

Ancestim : meilleur rendement, moins d'aphérèses

André Gagnon, M.Sc., pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Résumé

L'Ancestim, commercialisé par la société Amgen sous le nom de STEMGEN®, est un homologue du facteur de croissance des cellules souches humain endogène issu de la technologie de l'ADN recombinant. Commercialisé au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande depuis octobre 1999, il est indiqué en association avec le G-CSF afin d'augmenter le nombre de cellules souches du sang périphérique devant servir au cours de la greffe. Il est inscrit depuis janvier 2000 à la liste de la RAMQ mais il doit être administré par du personnel médical compétent où l'équipement de réanimation et/ou les médicaments requis sont disponibles.

Les traitements de chimiothérapie à forte dose avec réinjection de cellules souches sont de plus en plus utilisés pour le traitement des patients cancéreux dont le pronostic est sombre. La greffe de cellules souches de sang périphérique (CSSP) autologue a remplacé la transplantation de moelle osseuse autologue comme approche privilégiée pour sauvegarder les cellules souches après une chimiothérapie myéloablatrice.

Plusieurs essais cliniques ont à présent établi un lien clair entre la dose de cellules souches réinjectées et le taux de rétablissement hématopoïétique. Dans le cadre de ces études, on a observé que les doses de cellules $CD34^+ \geq 5 \times 10^6 / \text{kg}$ ont été associées à une récupération plus rapide des neutrophiles et des plaquettes chez un pourcentage plus grand de patients, indépendamment du diagnostic. En plus de la quantité de cellules $CD34^+$ perfusées, la dose et le pourcentage de cellules $CD34^+ 33^-$ (c.-à-d. la qualité des cellules) ont été identifiés comme facteurs de prévisibilité indépendants significatifs à l'égard de la cinétique de la prise de greffe.

De nombreuses stratégies ont été utilisées pour accroître les rendements de cellules $CD34^+$. Parmi ces stratégies, mentionnons le recours à la chimiothérapie, aux facteurs stimulant les colonies (ou CSF, pour *colony stimulating factors*) ou l'association de chimiothérapie et de CSF et le recours à des aphaérèses de plus grand volume. Malgré ces nouvelles stratégies, des patients (jusqu'à 30 %) peuvent encore avoir besoin d'un prélèvement de moelle osseuse ou d'une seconde mobilisation pour obtenir un rendement de cellules souches adéquat. Certains de ces patients n'obtiendront jamais un nombre suffisant de cellules souches sanguines avec les stratégies actuelles et demeurent de mauvais candidats à la greffe.

L'introduction d'Ancestim, r-metHuSCF (Stemgen®) et de G-CSF filgrastim (Neupogen) nous offre une nouvelle

stratégie. L'association d'Ancestim (STG) et de G-CSF donne lieu à une augmentation des CSSP circulantes qui est reliée à la dose, ce qui procure des avantages cliniques.

Pharmacologie

Le STG est un homologue du facteur de croissance des cellules souches (SCF) humain endogène, issu de la technologie de l'ADN recombinant (1). Le SCF endogène est un facteur de croissance hématopoïétique produit par les fibroblastes de la moelle osseuse (2). Les facteurs de croissance hématopoïétique, y compris les SCF, sont des glycoprotéines qui agissent sur les cellules hématopoïétiques en se fixant à des récepteurs spécifiques situés sur leur surface et en stimulant leur prolifération.

Glossaire

Aphaérèse

L'aphaérèse fait référence à une intervention au cours de laquelle le sang est mis en circulation dans une machine qui en extrait les cellules souches avant de réinjecter au patient les autres cellules sanguines.

Cellules souches

Formes primitives de cellules sanguines qui, lorsqu'elles parviennent à maturité, se différencient en globules rouges, en globules blancs et en plaquettes. Les cellules souches se forment dans la moelle osseuse et dans le sang. Le STG et le G-CSF contribuent à faire augmenter le nombre de cellules souches dans l'organisme.

Greffe de cellules souches de sang périphérique (CSSP), ou cellules progénitrices du sang périphérique

Intervention au cours de laquelle des cellules souches sont récoltées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose, conservées, puis réinjectées dans l'organisme après la chimiothérapie myéloablatrice.

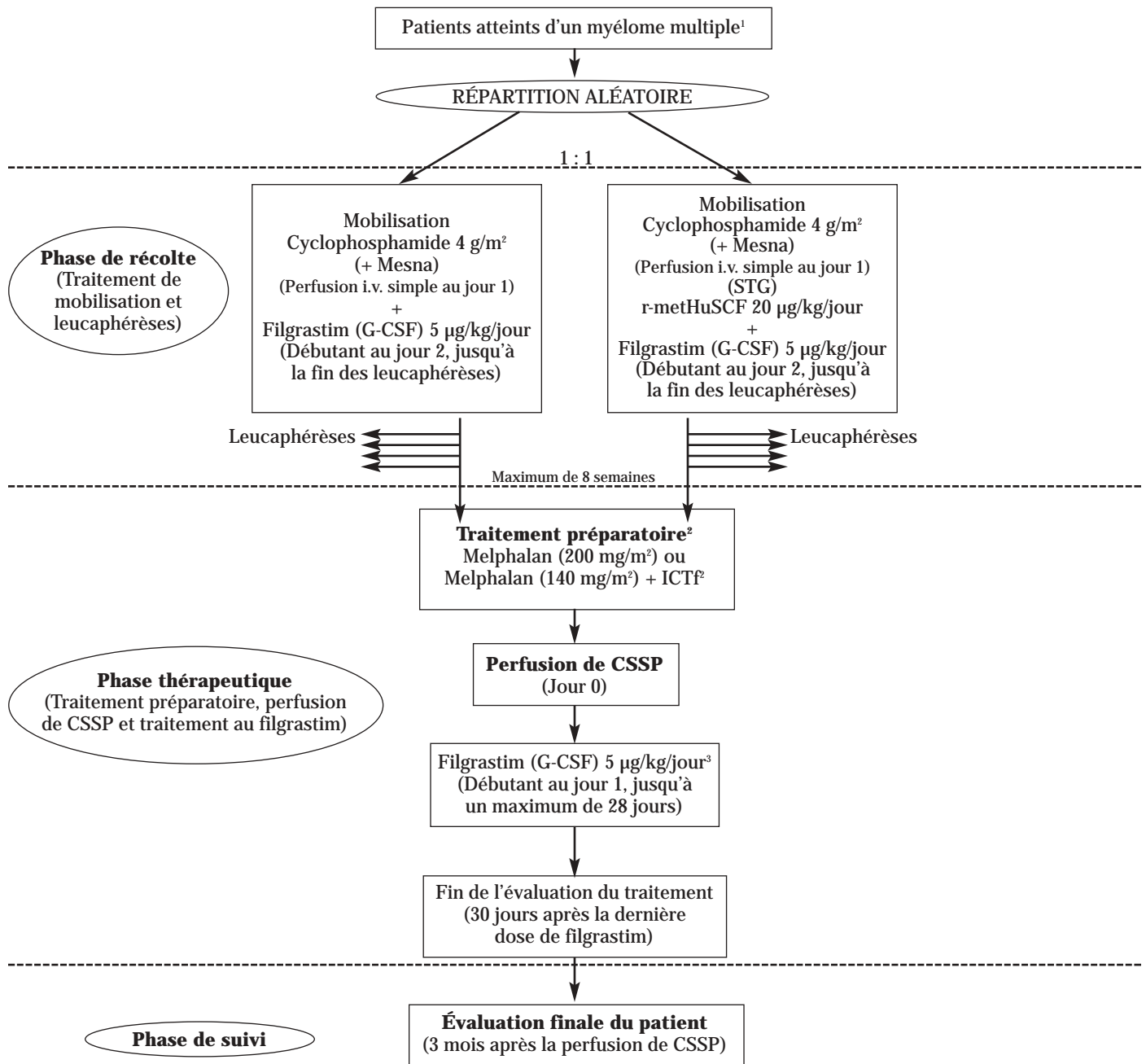
Facteur de cellules souches

Substance produite naturellement en petites quantités par l'organisme et qui favorise la production des cellules souches.

Ancestim (STG) en association avec G-CSF

Lors d'études de phases I et II réalisées auprès de 367 patients atteints de cancer du sein, de lymphome non hodgkinien (LNH) et de cancer de l'ovaire, l'administration de STG à des doses allant de 5 à 25 mcg/kg/jour en association avec une dose fixe de G-CSF a permis d'obtenir une augmentation proportionnelle à la dose des

Figure 1 : Modèle de l'étude et algorithme du traitement



1. La présélection a été terminée dans les deux semaines précédant la randomisation
2. Le melphalan pouvait être administré avant ou après l'ICTF (irradiation corporelle totale fractionnée)
3. Filgrastim a été administré jusqu'à ce que la NAN (Neutrophile Absolute Number) post-perfusion ait atteint $\geq 1,0 \times 10^9/L$ trois jours consécutifs ou $\geq 10 \times 10^9/L$ un jour; la durée maximale du traitement a été de 28 jours.

cellules souches du sang périphérique (CSSP) comparativement à l'administration de G-CSF seulement (3). Les CSSP incluait des cellules CD34⁺, des unités formant des colonies de granulocytes-macrophages (CFU-GM) et des unités formant des colonies de cellules de la lignée érythrocytaire (BFU-E).

Chez les patients recevant une association de cytokines, cette augmentation des CSSP circulantes a permis d'obtenir des rendements d'aphérèses deux à trois fois plus importants que chez les patients recevant uniquement le G-CSF. Après l'arrêt du traitement par STG plus G-CSF, les taux de CSSP sont revenus à leurs valeurs initiales en 4 à 7 jours. Le STG utilisé seul n'a pas entraîné de mobilisation significative des CSSP à la seule dose testée de 5 mcg/kg/jour (3).

Dans toutes les études réalisées jusqu'ici, les taux de leucocytes, d'éosinophiles, de basophiles, de globules rouges et de plaquettes étaient comparables aux taux observés chez les patients recevant du G-CSF seul.

In vitro, le STG a peu d'effets stimulants sur les cellules indifférenciées hématopoïétiques, mais il stimule la formation de nombreux facteurs de croissance hématopoïétique, notamment le facteur stimulant de colonies de granulocytes (G-CSF), le facteur stimulant de colonies de granulocytes-macrophages, l'érythropoïétine et le facteur de croissance des mégacaryocytes et l'interleukine-2 (2). *In vivo*, le STG donné à doses élevées stimule les lignées hématopoïétiques chez les animaux, alors que lorsqu'il est donné à des doses plus faibles, il agit en synergie avec le G-CSF pour mobiliser les CSSP (2).

Expérience clinique

Dans un essai clinique contrôlé de phase III, des patientes atteintes de cancer du sein ont été attribuées par répartition aléatoire à un groupe recevant 20 mcg/kg/jour de STG s.c. en association avec 10 mcg/kg/jour de G-CSF ou à un groupe recevant 10 mcg/kg/jour de G-CSF seul. Cette étude a indiqué que les avantages du traitement par STG et G-CSF incluait une réduction du nombre d'aphérèses requises pour obtenir un nombre cible de CSSP et une augmentation de la proportion de patientes chez qui on a pu obtenir un nombre optimal de CSSP (3).

L'étude a été réalisée auprès de patientes atteintes de cancer du sein au stade II, III ou IV qui avaient reçu un traitement antérieur médian de cinq cycles de chimiothérapie. Les patientes recevant le STG ont reçu comme prémédication des antihistaminiques anti-H₁ et anti-H₂, un bronchodilatateur pour inhalation et de la pseudoéphédrine. Le 5^e jour de l'administration des cytokines,

on a commencé les aphérèses. Les aphérèses et l'administration des cytokines ont été maintenues jusqu'à l'obtention du nombre visé de 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg (poids corporel réel), jusqu'à un maximum de cinq aphérèses. Ce nombre cible était basé sur les résultats d'une étude antérieure qui avait indiqué que la perfusion de 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg s'accompagnait d'une probabilité élevée d'une remontée rapide des plaquettes (avant le 14^e jour) et d'une faible probabilité de délai dans la remontée des plaquettes (>28 jours) (3).

Après le prélèvement des CSSP, les patientes chez qui on avait récolté au moins 1 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg ont subi une chimiothérapie à doses élevées (4). La perfusion de CSSP a commencé 2 jours après la dernière dose de chimiothérapie. Le G-CSF (10 mcg/kg/jour) a été instauré le premier jour de perfusion des CSSP et toutes les patientes ont été suivies pour vérifier la remontée des neutrophiles à $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et celle des plaquettes à $\geq 20 \times 10^9/L$.

Le traitement par STG plus G-CSF a permis une mobilisation prolongée des CSSP, permettant des prélèvements d'un plus grand nombre de cellules CD34⁺ et une augmentation de la proportion de patientes atteignant le nombre visé de cellules (63 %) comparativement au traitement par G-CSF seul (47 %). Cette amélioration de la mobilisation des cellules CD34⁺ a permis une baisse statistiquement significative ($p=0,038$) du nombre d'aphérèses requises pour obtenir le nombre cible de CSSP. Les patientes recevant le STG plus G-CSF ont atteint le nombre visé de CSSP avec un nombre médian de quatre aphérèses, alors que celles recevant uniquement le G-CSF ont requis un nombre médian d'au moins six aphérèses (autrement dit, moins de 50 % des patientes traitées par G-CSF ont atteint le nombre visé de cellules en cinq aphérèses).

Le nombre médian de jours avant la prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes après une chimiothérapie à doses élevées était similaire pour les patientes recevant le STG plus G-CSF et celles recevant G-CSF seul : 10 et 9 jours respectivement, avant la remontée des neutrophiles et 11 jours avant la remontée des plaquettes indépendamment des transfusions. De façon générale, STG a été bien toléré quand il a été administré par voie s.c. à une dose de 20 mcg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 9 jours consécutifs.

Dans cette étude, la proportion de patientes qui ont été considérées comme des échecs de la mobilisation ou de la prise de greffe - c'est à dire, n'ayant pas obtenu, en cinq aphérèses, un nombre minimal de cellules CD34⁺ (1 x 10⁶/kg) pour permettre une chimiothérapie à doses élevées avec un soutien par CSSP ou ayant présenté un délai avant la remontée des plaquettes

(≥28 jours) - était plus faible parmi les patientes recevant STG plus G-CSF, comparativement à celles recevant G-CSF seul (3,5 vs 7,4 %).

Plusieurs autres études contrôlées avec une répartition aléatoire appuient également l'efficacité de STG dans le cancer du sein, le cancer ovarien, le lymphome et le myélome multiple (Figure 1). Dans des études où la stratégie de mobilisation utilisait uniquement des cytokines, l'aphérèse commençait habituellement au 5^e jour (4,5,6,7,8). Dans des études de mobilisation avec chimiothérapie plus cytokines, la leucaphérèse a commencé quand le nombre de leucocytes atteignait $4 \times 10^9/L$ après le nadir lié à la chimiothérapie (c'est-à-dire habituellement entre le jour 9 et le jour 18) (9,10).

Dans ces études de phase III, l'ajout de STG à G-CSF a permis d'augmenter le nombre de cellules CD34⁺ recueillies lors des aphérèses, d'augmenter le nombre de patients présentant des prélèvements $\geq 5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg et de réduire le nombre d'aphérèses requises pour obtenir 5×10^6 cellules CD34⁺/kg.

Lors des essais cliniques avec STG, il a toujours été utilisé en association avec G-CSF pour la mobilisation des CSSP. Le taux de remontée des neutrophiles et des plaquettes après l'injection des CSSP, en l'absence de G-CSF après la greffe, n'a pas été étudié dans ces travaux cliniques qui n'étaient pas conçus pour évaluer les effets de STG sur la croissance des tumeurs ou la survie des patients. Néanmoins, les taux de réponse et de survie ont été similaires entre les divers groupes de traitement (11).

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques sont décrits au Tableau I.

Tableau I : Pharmacocinétique (11)

| | |
|---|---|
| Pharmacocinétique | linéaire |
| Dose | 20 mcg/kg |
| Absorption s.c. | premier ordre, T _{1/2} 35-41 h |
| Biodisponibilité | Indéterminée chez l'humain chez les non-humains > 60 % |
| Distribution | Initialement : plasma, reins, puis tous les tissus |
| Élimination : T _{1/2} initiale | 2 à 5 h |
| T _{1/2} terminale | 35 à 41 h |
| Cl | 35 à 40 mL/h/kg |
| Insuffisance rénale | conc. STG (ou ignore les conséquences cliniques) |

Indications

Le STG est indiqué en association avec le G-CSF pour permettre de maintenir l'augmentation du nombre de cellules souches du sang périphérique pouvant être greffées, pour augmenter la proportion de patients obtenant le nombre de CSSP désiré et pour réduire le nombre d'aphérèses requises pour recueillir un nombre donné de CSSP. La dose maximale de STG dans cette indication est de 20 mcg/kg/jour, en général pendant 9 à 12 jours (11).

Le STG sera utilisé pour faire passer les cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique, en association avec G-CSF, et avec ou sans chimiothérapie mobilisant les CSSP. On peut utiliser les cellules souches ainsi recueillies pour la greffe après des traitements myéloablatifs (11).

L'injection d'un nombre plus élevé de CSSP est associée à une plus grande probabilité d'une prise de greffe rapide après une chimiothérapie à doses élevées (11).

Précautions

Les études animales précliniques ont indiqué une augmentation du risque de réactions généralisées du type allergique (incidence et gravité plus élevées) quand le STG est administré par voie I.V. Ainsi, tous les patients doivent recevoir à titre prophylactique des antihistaminiques anti-H₁ et anti-H₂, ainsi qu'un bronchodilatateur pour prévenir ou limiter la possibilité de réactions généralisées du type allergique (anaphylactoïdes).

En résumé, lors des essais cliniques, sur 687 patients traités par STG à raison de < 30 mcg/kg/jour (y compris 349 patients recevant 20 mcg/kg/jour) seulement 5 % des patients ont développé des réactions généralisées du type allergique. Dix patients sur 37 recevant du STG à raison de 30 à 100 mcg/kg/jour ont développé des réactions généralisées du type allergique. Dans les études sur les CSSP dans lesquelles les patients ont reçu la prémédication et qui excluaient les patients présentant des antécédents de troubles allergiques sévères, l'incidence de ce problème était de 3 %. Chez 3 de ces 16 patients, ces réactions étaient limitées à des symptômes cutanés (urticaire). Les autres manifestations étaient caractérisées par des symptômes cutanés (urticaire, prurit) et respiratoires (dyspnée, voix rauque, sensation de constriction du pharynx). L'œdème de Quincke et des symptômes cardiovasculaires (tachycardie, hypotension) ont également été observés. Chez deux patients, ces réactions sont survenues à l'occasion de la première exposition au produit mais la plupart survenaient dans les 12 heures suivant l'administration. Les symptômes ont disparu après l'administration d'autres antihistami-

niques ou de corticostéroïdes. Dans des cas exceptionnels, des bronchodilatateurs et de l'épinéphrine ont été utilisés pour traiter ces réactions. On note que les symptômes peuvent réapparaître chez les patients quand ils sont exposés à nouveau au produit, mais pas forcément avec la dose suivante. En cas de réactions sévères, la réexposition reste déconseillée. Malheureusement, on ignore si les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie, d'asthme, d'urticaire récurrente et d'oedème de Quincke présentent un plus grand risque de réactions associées au STG (11).

Utilisation concomitante avec la chimio-radiothérapie

En raison de la sensibilité possible des cellules myéloïdes à division rapide à la chimio-radiothérapie cytotoxique, il est déconseillé d'utiliser le STG pour la période allant de 24 heures avant l'administration de chimio-radiothérapie jusqu'à 24 heures après (11).

Potentiel de facteur de croissance

Quand on utilise le STG avec le G-CSF pour mobiliser les CSSP, il est possible qu'on prélève des cellules tumorales dans le produit d'aphérèse. Jusqu'à présent, on n'a pas bien étudié l'effet de la réinjection des cellules tumorales dans l'organisme et les données actuellement

disponibles restent non concluantes. L'étude de phase III n'a pas permis de trouver de différence dans l'incidence de contamination par le cancer du sein dans les produits d'aphérèse de patientes dont les CSSP avaient été mobilisées avec STG plus G-CSF (3 des patientes) par comparaison avec les patientes dont les CSSP avaient été mobilisées avec G-CSF seul (5 % des patientes) (4).

Personnes âgées

Seulement neuf cancéreux âgés de 65 ans et plus ont été traités par le STG lors d'essais cliniques et on a pas observé d'augmentation apparente de l'incidence ni de gravité des manifestations adverses chez cette clientèle qui avait reçu des agents de prémédication (11).

Réactions indésirables

Le STG est généralement bien toléré. Lors des essais cliniques, plus de 500 patients ont reçu du STG (5 à 30 mcg/kg/jour) en association avec du G-CSF (5 à 12 mcg/kg/jour) pour la mobilisation des CSSP. Dans ce contexte, le STG a été administré en association avec une prémédication comprenant des antihistaminiques (H₁ et H₂) ainsi qu'un bronchodilatateur. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées chez ces patients ont été les suivantes (Tableau II) :

Tableau II : Événements indésirables de l'ancestim (STG) associé au G-CSF lors d'essais cliniques chez plus de 500 patients (11).

| % des patients présentant des réactions | |
|---|------------------------|
| Manifestation | Ancestim (STG) + G-CSF |
| Réactions au site d'injection | 81 |
| érythème | 56 |
| prurit | 23 |
| urticaire | 15 |
| Symptômes musculo-squelettiques | 48 |
| Réactions cutanées à distance | 19 |
| Symptômes respiratoires | 27 |
| Réactions généralisées du type allergique | 3 |
| pleurésie, péricardite, fuite capillaire | 0 |

Tableau III : Fréquence des manifestations adverses dans les essais cliniques (3, 11)

| % des patientes présentant des réactions | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|
| Manifestation | Ancestim (STG) + G-CSF (n = 100) | G-CSF seul (n = 104) |
| Réactions au site d'injection | 92 | 10 |
| Paresthésie | 29 | 35 |
| Symptômes respiratoires | 28 | 16 |
| Réactions cutanées à distance | 21 | 7 |
| Nausées | 16 | 23 |
| Céphalées | 13 | 23 |
| Étourdissement | 12 | 6 |
| Tachycardie | 8 | 0 |

Par comparaison, dans l'essai contrôlé avec répartition aléatoire de phase III sur STG plus G-CSF chez des patientes atteintes de cancer du sein (n = 204), les manifestations indésirables suivantes ont été signalées pendant la phase de mobilisation de l'étude (avec STG 20 mcg/kg/jour plus G-CSF 10 mcg/kg/jour versus G-CSF seul 10 mcg/kg/jour), survenant avec une différence d'au moins 5 % entre les deux groupes de traitement (Tableau III).

Dans cet essai clinique de phase III, on n'a pas signalé de réactions adverses sévères ou fatales pouvant être attribuées au STG. On a signalé trois cas de réactions généralisées de type allergique chez des patientes qui ont reçu STG plus G-CSF pour la mobilisation des CSSP. Ces réactions sont apparues dans les 4 à 12 heures suivant l'injection; aucune n'a été observée après la première dose de STG. Une patiente qui ne respectait pas le traitement avec les antihistaminiques a développé une toux, une dyspnée, une voix rauque et une sensation de constriction du pharynx. Une autre a développé une urticaire généralisée et la troisième a présenté une réaction multisymptomatique, avec un oedème de Quincke, de la dyspnée, des vomissements et de la fièvre. Les symptômes sont disparus après traitement avec des stéroïdes ou des doses supplémentaires d'antihistaminiques. On n'a pas déterminé la dose maximale tolérée de STG quand il est administré en association avec des agents de prémédication. Cependant, l'incidence de réactions généralisées du type allergique semble être proportionnelle à la dose (3,11).

Récemment, un rapport de réaction allergique sévère de niveau IV liée à l'utilisation de STG a été signalé dans un protocole d'étude internationale portant sur l'aplasie médullaire. Il s'agissait d'un patient ayant récemment reçu un diagnostic d'aplasie médullaire et recevant 50 mcg/kg de STG 3 fois par semaine. Les investigateurs ont pensé que la réaction avait été déclenchée par l'injection accidentelle du produit dans une veinule sous-cutanée. L'administration de STG I.V. est donc absolument contre-indiquée. Cette contre-indication s'appuie sur des études avec administration répétée de STG réalisées chez d'autres primates. Ces études ont permis d'observer des réactions anaphylactoides sévères quand le STG était administré en injection I.V. rapide. Le STG n'a jamais été administré par voie I.V. de façon intentionnelle (11).

Interactions médicamenteuses

Aux doses étudiées, le STG n'altère pas la cinétique du G-CSF alors que ce dernier altère celle du STG. On ignore si le STG entraîne des interactions avec d'autres médicaments. Le potentiel d'interactions avec des médi-

caments, comme les agents de contraste utilisés en radiologie qui peuvent potentialiser la libération d'histamine ou d'autres médiateurs des mastocytes, est inconnu (11).

Tableau IV : Posologie et administration (4,5,11,12)

Prémédication

12 à 24 h avant la première injection d'ancestim (Stemgen^{MD}) :

- Administrer un anti-H₁ [diphénhydramine (Benadryl[®]) 50 mg PO aux 6 h ou cétirizine (Reactine[®]) 10 mg PO une fois par jour].
- Administrer un anti-H₂ [ranitidine (Zantac^{MD}) 150 mg PO aux 12 h ou 300 mg PO die].
- Programmer les doses suivantes de façon à ce qu'une dose soit administrée 60 à 90 minutes avant chaque injection d'ancestim.
- Donner des anti-H₁ et H₂ ad 48 h après la dernière injection d'ancestim.
- Donner Salbutamol (Ventolin^{MD}) en aérosol, 2 bouffées, 30 à 60 minutes avant chaque injection d'ancestim (Stemgen[®])

Ancestim (Stemgen[®]) 20 mcg/kg/j en injection s.c.

(on ne doit pas administrer par voie I.V. ou par perfusion s.c. continue) doit être administré par du personnel médical compétent dans un milieu où l'équipement de réanimation et/ou les médicaments requis sont disponibles.

+ G-CSF (Neupogen^{MD}) 10 mcg/kg/j en injection s.c.

- On ne doit pas administrer ancestim sans G-CSF.
- Toutefois l'ancestim et le G-CSF doivent être administrés en injections séparées à des points d'injection différents.

Régimes de mobilisation avec utilisation unique des cytokines :

- L'administration quotidienne d'ancestim + G-CSF avec les aphérèses à partir du 5^e jour s'est révélée sûre et efficace.
- Surveiller la numération leucocytaire après 4 jours de traitement par ancestim + G-CSF.
- Diminuer la dose de G-CSF si la leucocytose > 100 x 10⁹ /L.

Régimes de mobilisation basés sur la chimiothérapie et les cytokines :

- L'administration quotidienne d'ancestim + G-CSF doit être instaurée 24 h après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique.
- Débuter l'aphérèse lorsque la numération des leucocytes s'élève à 4 x 10⁹/L après l'atteinte du seuil minimum (nadir) provoqué par la chimiothérapie (habituellement entre les jours 9 à 18).

Tableau V : Fiche descriptive

| | |
|----------------------------------|---|
| Description du produit | <ul style="list-style-type: none">• poudre lyophilisée, sans agent de conservation, qui doit être reconstituée et administrée en s.c.• fiole monodose contenant 1 875 mcg de STG• reconstituer avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection et donnent ainsi des concentrations de STG de 1,5 mg/mL ou 1 500 mcg de STG avec un volume prélevable de 1 mL. La stabilité de la fiole reconstituée est de 24 heures à une température de 2 à 8° C. Cependant, il est recommandé de l'administrer immédiatement après sa reconstitution. |
| Entreposage | <ul style="list-style-type: none">• Poudre stérile à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8° C• Ne pas congeler |
| Précautions pour la manipulation | <ul style="list-style-type: none">• S'assurer que la température soit contrôlée durant le transport• Toute fiole de STG laissée à la température ambiante pendant plus de 72 heures doit être jetée. |
| Prix | <ul style="list-style-type: none">• 1 boîte contenant 3 fioles de STG + 3 fioles d'eau stérile = 1 200,00 \$ |

Impact clinique de l'utilisation de l'ancestim en association avec le G-CSF

Facteurs influençant le nombre de cellules CD34+ recueillies

Plusieurs études ont dégagé les paramètres qui peuvent être associés à une mobilisation insuffisante des CSSP, notamment (13,14,15,16) :

- une remontée lente des monocytes et des plaquettes lors de la cueillette des CSSP;
- un piètre statut fonctionnel;
- l'utilisation de < 4 g/m² de cyclophosphamide pour la mobilisation;
- des antécédents de radiothérapie extensive;
- avoir reçu ≥ 6 cycles de chimiothérapie avant la mobilisation des CSSP;
- une chimiothérapie cytotoxique dans les deux mois précédant la mobilisation des CSSP;
- l'âge (les jeunes patients obtiennent de meilleurs résultats);
- un envahissement de la moelle osseuse.

Il est difficile de mobiliser les CSSP chez les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie selon le protocole MOPP ou DEXA-BEAM, ou encore, une chimiothérapie avec melphalan. Des retards significatifs de la remontée plaquettaire ont été observés chez ces patients après un traitement à dose élevée (17,18,19) .

Chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkien (LNH) de degré intermédiaire qui ont reçu des facteurs de croissance hématopoïétique comme seule stratégie de mobilisation, le traitement antérieur au moyen d'agents chimiothérapeutiques toxiques pour les cellules souches (cytarabine ≥ 7,5 g, melphalan, moutarde azotée, nitrosourées, procarbazine) permet de prévoir la cueillette d'un nombre statistiquement inférieur de cellules CD34+ à la suite de leucaphérèses répétées. Cette définition d'une chimiothérapie toxique pour les cellules souches permet également de prédire un retard de la remontée plaquettaire à 20 000/μL et plus comparativement aux patients qui n'ont pas été traités de cette façon (20).

Un essai prospectif avec répartition aléatoire a été effectué par Stiff et coll. sur 102 patients atteints de lymphomes qui avaient été fortement prétraités. Cet essai comparait l'aptitude à recueillir une dose optimale de 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg à l'aide de STG (20 μg/kg/jour) en association avec du G-CSF (10 μg/kg/jour) comparativement à G-CSF seul. Après cinq jours d'aphérèse, 44 % des patients du groupe sous traitement associatif ont atteint l'objectif de cellules CD34+, contre 17 % dans le groupe sous G-CSF seul (p = 0,02). De plus, 26 % des sujets du groupe traité par G-CSF seul, contre 16 % du groupe sous traitement associatif, n'ont pas atteint le seuil minimum défini de 1 x 10⁶ cellules CD34+/kg. Dans cette population de patients à haut risque de mobilisation insuffisante, le rendement total médian des cellules CD34+ pour les patients sous STG + G-CSF a été de 3,6 x 10⁶ cellules CD34+/kg, contre 2,4 x 10⁶ cellules CD34+/kg dans le groupe sous G-CSF seulement (p = 0,041) (4).

Les patients présentant les critères ci-dessus ont besoin d'un plus grand nombre de cellules CD34+ et d'une meilleure probabilité d'atteindre les rendements cibles optimaux. Non seulement le STG et le G-CSF font-ils augmenter le nombre de cellules CD34+ dans le sang, mais ils font également augmenter la proportion de patients chez qui il est possible de procéder à une récolte optimale de CSSP (3,5,6,10,12,21).

Facteurs de prévisibilité du rétablissement hématopoïétique

Une analyse chez 375 patients ayant reçu une greffe de cellules souches de sang autologue a révélé que la

dose de cellules souches CD34⁺ est un facteur de prévisibilité du taux de rétablissement hématopoïétique (22).

En revanche, d'autres variables, notamment le diagnostic, le régime préparatoire et les complications entourant la greffe, de même que certains médicaments, semblent modifier l'effet de la dose de cellules souches CD34⁺ sur le rétablissement hématopoïétique (15,21,22).

Plusieurs groupes ont étudié les facteurs pouvant influencer la prise de greffe après une greffe autologue. Récemment, les variables qui avaient un effet à long terme sur la fonction hématopoïétique après la greffe ont fait l'objet d'une analyse (23). Kiss et coll. ont montré que la dose de CD34⁺ exerce également une influence sur la prise de greffe tardive de CSSP autologue, comme en fait foi la présence de numérations plus élevées de cellules sanguines périphériques chez les patients qui reçoivent beaucoup de cellules CD34⁺ (23).

Les données tirées de l'étude d'Amigo et coll. indiquent que les nombres de CFU-GM et de cellules CD34⁺ perfusées sont les plus importants facteurs pour le maintien d'une hématopoïèse adéquate à long terme après la greffe autologue (24).

Le STG et le G-CSF accroissent le nombre médian total de cellules CD34⁺ par rapport au G-CSF seul (3,5,10,12). Cela entraîne une augmentation de la proportion de patients qui reçoivent l'objectif optimal de CD34⁺ et qui parviennent ainsi à un rétablissement hématopoïétique rapide, soutenu et fiable.

Dans les données publiées par Shpall, les paramètres principaux étaient la proportion plus grande de patients aptes à atteindre le nombre optimal de cellules CD34⁺ (> 5 x 10⁶ cellules CD4⁺/kg) avec moins d'aphérèses grâce à STG et G-CSF (5). Cette observation rejoint les conclusions d'une étude clinique européenne sur le myélome multiple (MM) (12). Dans cette étude, un plus grand nombre de patients ont atteint le nombre optimal de cellules CD34⁺ au moyen d'une seule apherèse.

Dose optimale de CD34⁺ à utiliser pour la greffe de CSSP?

Il est possible de mesurer et compter les CSSP dans le produit de l'aphérèse à l'aide de la cytométrie de flux. Le nombre de cellules CD34⁺ recueillies est en forte corrélation avec le temps de remontée des granulocytes et des plaquettes.

Ainsi, dans l'étude de Weaver et coll., on a observé qu'à mesure que la dose de cellules CD34⁺ augmentait pour passer de 2,5 à 5 x 10⁶/kg, le nombre de jours requis pour obtenir une numération absolue des neutrophiles de 500 cellules/μl diminuait significativement (21).

Dans cette étude, le nombre de jours requis pour atteindre l'autonomie par rapport aux transfusions plaquettaires a également chuté à mesure que la dose des cellules souches CD34⁺ augmentait jusqu'à 5 x 10⁶/kg. Weaver a conclu que pour améliorer le taux de rétablissement hématopoïétique et pour obtenir un pourcentage supérieur de patients chez qui la prise de greffe est rapide, une dose de cellules souches CD34⁺ de ≥ 5 x 10⁶/kg est nécessaire (21). Glaspy a démontré qu'à mesure que la dose de cellules CD34⁺ augmente, le nombre de jours pour atteindre la remontée des neutrophiles et des plaquettes diminue significativement (3).

En fait, plusieurs seuils de doses de cellules souches sanguines qui affectent le taux de rétablissement hématopoïétique et les besoins en transfusion sont désormais bien établis.

Au cours de l'étude de Pecora et coll., le nombre de jours pour atteindre un rétablissement des neutrophiles et des plaquettes a été plus grand chez les patients qui avaient reçu une dose totale de cellules souches sanguines CD34⁺ ≤ 2,5 vs ≥ 2,5, ≤ 5 vs ≥ 5 et ≤ 10 vs ≥ 10 x 10⁶/kg (22). Le nombre de jours nécessaires pour le rétablissement des neutrophiles et des plaquettes a été semblable chez les patients qui avaient reçu une dose totale de cellules CD34⁺ de 10 ou > 10⁶/kg. Ces données laissent croire qu'un minimum de 7 jours pour atteindre une numération des neutrophiles de 500 cellules/μl et de 12 jours pour obtenir 50 000 plaquettes/μl sera observé après une chimiothérapie à forte dose, peu importe la dose de cellules souches sanguines. On a également démontré que certaines maladies comme la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le myélome multiple (MM) peuvent être associés à une prise plus lente de la greffe, même si les doses de cellules CD34⁺ sont comparables à celles que l'on administre à des patients atteints d'autres maladies comme le lymphome et le cancer du sein (18).

Lorsque le STG est utilisé en association avec le G-CSF, le rendement des cellules CD34⁺ est accru et une proportion plus grande de patients receveurs de greffe obtiennent un rétablissement hématopoïétique avec des doses de cellules souche ≥ 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg (3,5,10). Cela assure une prise rapide de la greffe de neutrophiles et de plaquettes, même dans le cas de maladies où la prise de greffe est parfois plus lente. Donc :

- La dose minimale de cellules souches requises pour obtenir une prise de greffe est encore indéterminée.
- La dose optimale de cellules souches apte à assurer une prise de greffe rapide est d'environ ≥ 5 x 10⁶ cellules CD34⁺/kg.

Stratégies chez les patients avec mobilisation difficile.

Ces stratégies incluent le prélèvement de moelle osseuse, le recours à de secondes mobilisation et l'administration de doses croissantes de G-CSF(4). Une solution de rechange à la récolte d'un nombre supérieur de cellules est l'établissement d'un régime de mobilisation qui rehaussera le nombre de cellules CD34⁺ recueillies lors de chaque aphérèse. Si cette stratégie risque de faire augmenter les coûts associés à la phase de mobilisation, elle comporte cependant des avantages cliniques et des économies pouvant être réalisées si l'on mobilise un plus grand nombre de cellules. Par exemple, en faisant augmenter la proportion de patients qui reçoivent une greffe optimale, on réduira le nombre d'échecs à la greffe.

Stiff et coll. ont procédé à un essai prospectif avec répartition aléatoire qui visait à comparer l'aptitude à recueillir une dose optimale de cellules de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg au moyen de STG (20 µg/kg/jour) en association avec du G-CSF (10 µg/kg/jour) par rapport à du G-CSF seul chez 102 patients atteints de lymphome hodgkinien et de lymphome non hodgkinien fortement prétraités. Après cinq jours d'aphérèses, 44 % des patients du groupe sous traitement associatif ont atteint la dose visée de CD34⁺, contre 17 % dans le groupe sous G-CSF seul. De plus, 26 % du groupe G-CSF seul, contre 16 % du groupe associatif, n'ont pas atteint le seuil minimum de 1×10^6 cellules CD34⁺/kg. Le rendement médian total des cellules CD34⁺ pour les patients sous STG et G-CSF a été de $3,6 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg contre $2,4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg dans le groupe G-CSF seul (4).

Groupes de patients qui ont plus de mal à mobiliser

Les patients atteints de MM ont plus de mal à mobiliser les cellules CD34⁺ que les patients qui ont été fortement prétraités, ce qui ralentit la prise de la greffe plaquettaire (18).

Une analyse rétrospective regroupant 312 patients qui ont reçu une greffe de CSSP autologue a révélé que la perfusion d'une dose de cellules CD34⁺ inférieure à $2,5 \times 10^6$ /kg était associée à un retard de la prise de greffe, de même qu'à une prolongation du temps d'hospitalisation, à l'utilisation plus grande de médicaments et de produits sanguins (22).

Les patients atteints de LNH ou de LMA (leucémie myéloïde aiguë) nécessitaient parfois des doses de cellules CD34⁺ encore plus élevées ($7,5 \times 10^6$ /kg et $5,0 \times 10^6$ /kg respectivement) pour améliorer la prise de greffe et abrégé la durée de l'hospitalisation (25).

Plusieurs études portant sur divers types de tumeurs et une chimiothérapie antérieure modérée à forte ont montré que le nombre total médian de cellules CD34⁺ recueillies avec STG et G-CSF était substantiellement plus grand qu'avec G-CSF seul (3,5,10,12).

Quel est le régime de mobilisation optimal?

L'efficacité de la mobilisation des CSSP peut être variable selon la maladie sous-jacente, l'ampleur de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie antérieures et du régime de mobilisation utilisé.

Dans l'étude avec répartition aléatoire de Shpall, on a comparé le nombre de leucaphérèses requises pour obtenir un rendement cible optimal de 5×10^6 CSSP CD34⁺/kg, à l'aide de STG 20 µg/kg/j en association avec G-CSF 10 µg/kg/j ou à l'aide de G-CSF seul chez 203 patientes atteintes d'un cancer du sein (5).

L'association de STG et G-CSF pour la mobilisation des CSSP a donné lieu à des réductions significatives du nombre de leucaphérèses requises pour atteindre le rendement optimal de cellules CD34⁺ en vue d'une greffe réussie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les réductions des leucaphérèses ont été rendues possibles parce que les patientes traitées au moyen de STG plus G-CSF présentaient des rendements plus élevés de cellules CD34⁺ à chaque jour de leucaphérèse, de telle sorte que la proportion cumulative de patientes atteignant l'objectif visé de cellules CD34⁺ au cours de la période de cinq jours de collecte était plus grande dans ce groupe pour les deux séries de données. Les patientes du groupe STG plus G-CSF avaient également des rendements de cellules CD34⁺ plus soutenus d'une leucaphérèse à l'autre. Les données relatives aux cellules CD34⁺ ont suggéré que les patientes qui avaient besoin de plus de deux leucaphérèses bénéficiaient davantage du recours au STG plus G-CSF (5).

Les résultats globaux de l'étude de Shpall ont révélé une hausse d'environ 20 % du nombre de patientes qui ont atteint l'objectif optimal de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg avec cinq leucaphérèses pour le groupe STG plus G-CSF que dans le groupe G-CSF seul. Par contre, on se rend également compte que pour les patientes qui n'ont pas atteint l'objectif optimal, celles qui faisaient partie du groupe STG plus G-CSF ont quand même obtenu un rendement de cellules CD34⁺ plus élevé que celles du groupe sous G-CSF seul, c'est-à-dire que des rendements médians de cellules CD34⁺ étaient plus élevés à chaque jour de leucaphérèse pour le groupe sous STG plus G-CSF (5).

Étant donné que les centres de greffe de CSSP optent de plus en plus pour la leucaphérèse pour obtenir un

nombre optimal de cellules CD34⁺, l'association de STG et de G-CSF offrira l'avantage additionnel par rapport à l'utilisation de G-CSF seul, d'une mobilisation soutenue au-delà de cinq jours de leucaphérèse, c'est-à-dire qu'il devient plus facile de procéder à des leucaphérèses quotidiennes, ce qui réduit la nécessité de procéder à une deuxième étape de mobilisation ou de prélever de la moelle osseuse en réserve (11).

Facon et coll. ont pour leur part conçu un essai avec répartition aléatoire afin de déterminer si l'ajout de STG et G-CSF à la chimiothérapie pouvait réduire également le nombre de leucaphérèses requises pour obtenir le même rendement de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg (12). Dans cette étude ils ont assigné 102 patients atteints de MM devant recevoir une chimiothérapie de mobilisation avec cyclophosphamide (4 g/m^2) soit à STG ($20 \text{ }\mu\text{g/kg/j}$) plus G-CSF ou à G-CSF seul ($5 \text{ }\mu\text{g/kg/j}$) administrés quotidiennement jusqu'à la fin des leucaphérèses (12).

Ils ont noté une différence significative entre les groupes traités quant au nombre de leucaphérèses requises pour recueillir 5×10^6 CD34⁺/kg. Les patients traités au moyen de STG plus G-CSF présentaient une chance trois fois plus grande d'atteindre 5×10^6 CD34⁺/kg avec une seule leucaphérèse comparative-ment aux patients ne recevant que le G-CSF. Le rendement médian des cellules CD34⁺ a été plus élevé dans le groupe STG lors de la première leucaphérèse ($11,3$ contre $4,0 \times 10^6/\text{kg}$) et toutes les leucaphérèses ($12,4$ contre $8,2 \times 10^6/\text{kg}$) (12).

Chez les patients ayant reçu un régime de mobilisation leur permettant d'atteindre un rendement optimal de cellules CD34⁺, le temps de prise de greffe a été semblable dans les deux groupes. Ainsi, les cellules mobilisées au moyen de STG et G-CSF ont été considérées efficaces et sûres pour l'obtention d'une prise de greffe rapide (12).

L'ajout de STG au G-CSF après la chimiothérapie pour la mobilisation des CSSP a donné lieu à un accroissement significatif du rendement des cellules CD34⁺ et à une réduction concomitante du nombre de leucaphérèses requises pour recueillir un seuil optimal de 5×10^6 CD34⁺/kg (12). L'association de cytokines à la chimiothérapie constitue donc le régime de mobilisation de choix lorsqu'il est comparé au régime avec cytokines seuls.

Récemment, Keeney et coll., ont observé chez 20 patients atteints de MM chez qui on avait mobilisé à l'aide de cyclophosphamide, ($2,5 \text{ mg/m}^2$) suivi de STG ($20 \text{ }\mu\text{g/kg/j}$) et G-CSF ($10 \text{ }\mu\text{g/kg/j}$) pendant 11 jours, que l'on obtenait 5×10^6 CD34⁺/kg pour tous les patients et en une seule aphérèse au jour 11. Ils ont conclu que le

jour optimal pour obtenir le nombre voulu de CD34⁺ en une seule aphérèse était le jour 11 (26).

Analyse économique

Le STG peut produire, malgré son coût, un impact économique favorable lorsqu'il est associé au G-CSF, et ce, de plusieurs façons qui ont toutes un lien direct avec l'aptitude de STG à faire augmenter le nombre de cellules souches. Cette augmentation des CSSP circulantes qui est reliée à la dose procure les avantages cliniques suivants :

1. Réduction des chirurgies pour prélèvement de moelle osseuse et/ou réduction des interventions de mobilisations à répéter en cas d'échec.

Actuellement 20 à 30 % des patients sont de mauvais candidats à la greffe en raison d'une récolte insuffisante de cellules souches. Ceci fait en sorte que de nombreux patients auront besoin d'un prélèvement de moelle osseuse de réserve et/ou d'une autre intervention de mobilisation des cellules souches, ce qui accroît les coûts de la greffe (27,28). Puisque le STG augmente la proportion de patients qui atteignent l'objectif de cellules souches visé, il permet de réduire le nombre de prélèvements de moelle osseuse et/ou de remobilisation des cellules souches, ce qui permet d'économiser temps et ressources au bloc opératoire (27,28).

2. Réduction potentielle de la durée de séjour et de l'utilisation des ressources liées aux soins d'appoint.

Le STG pourrait abrégé la prise de greffe, ce qui réduirait les coûts associés aux soins à prodiguer après la greffe (ex. : transfusions de plaquettes et de culots globulaires, antibiothérapie, etc.) (3,21,22).

3. Réduction des aphérèses et du traitement des cellules qui y est associé.

Le STG associé au G-CSF permet de réaliser des économies en réduisant le nombre d'aphérèses et les étapes de traitement et de cryopréservation des cellules (3,5,10,12). Selon ces études, on évite une ou deux aphérèses selon le type de tumeur et les antécédents de chimiothérapie antérieure. Une étude canadienne a estimé à près de 1 200 \$ le coût d'une aphérèse, ce qui inclut, en moyenne, les coûts d'entreposage et de traitement (29).

4. Réduction des perturbations d'horaires des aphérèses.

L'utilisation de STG diminuera le nombre de séances d'aphérèses en rendant la mobilisation des CSSP plus

prévisible. Une meilleure prévisibilité devrait éventuellement se traduire par un meilleur rendement étant donné qu'un plus grand nombre de sujets pourront être traités avec les mêmes ressources (11).

Ainsi, l'association de STG et de G-CSF optimise la mobilisation initiale des CSSP et procure des avantages cliniques, des avantages sur la qualité de vie et des avantages économiques lorsqu'il est question d'aphérèses.

Références

- Martin FH, Suggs SV, Langley KE et coll. Primary structure and functional expression of rat and human stem cell factor DNAs. *Cell*. 1990; 63:203-211.
- Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood*. 1997; 90:1345-1364.
- Glaspy JA, Shpall EJ, LeMaistre CF et coll. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with Filgrastim in breast cancer patients. *Blood*. 1997; 90:2939-2951.
- Stiff P, Gingrich R, Luger S et coll. Improved collection using STEMGEN (stem cell factor, SCF) and Filgrastim (G-CSF) compared to G-CSF alone in heavily pretreated lymphoma (NHL) and Hodgkin's (HD) patients (pts). *Blood*. 1997; 90:591. Abstract.
- Shpall EJ, Wheeler CA, Turner SA et coll. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and Filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood*. 1999; 93(8):2491-2501.
- Tricot G, Jagannath S, Desikan KR et coll. Superior mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC) with r-metHuSCF (SCF) and r-metHuG (filgrastim) in heavily pretreated multiple myeloma (MM) patients. *Blood*. 1996; 88:388. Abstract.
- Basser RL, To LB, Begley CG et coll. Rapid hematopoietic recovery after multicycle high-dose chemotherapy: enhancement of Filgrastim-induced progenitor-cell mobilization by recombinant human stem-cell factor. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1899-1908.
- Moskowitz C, Stiff P, Gordon M et coll. Recombinant methionyl human stem cell factor and Filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-hodgkin's lymphoma patients-results of a phase I/II trial. *Blood*. 1997; 89:3136-3147.
- Harousseau JL, Facon T, Maloïse F et coll. Stem cell factor in combination with Filgrastim following chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell mobilization. *Br J Haematol*. 1998; 102:152. Abstract.
- Weaver A, Chang J, Wrigley E et coll. Randomized comparison of progenitor-cell mobilization using chemotherapy, stem-cell factor, and Filgrastim or chemotherapy plus Filgrastim alone in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2601-2612.
- Amgen. Monographie du Stemgen (ancestim) 2000.
- Facon T, Harousseau JL, Maloïse F et coll. Stemgen in combination with Neupogen after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces apheresis requirements in multiple myeloma patients: a randomized controlled trial. *Blood*. 1999; 94:1218-1225.
- Haas R, Mohle, Fruhauf S et coll. Patient Characteristics Associated With Successful Mobilizing and Autografting of Peripheral Blood Progenitor Cells in Malignant Lymphoma. *Blood* 1994; 83:3787-3795.
- Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE et coll. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 9:11-16.
- Bensinger W, Applebaum F, Rowley S et coll. Factors That Influence Collection and Engraftment of Autologous Peripheral-Blood Stem Cells. *J Clin Oncol* 1995; 13:2547-2555.
- Schneider J, Crown J, Wasserheit C et coll. Factors affecting the mobilization of primitive and committed hematopoietic progenitors into the peripheral blood of cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14:877-885.
- Dregger P, Kloss M, Petersen B et coll. Autologous Progenitor Cell Transplantation : Prior Exposure to Stem Cell-Toxic Drugs Determines Yield and Engraftment of Peripheral Blood Progenitor Cell But Not of Bone Marrow Grafts. *Blood* 1995; 86:3970-3976.
- Tricot G, Jagannath S, Vesole D et coll. Peripheral Blood Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma : Identification of Favorable Variables for Rapid Engraftment in 225 Patients. *Blood* 1995; 85:588-596.
- Olivieri A, Offidani M, Ciniero L et coll. Optimization of the yield of PBSC for autotransplantation mobilized by high-dose chemotherapy and G-CSF : proposal for a mathematical model. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14:273-279.
- Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D et coll. Factors Affecting Mobilization of Peripheral Blood Progenitor Cells in Patients with Lymphoma. *Clinical Cancer Research* 1998; 4:311-316.
- Weaver CH, Hazelton B, Birch R et coll. An Analysis of Engraftment Kinetics as a Function of the CD34 Content of Peripheral Blood Progenitor Cell Collections in 692 Patients After the Administration of Myeloablative Chemotherapy. *Blood* 1995; 86(10):3961-3969
- Pecora AL, Preti RA, Gleim GW et coll. *J Clin Oncol* 1998; 16:2093-2104.
- Kiss JE, Rybka WB, Winkelstein A, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 1997;19(4):303-310.
- Amigo ML, del Canizo MC, Caballero MD et al. Factors that influence long-term hematopoietic function following autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplant* 1999; 24(3):289-293.
- Tucker SJ, Yale C, Venkatarman K et coll. Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation (PSCT) : CD34+ Stem Cell Dose, Engraftment, and Clinical Effectiveness. *Pro ASCO* 1999; 18:A186.
- Keeney M, Stewart AK, Foley R et coll. Optimum Timing of Apheresis Following rHuGCSF and rmetHuSCF in Multiple Myeloma : A Temporal Analysis of CD34 Absolute Counts and Subsets. *ASH* 1999; 2477.
- Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 83(3) : 636-640.
- Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341 (8837) :85-86.
- Deisseroth AB, Zu Z, Claxton D, et al. Genetic marking shows that Ph+ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994; 83(10) :3068-3076.

Ancestim: better efficiency, less apheresis

Ancestim, marketed by Amgen under the name of STEMGEN®, is an homologue of human endogenous stem cell growth factor produced by the recombinant DNA technology. Ancestim is marketed in Canada, Australia and New Zealand since October 1999 and is appropriate in combination with G-CSF to increase the number of peripheral blood stem cells that will be used during transplant. Ancestim is on the formulary of the RAMQ (Régie de l'assurance-maladie du Québec) since January 2000 but it has to be administered by qualified medical staff where required life support equipment and/or medications are available.