

Tx-CSH: indicatii si alegerea donatorului neinruditi

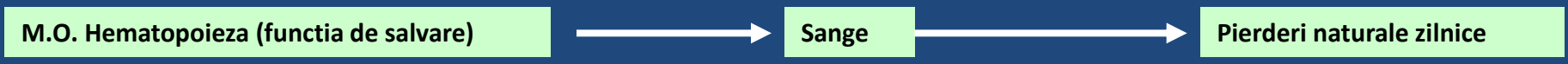
Prof.Dr.Dan Colita

București, 2015

Introducere si definitii

- *Procedura terapeutica eficienta in boli hematologice maligne si non-maligne (ereditare sau dobandite) cu evolutie naturala fatala si insuficient controlabila cu metodele uzuale.*
- Include 2 actiuni:
 - **Terapeutica:** reducerea drastica, eventual eliminarea celulelor patologice (maligne, autoreactive, cu defecte ereditare...): tratamentul de "conditionare" citostatice+/- iradiere corporeala totala (12 Gy)+/- globulina antitimocitara.....
 - **Reconstructiva si imunomodulatoare**
 - Rolul grefei:
 - Reconstituirea hematopoiezei
 - Restaurarea imunologica
 - Atacul bolii reziduale prin mecanisme imunoreactive exercitate de celulele grefonului (efectul de grefa –anti-boala maligna) (GvT)
- Limite:
 - Rezistenta bolii primare la tratamentele conventionale citoreductive
 - Varsta/comorbiditati
 - Toxicitatea directa a tratamentului de conditionare (mortalitatea -10-30% dintre cazuri)

TCSH



4 procese biologice

recrutare

diferentiere

amplificare

maturatie

24×10^{13} celule mature

9 specii celulare

3 functii vitale

$\sim 24 \times 10^{11}$ celule

- 2×10^{11} Er
- 10^{11} Gr
- 10^{11} Tr
- 10^{11} Ly



Progenitori

Precursori

Identificabili ai seriilor

transport

O₂, CO₂

Er

aparare

Gr (N,E,B)

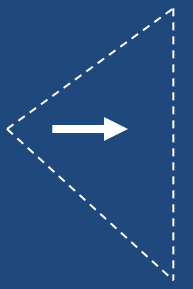
MO

Lf (B.T)

NK

hemostaza

Tr



Fenotipare
Colonii

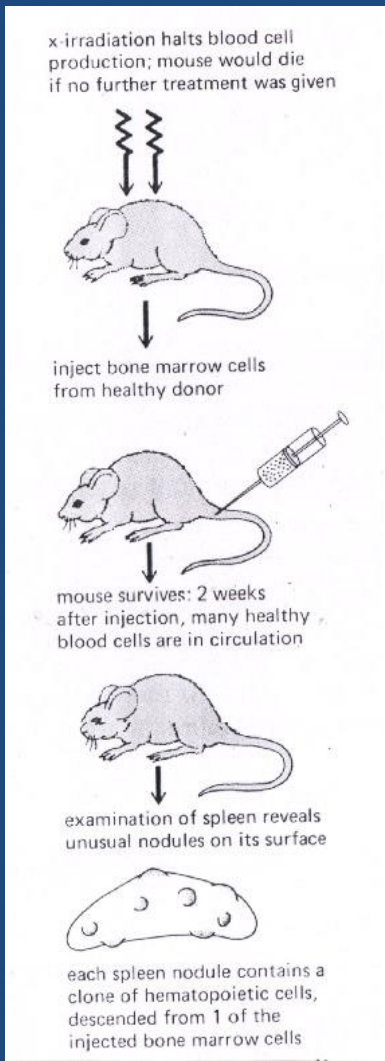
Mielograma

Hemograma

CS – dovezile experimentale

Modelul culturilor pe termen lung (Dexter 1977)

Culturile pe termen lung si culturile secundare dupa relicari sunt sustinute de o subpopulatie de CS:LTC-IC (long term culture initiating cells) – celulele care n vivo asigura sustinerea indelungata a hematopoiezei



Modelul transplantelor singeneice

(intre soareci de rasa pura)

- a) Notiunea CS: infuzia de celule medulare restaureaza hematopoieza soarecilor iradiati letal (Ford & colab 1956)
- b) Diferentierea, autoreinoirea si ierarhizarea Till & McCulloch, 1961 (vezi imaginea)
 - In splina soarecilor iradiati letal si restaurati cu celule medulare se formeaza colonii de celule hematopoietice clonale (au markeri cromozomiali comuni)
 - 1 colonie = progenia unei CS
 - Materialul unei colonii restaureaza hematopoieza altor soareci iradiati letal = dovada autoreinoirii
 - Exista colonii mixte si monoliniare = dovada ierarhizarii

Modelul soarecilor NOD/SCID

Soarecii NOD/SCID (non –obese diabetes / severe combined immunodeficiency) sunt heterozigoti NOD (cu deficienta a imunitatii native) + SCID (cu deficienta a imunitatii adaptative humorale si celulare).

Tolereaza grefele de celule umane CD34+ care asigura sustinerea indelungata a hematopoiezei.

Tipuri de transplant

Tipul	Semnificatie	Utilizarea generala
Allogeneic	<ul style="list-style-type: none">• Utilizarea grefei recoltate de la un alt individ (membru de familie sau voluntar neinrudit) fie din M.O., fie din Sg.p., fie din cordon ombilical	<ul style="list-style-type: none">• Corectarea unei hematopoieze deficitare sau/si a unei imunodeficiente• Imunoterapie adoptiva intr-o boala neoplazica
Autolog	<ul style="list-style-type: none">• Utilizarea grefei hematopoietice recoltate de la pacient (Sg. sau M.O.)	<ul style="list-style-type: none">• Facilitarea administrarii radio-chimioterapiei in doze inalte
Singeneic	<ul style="list-style-type: none">• Grefa recoltata de la un geaman univitelin	<ul style="list-style-type: none">• Facilitarea administrarii radio-chimioterapiei in doze inalte

(dupa Vingard JR, 2009)

Componentele de baza ale Tx.CSH

	Tx. Autolog	Tx. Allogeneic
Conditionare	Eliminarea tumorii Eliberarea niselor hematologice	Supresia gazdei Eliminarea tumorii Eliberarea niselor
Grefa	Corecteaza mielosupresia Restaureaza hematopoieza	Corecteaza mielosupresia Restaureaza hematopoieza Corecteaza anomalile metabolice din bolile metabolice congenitale sau tulburarile imune din imunodeficientele primare Reactia de grefa contra tumorii
Terapii tintite	AB : stavilirea infectiilor Transfuzii PSL: compensarea eff. aplaziei	AB Transfuzii PSL Imunosupresive prevenirea RGcG prevenirea respingerii grefei

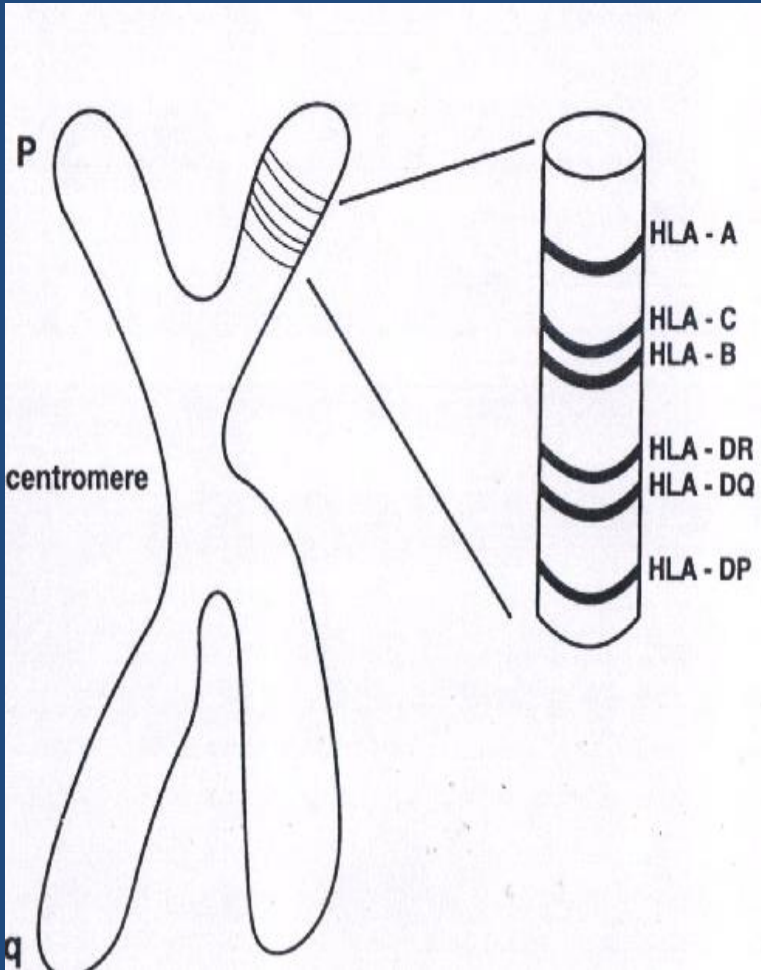
Sursele de CSH

Grefa	Avantaje	Dezavantaje	Comentarii
M.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Sursa foarte bogata • Mai putine Lf decat in Sg.p. (\downarrow r.GvH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recoltare sub anestezie generala • Mai putine cel.progenitoare decat in Sg.p. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sursa traditionala • Indicatii preferentiale (ex.Tx de la gemeni univitelini)
Celule progenitoare din Sg.p.	<ul style="list-style-type: none"> • CS in nr. mare (ef.GvL \uparrow) 	<ul style="list-style-type: none"> • Donorul necesita administrare de G-CSF • Procedura cu durata lunga 	<ul style="list-style-type: none"> • Sursa de CS preferata pt.auto-Tx. • Sursa de CS preferata pt. allo-Tx cu RIC (efect probabil de rGvL mai mare)
Sg.cordonal	<ul style="list-style-type: none"> • Poate fi recoltat fara pericol • Transmisie mai redusa de agenti patogeni • Lf naive d.p.d.v. imunologic 	<ul style="list-style-type: none"> • Celule Lf naive d.p.d.v. imunologic (necesita timp indelungat pt.exercitarea rGvL) • Nr. de CS suficient pt.pacientii copii dar nu si pt.adulti corpolenti 	

Tipuri de transplant allogeneic dupa gradul de inrudire si identitate in sistemul HLA

	Sursa	
Donator familial HLA identic	M.O. Sg.p.	OPTIUNEA 1 Cca. 25% din situatii
Haploidentic (50% identitate)	Sg.p.	Largeste posibilitatile de imperechere
Donator nonfamilial HLA identic <ul style="list-style-type: none"> • donator adult sau copil • donator nou-nascut 	M.O. Sg.p. Cordon ombilical	OPTIUNEA 2 Indicatii speciale

Indicatiile TCS



CMH (sistemul major de histocompatibilitate)

= pachet de 6 gene dispuse pe cr 6

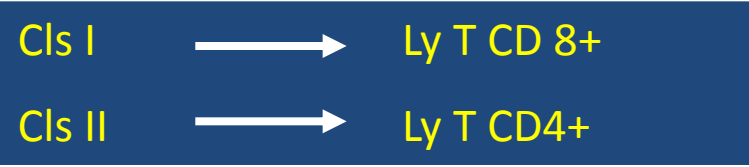
Transmisie in bloc (haplotipuri)



Atg HLA implicate in histocompatibilitate

- Cls I: A,B
- Cls II: DR, DP, DQ

Funcție: prezentarea Atg non-self LyT



Relatii de compatibilitate

- TCSH intre gemenii univitellini (transplant singeneic)
 - Identitate HLA
 - Absenta rGvH si a rGvH
- Alotransplante
 - Parteneri din aceiasi familie cu subiectul
 - Donatori genoidentici
 - Donatori fenoidentici = situatie in care parintii au un haplotip comun sau in care unul dintre parinti este homozigot pt. HLA –A, - B sau DR (serologic) – necesita tipizare printr-o metoda cu rezolutie ridicata, ptr. confirmare
 - Donatori haploidentici = parinti sau frati care au un haplotip identic cu subiectul demonstrat prin rezolutie inalta
 - Partenerii difera printr-un singur Atg
 - Parteneri neinruditi
 - Registrul de donatori voluntari
 - Parteneri compatibili (teste cu rezolutie inalta)

CMH → Crz.6p

- 6 loci (DP, DQ, DR, B, C, A)
 - mai multe alele
 - codominanta: expresie egala
 - un sir de alele (cate una pentru fiecare gena) de un cromozom al perechii 6 formeaza un haplotip, care se transmite in bloc celulelor – fiice
- un individ are 2 haplotipuri, dar transmite urmasilor doar unul dintre ele (din cauza reductiei meiotice) ↓
- copiii primesc de la fiecare parinte cate un haplotip (sunt semiidentici cu parintii lor)
- intr-o familie sunt 4 haplotipuri (2 ale mamei si 2 ale tatalui) care se imperecheaza la intamplare) ↓
- 3 posibilitati combinatorii la urmasi

25%: copii complet neidentici intre ei	50% copii “semiidentici” intre ei (mostenesc un haplotip identic de la unul dintre parinti) = sunt haploidentici	25%: copii identici intre ei (mostenesc doua haplotipuri parenterale identice) = sunt genoidentici
---	---	---

AlloTxCSH - posibilitati de vindecare pentru 5 categorii de boli hematologice incurabile:

- hemopatii maligne
 - stari de insuficienta medulara
 - sindroame de imunodeficienta
 - hemoglobinopatii
 - boli metabolice ereditare
-
- Donatorii optimi : membrii de familie HLA – identici la nivel alelic
25% dintre pacienti (cf.legilor lui Mendel)
 - Raportat la structura familiilor sansa unui donator identic
revine la 3-5% dintre pacienti
 - Nevoia gasirii donatorilor potriviti in afara familiilor
 - Dezvoltarea registrelor de donori voluntari

(cf .Weisdorf D., 2004)

Registrele de donatori voluntari

- **Anii '70:** "Anthony Nolan" Centre Registry in Marea Britanie
National Marrow Donor Program in SUA (NMDP)
- **2004:** 51 centre nationale
7.900.000 donori voluntari inrolati
+ 28 banci de celule cordonale in 28 de tari
retea functionala
interconectare electronica
programe de cercetare comune
evaluari populationale si etnice
- **2009:** National Marrow Donor Program (www.marrow.org)
Bone Marrow Donors Worldwide (www.bmdw.org)
12.000.000 donori voluntari cu tipizare initiala
> 1,37 mil.tipizati pentru HLA-A, -B, -C, DRB1)*
~ 220.000 tipizati la nivel alelic

(Tomblyn M., & col.) *

*Dupa 2005 s-a recomandat ca imperecherile sa cuprinda si HLA-C

Sansa imperecherilor donor-receptor, in cadrul transplantelor cu CSH de la donori nonfamiliali

Atg.HLA → polimorfism extrem

→ frecventa diferita a fenotipurilor intre diverse populatii si grupari etnice

de ex.: un donor cu un fenotip dat poate fi potrivit doar pentru un procent de eventuali receptori in functie de rasa sau origine :

78% caucazieni

55% hispanici

54% asiatici

38% afroamericani

(cf.NMDP)G

Gasirea donatorului potrivit poate dura in medie 6-8 sapt. si cca. 10-12 sapt. pana la efectuarea transplantului

Weisdorf D., in "Stem cell transplantation for hematologic malignancies" (Soifer R. ed.), Humana Press, Totowa, N.Jersey, 2004, p.357]

Influenta factorilor demografici si biologici asupra evolutiei

- Grefarea si supravietuirea globala nu sunt influentate de varsta, rasa sau serostatusul CMV ale donorului
- Riscul instalarii GvHD cronice este mai redus daca donatorul grefei este barbat sau femeie nulipara sau daca ambii parteneri nu sunt purtatori de infectie cu CMV
- Riscul aparitiei GvHD acuta de grad III sau IV este mai ridicat de 1,5 – 1,8 ori in cazul nepotrivirilor HLA indiferent ca acestea sunt determinate la nivel de Atg. sau de alele, cu impact asupra mortalitatii (supravietuirea la 1 an scade cu 10% pentru fiecare mismatch aditional indiferent de locus. Nepotrivirea in HLA-A prezinta un risc mai mare pentru TRM (mortalitatea in prima suta de zile).

In general, nepotrivirea la un singur locus HLA nu influenteaza grefarea

(Tomblyn M. & Weisdorf D., 2009, op.cit.)

(Tomblyn M. & Weisdorf D., 2009, op.cit.)

Bolile tratabile cu alloTx CSH provenite de la donori nonfamiliali

➤ Hemopatii nonmaligne

- anemia aplastica
- hemoglobinopatii
- talasemia majora
- imunodeficiente
- bolile metabolice de stocare

➤ Hemopatii maligne

- leucemii acute - limfoide si mieloide
- leucemia granulocitara cronica
- leucemia mielomonocitara juvenila
- limfoame nonHodgkin
- leucemia limfocitara cronic
- mielomul multiplu

(Weisdorf D., 2004, op.cit.)

Tipuri de transplant allogeneic dupa gradul de inrudire si identitate in sistemul HLA

Donator familial HLA identic	M.O. Sg.p.	OPTIUNEA 1 Cca. 25% din situatii
Haploidentic (50% identitate)	Sg.p.	Largeste posibilitatile de imperechere
Donator nonfamiliar HLA identic ➤ donator adult sau copil ➤ donator nou-nascut	M.O. Sg.p. Cordon ombilical	OPTIUNEA 2 Indicatii speciale

Transplantul din cordon ombilical

1988 – copil cu anemie Fanconi (primul caz)

Alternativa de rezerva pentru subiecte la care nu se gasesc donori nonfamiliali adulti (ex.in cazul unor minoritati etnice)

Particularitati

- recoltare facila si sigura
- produsul se congeleaza si se pastreaza in banci cu azot lichid ☑ livrare rapida
 - (! este necesara testarea HLA – A – B - C si DR inaintea congelarii)
- sunt exclusi purtatorii unor boli genetice (ex. siclemie, galactozemie si alte boli metabolice)
- celulele grefate sunt “naïve” d.p.d.v. imunologic
 - Lf.mature putine
 - exprimarea moleculelor de adeziune si a mediatorilor inflamatiei este redusa
 - reactia GvHD ac. mai redusa
 - incidenta si GvHD cr. mai redusa
 - reconstituirea Gr. si Tr. mai lenta (M 23 z)
- se admit 4/6 din 6/6 potriviri antigenice
- sunt posibile transplante cu 2 unitati allogeneice de la donatori diferiti
- doza utila $\geq 2,5 \times 10^7$ celule/kg daca se administreaza o singura unitate sau daca se administreaza 2 unitati, cea de-a 2-a trebuie sa contina minimum $1,5 \times 10^7$ celule nucleate/kg

Grefa din sange cordonal

Avantaje:

- recoltare fara risc ptr.mama si copil
- posibilitatea administrarii rapide si/sau a crioconservarii in DMSO 10% prin congelare controlata
- risc scazut ptr.transmiterea infectiilor virale
- suportarea unui grad de nepotrivire HLA fara GvH, severa (probabil datorita “naivitatii” celulelor administrate)
 - * largeste nr.candidatilor ptr.administrare
- efect GvL puternic

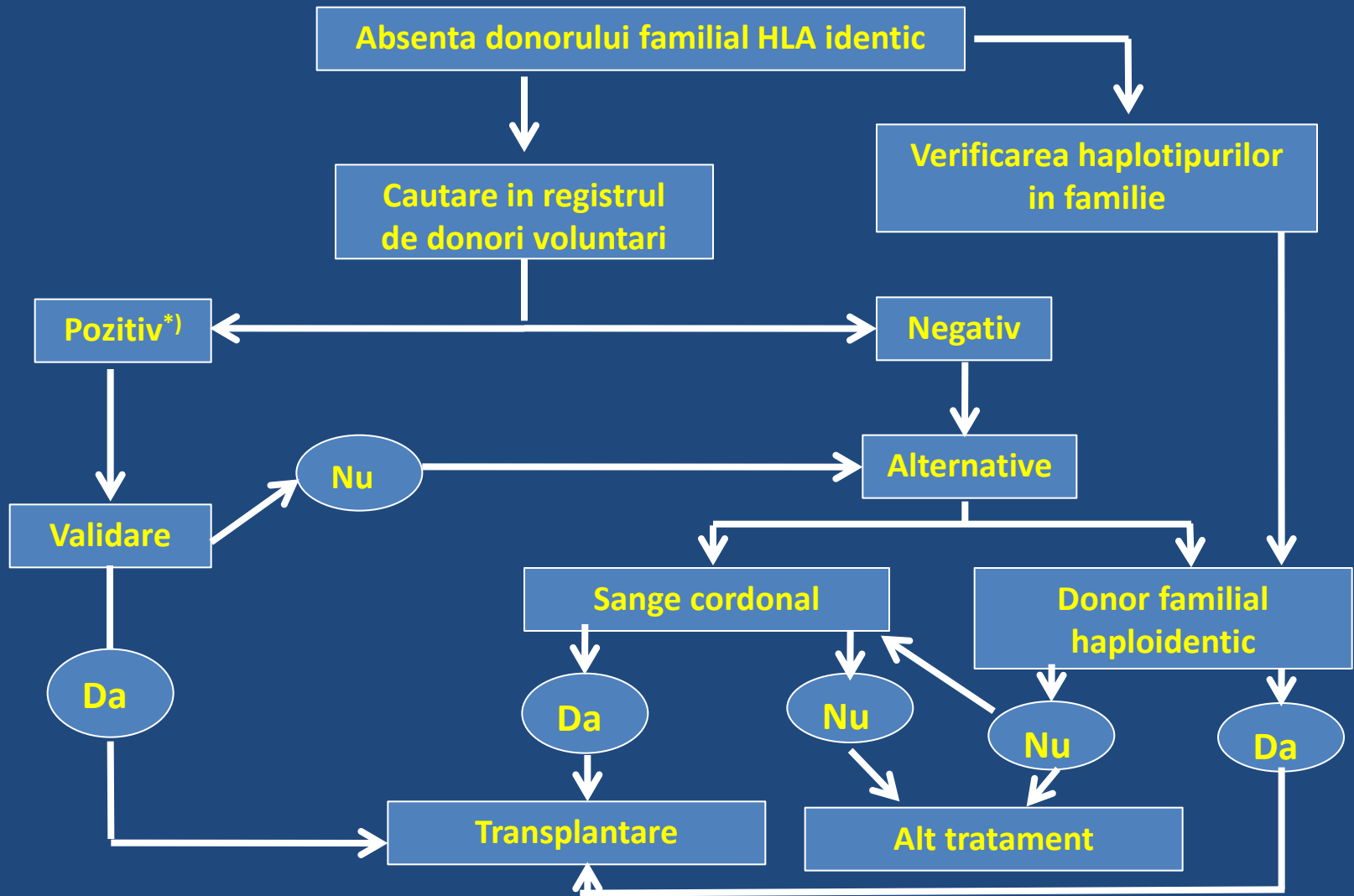
Dezavantaje :

- o singura donare posibila
- nr.limitat de celule progenitoare
 - doza ceruta 3 x 10⁷/kg ptr.boli maligne
 - 4,9 x 10⁷/kg ptr.boli nonmaligne (Eurocard)
- imposibilitatea manevrei DLI
- riscul transmiterii unor boli genetice ale sist.hematopoietic/imun, inaparente la momentul donarii

Colectare: in utero (in centre specializate) / ex utero (echipe specializate)

Transplanturile haploidentice

- 5/10 potrivire antigenică (“mismatch”)
 - predispune la reacție imună violentă, însoțită de eliberare masivă de citokine și GvHD hiperacută plus respingere frecventă a greșii
- procedura rezervată centrelor de transplantare cu mare experiență în tratarea cazurilor grave
- recomandări specifice: vârstă pacientului < 55 ani
 - inclusiunea TBI în protocolul de condiționare
 - greșii de sânge periferic bogate în celule CD34+ ($\geq 107/\text{kg}$) și sărace în celule T.CD3+ (<105/kg)
 - evitarea profilaxiei anti-GvHD ac. care mărește considerabil incidența infecțiilor oportunistice
- avantaje:
 - gasirea unui donator în familie
 - posibilitatea efectuării manevrei DLI
- riscuri:
 - TRM ridicată
 - reconstituirea imună slabă și lentă
 - frecvență sporită a infecțiilor intercurrente
- indicații :
 - LAM refractară, în prima remisiune dar cu mare risc de recădere
 - LAL cu alterări citogenetice cu prognostic f.sever, în prima remisiune sau a 2-a
 - absența infecțiilor floride
- În experiența italiană (Aversa F & col., J.lin.Oncol., 2005, 23, 2447) 40/104 pacienți au supraviețuit fără evenimente timp de 22 luni, însemnând EFD 48% ptr.LAM și 42% ptr.LAL. Cauzele principale de deces au fost infecțiile și complicațiile procedurii. Pacienții supraviețuitori au șansa de vindecare.



*) In cazul existentei mai multor donori se prefera :

- cel mai tanar dintre ei
- barbatul sau femeia nulipara
- donor CMV seronegativ pentru receptor seronegativ

Alegerea donatorilor

Criteria generale de eligibilitate

- la înscriere în Registru: donator adult "sănătos,,; între 18 - 45 ani; peste 51 kg
- cei înscriși în baza de date pot dona celule stem până la 60 ani
- NU: afecțiune malignă!
- NU: folosirea de droguri / comportament sexual!
- NU: orice formă de transplant (cornee)!
- NU: boli infecțioase!
- NU: Africa!
- NU: persoane pensionate medical!

Chestionarul medical la inscrierea în RNDVCSH

- autoevaluarea starii de sanatate folosind o lista de intrebari impartite in 4 capitole mari:
 - starea generala a sanatatii
 - anestezia
 - bolile infectioase
 - alte aspecte (sarcina, calatorii, stomatologie etc.)
- personalul trebuie sa raspunda la intrebarile donatorului

Contraindicatii cardiovasculare

- cardiopatii congenitale neoperate
- afectiuni severe actuale sau in antecedente
- tulburarile de ritm
- crizele de angor
- antecedente cu infarct miocardic
- endocardite
- arterite, flebite, tromboze, embolii
- accidentul vascular cerebral
- hipertensiune arteriala severa

Contraindicatiile sistemului nervos

- toxicomania, etilismul cronic
- traumatisme craniene
- sechele de accident vascular cerebral
- boala Parkinson
- epilepsia
- miastenia, scleroza in placi, pareze, encefalopatii
- schizofrenia, depresia, tulburari bipolare

Contraindicatii gastrointestinale

- hepatita acuta sau cronica de orice etiologie
- pancreatita
- ciroza
- rezectii
- colite si rectocolite
- chisturi hepatice

Contraindicatii respiratorii

- astmul
- insuficienta respiratorie (BPOC)
- bronsiectazii
- embolii pulmonare
- edem pulmonar
- rezectii, sarcoidoza

Contraindicatii hematologice si renale

- toate afectiunile hematologice
- insuficienta renala
- glomerulonefrite
- pielonefrite

Contraindicatii metabolice, endocrine si alergice

- diabet tratat cu insulina
- hiperlipemie esentiala
- orice sindrom de insuficienta/hiperproductie hormonala
- tratament hormonal
- alergii severe sau care necesita tratament cronic
- alergii dovedite pt substante folosite la donarea de celule stem

Contraindicatii reumatologice si dermatologice

- lumbago sever
- boli autoimune
- colagenoze

- psoriazis, urticaria pigmentara
- melanom sau alte tumori
- gangrena
- dermatita herpetiforma



Contraindicatii - interventii

- in malformatii vasculare sau cardiace
- in afectiuni neoplazice, indiferent de localizare
- interventii chirurgicale pe glande
- interventii posttraumatice (splenectomia este motiv de suspendare pentru 12 luni)

Contraindicatii - temporare

- infectii acute cu febra (14 zile)
- investigatii invazive, transfuzie, chirurgie, tatuaje, piercing, acupunctura (12 luni)
- stomatologie (6 luni)
- persoane cu comportament/activitate ce le plaseaza in categorie cu risc infectios transmisibil prin sange (minim 12 luni dupa disparitia comportamentului sau activitatii)
- persoanele vaccinate cu vaccinuri atenuate (30 zile)
- sarcina (18 luni dupa nastere daca alapteaza)
- unele interventii chirurgicale

Chestionarul medical

- instrument pentru **autoevaluarea** stării de sănătate cu răspunsuri **DA** si **NU**, eventual:
PRECIZAȚI
- la completare  întrebări  răspuns

Exemple de întrebări

- Va considerați sanatos?
- Sunteți donator de sange?
- Luați vreun medicament în mod regulat?
- Suferiți de astm?
- Ați avut vreodată tromboza, flebita, sangerari anormale?
- Ați fost la stomatolog în ultimele 6 luni?
- Ați fost vreodată însărcinată?

Concret

- Intrebare: in ultimele 12 luni ati facut vreun tatuaj?

DA

NU

Ace sterile? - Da.
Îl acceptam după 12 luni.

Concret

- Intrebare: aveti tensiune arteriala mare?

DA

NU

Ce valoare?
Ce tratament? Simplu/combinat?
Ce valoare dupa tratament?

Concret

- Intrebare: ati primit vreodata grefa/transplant?

DA

NU

Cornee. --- acceptam
Piele autologa. --- acceptam

Criteria generale de eligibilitate

- la înscriere în Registru: donator adult "sănătos,,; între 18 - 45 ani; peste 51 kg
- cei înscriși în baza de date pot dona celule stem până la 60 ani
- NU: afecțiune malignă!
- NU: folosirea de droguri / comportament sexual!
- NU: orice formă de transplant (cornee)!
- NU: boli infecțioase!
- NU: Africa!
- NU: persoane pensionate medical!

Some considerations about the selection (I)

1. BM compared with PBSC grafts

- PBSC significantly the incidence of GvHD acute and chronic in ALS but LFS and OS are similar with those of BMT at 3 years follow up.
- In Aplastic Anemia PBSC gave more GvHD and shorted the OS.
(Korbling M& col, blood 2011, 117, 6411; Bacigaluppo A., blood, 2012, 118, 2386)

2. HLA identical siblings vs matched unrelated donors

- No statistical differences in OS, DFS, NRM in high risk diseases.
- HLA 10/10 MUD is a valuable option when HLA identical sibling is unavailable.

(Woolfrey A& col, Biot. Blood Marrow Transplant, 2010, 16, 1362)

Some considerations about the selection (II)

3. Cord blood vs. unrelated BMT

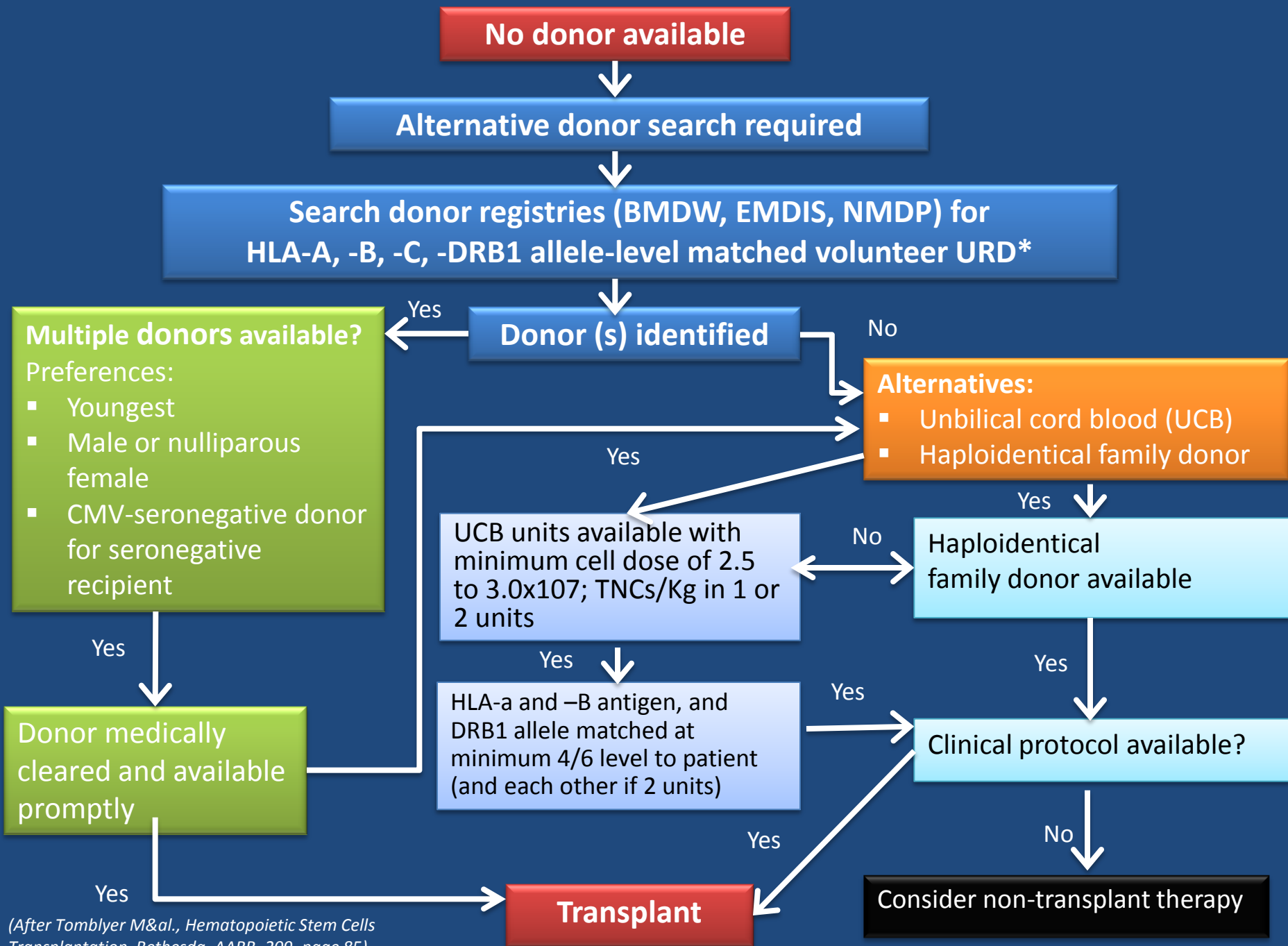
- Cord blood transplants could be used in adults as well as in children and, much more, unrelated mismatched cord blood transplants gave the same results as a HLA matched unrelated bone marrow transplants.

(Gluckman E, The EBMT Handbook for HSCT, 6th ed, 2012, p. 101)

4. Haploidentical transplants vs. other sources of HSC

- The actual data are not very sure (unavailability of long term results).
- Technical improvements permanently ameliorate the results. E.g., in xxxxx is, in present, the OS is double (> 65%) 5y for high risk ALs.

(Leung w.&sl., Blood, 2011, 118, 223)



(After Tomblyer M&al., Hematopoietic Stem Cells Transplantation, Bethesda, AABB, 209, page 85)

Intervalul Tx - grefare

Efectul tipului de grefa


	Nr.	Doza celulara (x 10 ⁷ /kg)	Recuperarea neutrofilelor (zile)	Recuperarea trombocitelor (zile)
M.O.	166	2,7	15	20
Sg.p.	163	5,8	12	15

(Stem cell Trialists Collaborative Group, J.Clin.,Oncol., 2005, 23, 5074)

Grefarea - criterii

- Neutrofilele $\geq 500/\mu\text{L}$
- Trombocitele $\geq 20.000/\mu\text{L}$ (fara aport transfuzional)
- Eritrocitele $> 1\%$ sau 30×10^6 reticulocite (spontan)
- Limfocitele T = demonstrarea himerismului cu Lf. de donator
 - * himerism mixt = 5 – 95%
Lf. de T donator
 - * himerism complet $> 95\%$
Lf. T de donator
- Incidente si complicatii
 - Sindromul de grefare
 - 10 – 50% dintre cazuri precede cu cateva zile cresterea neutrofilelor si aparitia limfocitelor
 - t° , rash cutanat, edem pulmonar prin injurie endoteliala
(! absenta infectiei)
 - Esecul grefarii**
 - Primar** : mentinerea $N < 500/\mu\text{L}$ peste 28 de zile dupa Tx M.O. sau S.P.
sau > 42 zile dupa Tx s.cordonal
 - Secundar** : reinstalarea $\downarrow N$, rezistente la fact.de crestere, fara legatura cu medicamente sau infectie

Grefa de CSH

- Recoltata din M.O. 
 - direct (prin punctii osoase)
 - indirect (din sg.periferic, prin afereza)
- Recoltata din cordon ombilical
- Evolutia grefei dupa administrare
 - ❖ Grefare = reconstituirea functionala a hematopoiezei cu celule dezvoltate din CSH administrate
= aprecierea grefarii
 - a) ptr.neutrofile : nr.absolut $> 500/\mu\text{L}$, trei zile la rand
 - b) ptr.plachete : $> 20000/\mu\text{L}$ (in absenta transfuziilor de Tr.)
 - c) ptr.eritrocite : reticulocite $> 30 \times 10^6$ sau $> 1\%$ (in absenta transfuziilor de Er.)
 - ❖ Esecul grefarii
 - a) primar : neatingerea pragului de > 500 neutrofile $/\mu\text{L}$ in ≥ 28 de zile
 - b) secundar : scaderea neutrofilelor sub prag, dupa grefare, necorectabila cu factori de crestere, in absenta unei infectii sau al efectului medicatiei

