

Convegno Nazionale ADISCO

TCSE da sangue cordonale versus trapianto aploidentico: GVHD e la qualità di vita del paziente pediatrico

Prof. Franca Fagioli

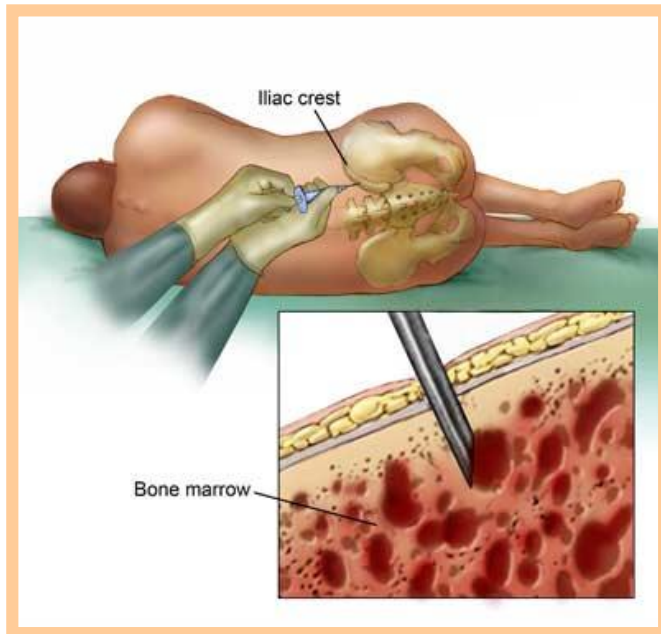
Direttore SC Oncoematologia Pediatrica
Direttore Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino «Regina Margherita»
Presidio OIRM, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Università degli Studi di Torino



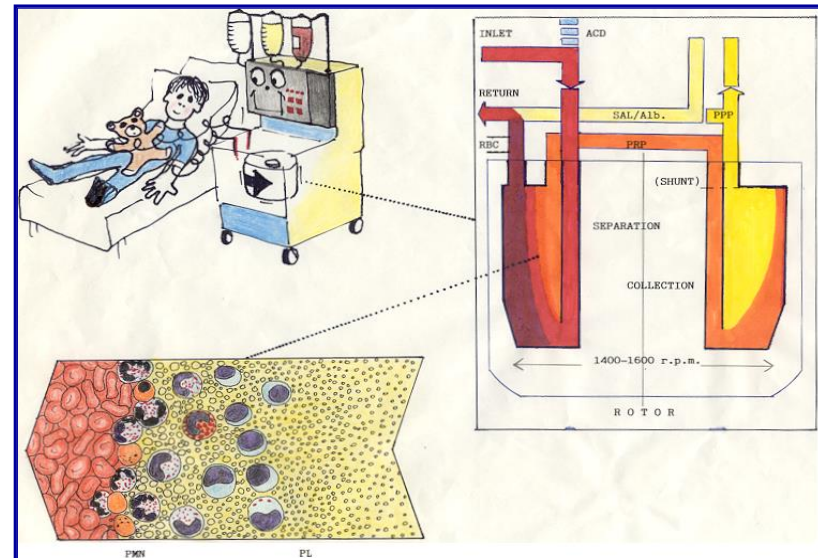
15 novembre 2022

FONTI di CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

1. MIDOLLO OSSEO



2. SANGUE PERIFERICO DOPO SOMMINISTRAZIONE di FATTORE DI CRESCITA



3. SANGUE CORDONE OMBELICALE



TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Tipi di donatore

1. Donatore familiare HLA identico o parzialmente identico ([fratello-sibling](#))
2. Donatore non-familiare HLA identico o parzialmente identico ([MUD: matched unrelated donor](#) , [MMUD mismatched unrelated](#))
3. Donatore familiare aploidentico ([Haplo](#))

DONATORE FAMILIARE
HLA-identico

20-25%

DONATORE NON CORRELATO
Nei Registri Mondiali 31 milioni donatori

60-70% probabilità di identificare un donatore

**40%* dei pazienti che necessita di un
TCSE non dispone né di un donatore
familiare né unrelated
*per alcune etnie sino al 75%**



Trapianto Cord Blood o Trapianto aploidentico?

TRAPIANTO CORD BLOOD

PRINCIPALI VANTAGGI

1. Immaturità cellule emopoietiche dell'inoculo: ↓ GvHD e ↓ restrizione compatibilità HLA
2. Non invasività
3. Pronta disponibilità alla richiesta
4. Assenza di rischio di rifiuto/ripensamento della donazione
5. No rischio trasmissione infezioni

TRAPIANTO CORD BLOOD

PRINCIPALI PUNTI di DEBOLEZZA

1. Basso numero CSE
2. Non riutilizzabile in caso di rigetto, mancato attecchimento o recidiva
3. Ritardata ricostituzione immunologica
4. Immaturità cellule emopietiche: ricostituzione più lenta, maggior rischio infettivo

LE POSSIBILI EVOLUZIONI DEL TRAPIANTO CB

Principali limiti e possibili soluzioni

- Ritardo nella ricostituzione ematologica



- Espansione

Shpall et al BBMT 2002
Jaroscak et al Blood 2003

- Doppio Cordone

Barker et al NEJM 2001
Barker et al Blood 2005

- Iniezione intraossea

Frassoni et Lancet 2008
Saglio et al J Pediatr Hematol Oncol. 2012

- Ritardo nella ricostituzione immunologica



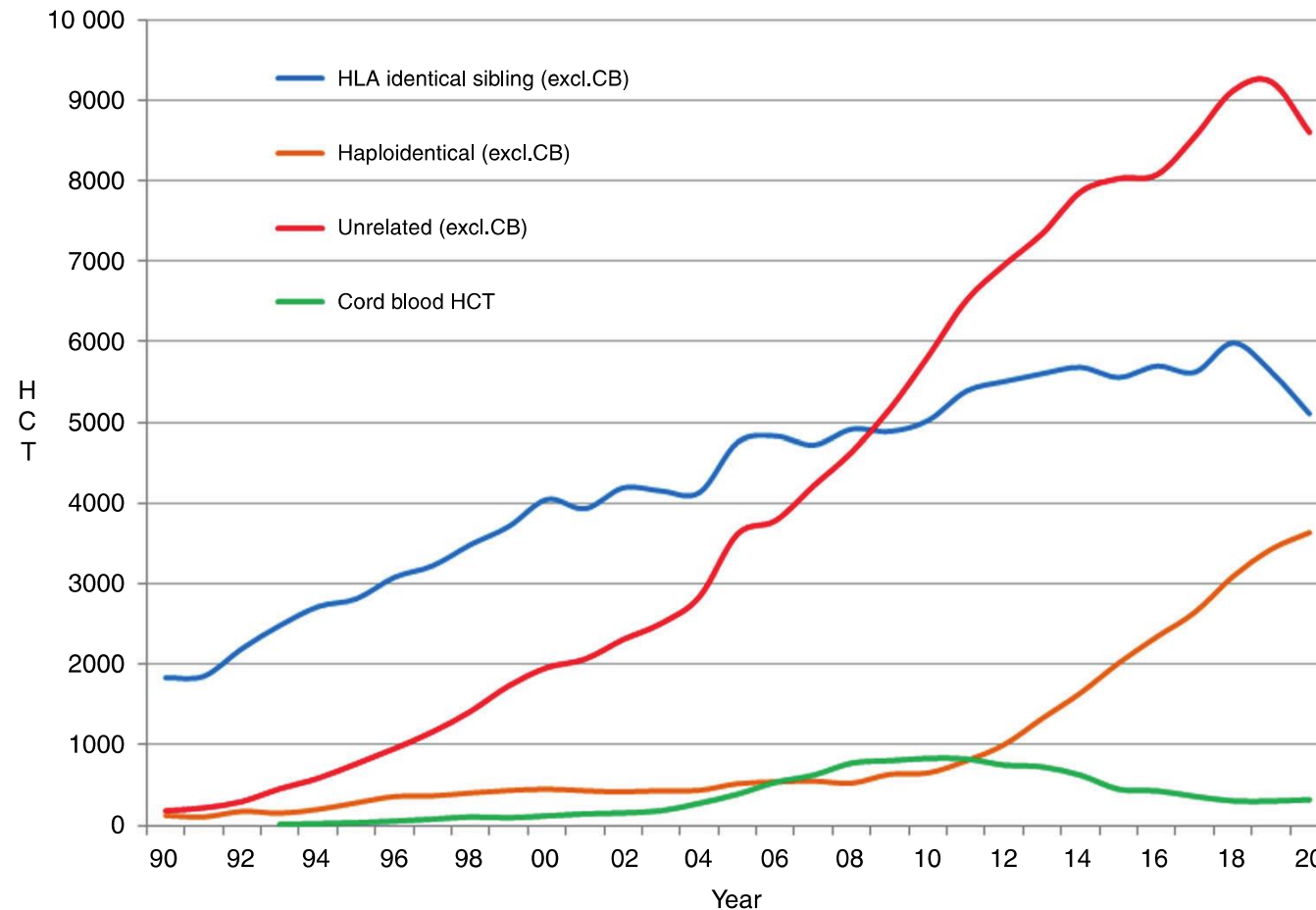
- Immunoterapia adottiva

Abraham AA et al Blood Adv 2019

- Nuovi farmaci per la terapia di supporto

Marty et al NEJM 2017

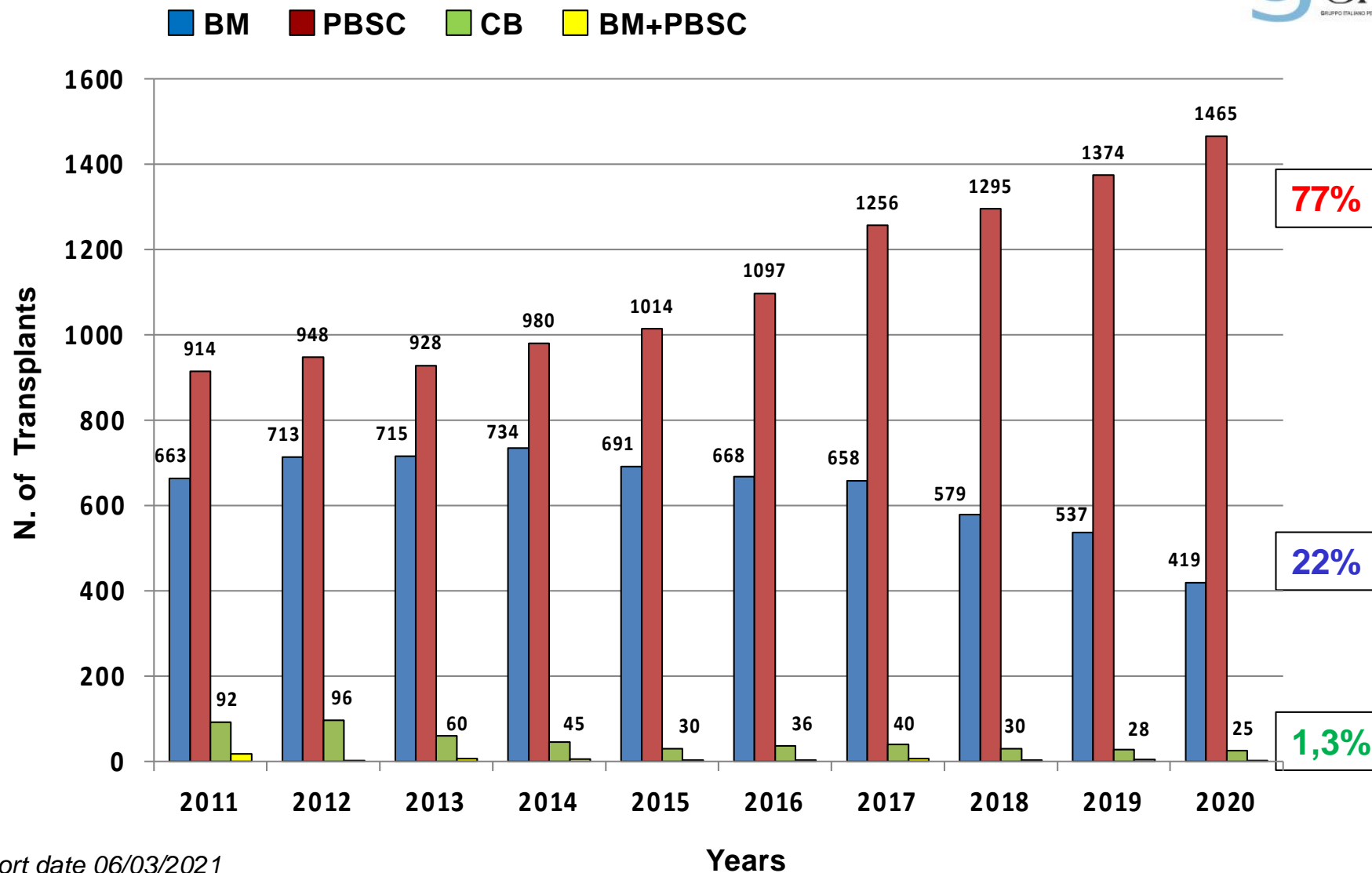
TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN EUROPA



Passweg et al BMT 2022

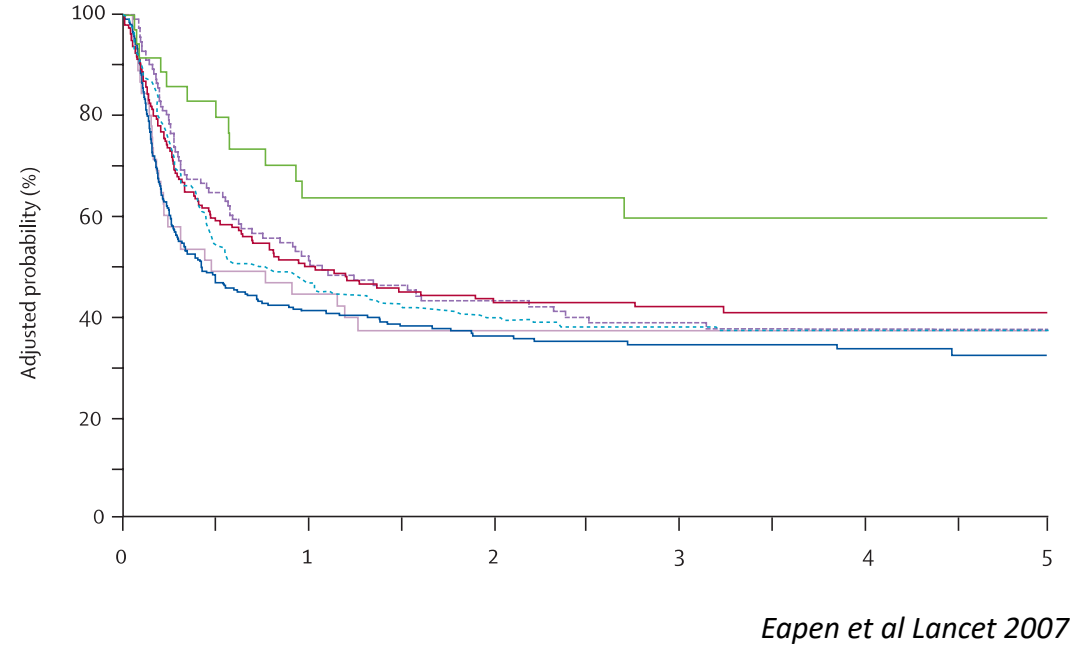
- L'attività globale di trapianto dopo una fase di costante crescita nel biennio 2020-2021 ha subito un calo come verosimile effetto della pandemia Sars-CoV2
- L'impiego del CB dopo la crescita nella prima decade degli anni 2000 è in continuo calo

TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN ITALIA



1. LE EVIDENZE sul CB

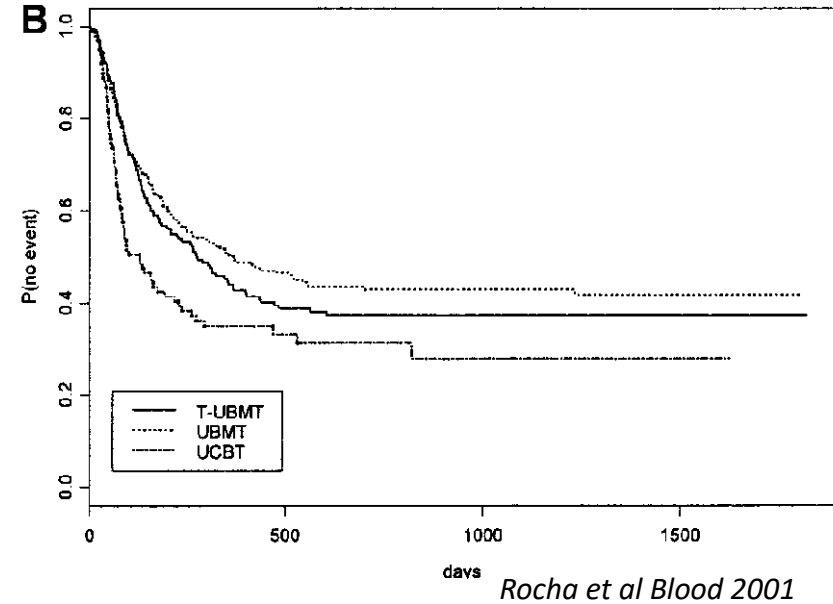
Il trapianto da sangue cordonale ha consentito di raggiungere gli stessi risultati del trapianto da donatore non correlato



Studio che ha confrontato la prognosi dei pazienti affetti da Leucemia acuta < 16 anni sottoposti a trapianto da CB o da midollo osseo



Nessuna differenza fra i risultati del trapianto CB e quelli del trapianto da midollo osseo



Uso del CB correlato con

- ritardata ricostituzione ematologica
- Mortalità trapianto correlata incrementata

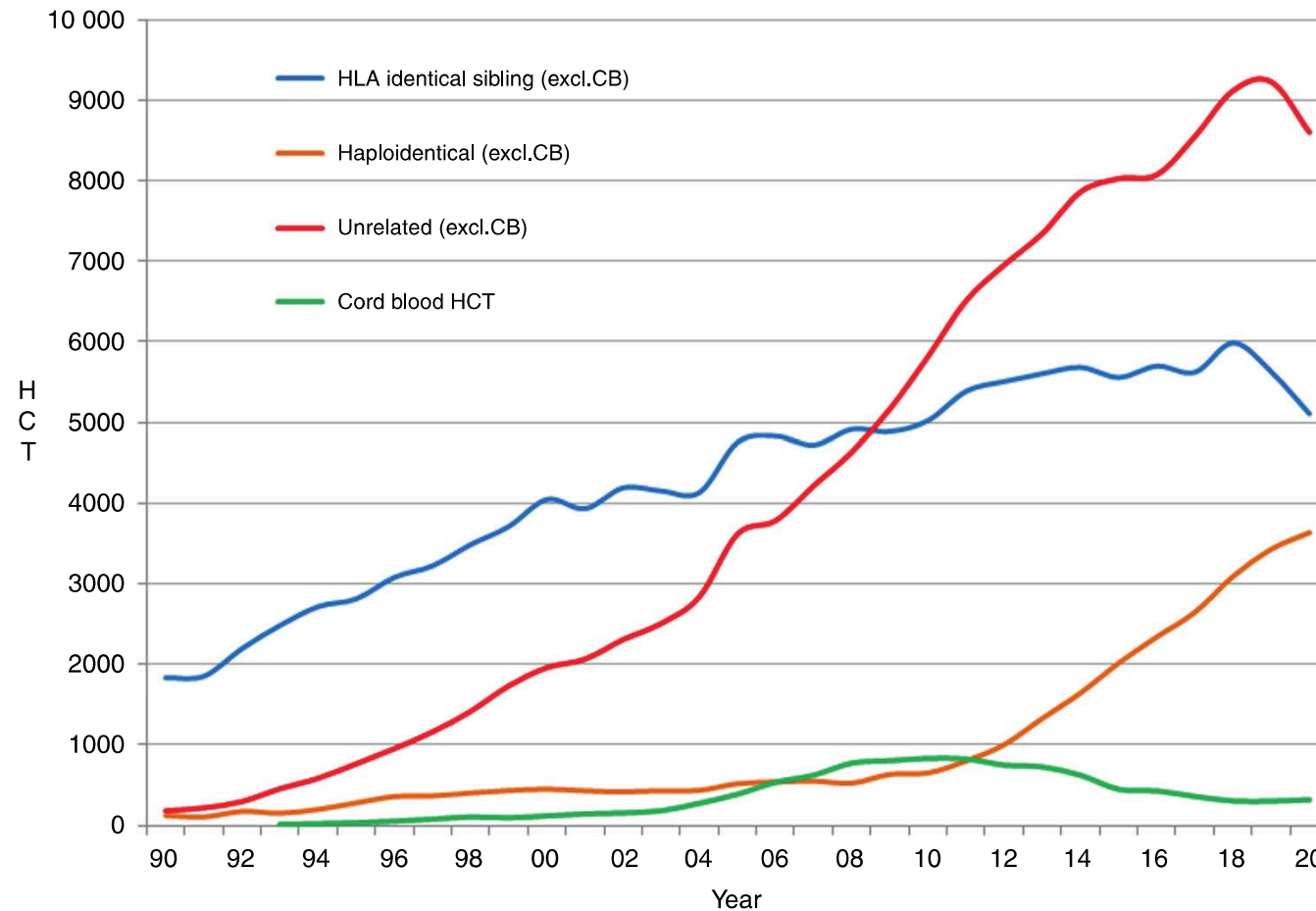
➤ aGVHD ridotta

➤ cGVHD ridotta



↑ Qualità di Vita

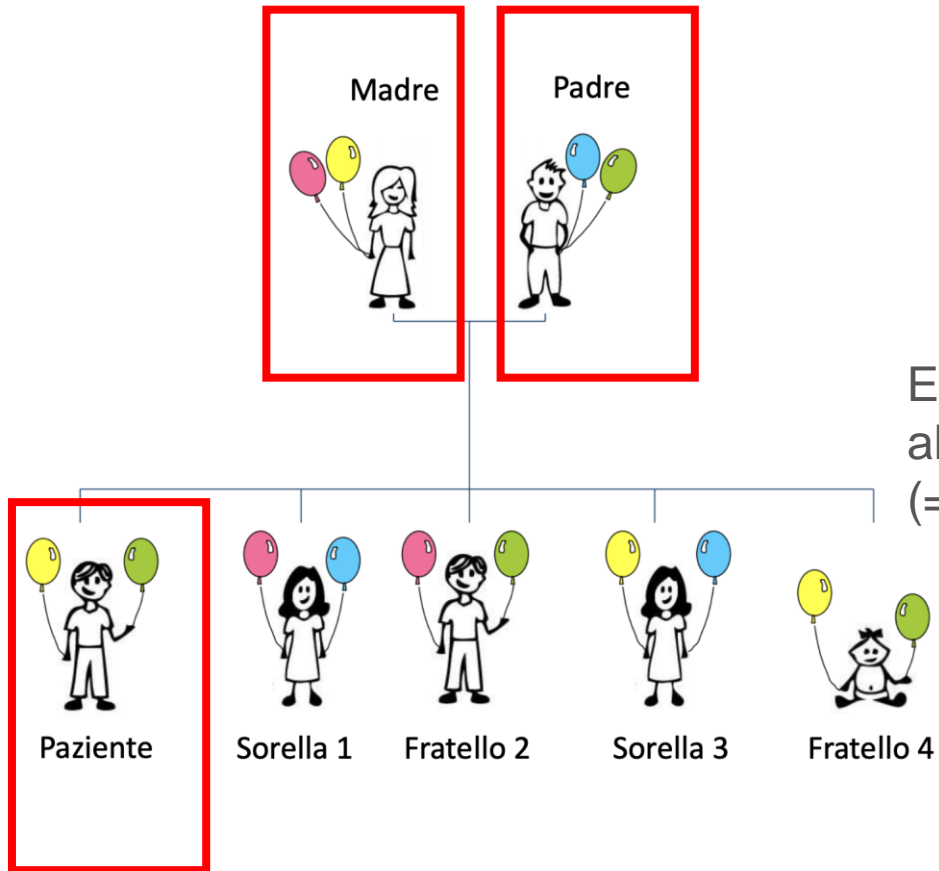
TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN EUROPA



Passweg et al BMT 2022

➤ Il ricorso al trapianto apolidentico è in costante incremento

IL TRAPIANTO APLOIDENTICO



I genitori (o i figli) sono sempre compatibili solo per metà;
in questo caso si dice che i due soggetti sono HLA "aploidentici"
e la compatibilità è quindi parziale (pari al 50%).



E' comunque possibile eseguire il trapianto fra individui compatibili solo
al 50%, a patto di eliminare alcune popolazioni cellulari (linfociti T)
(=T deplezione)

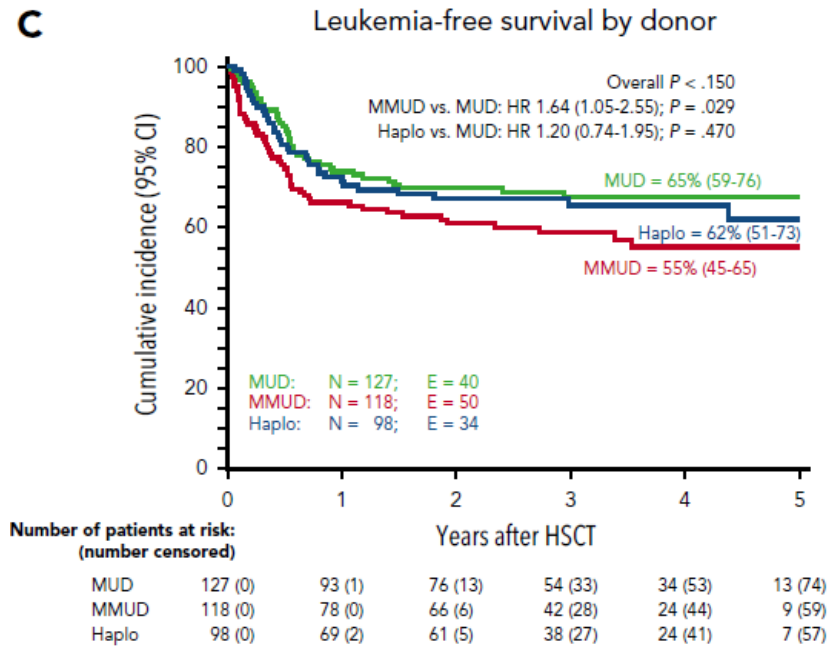


- T- deplezione *in vivo*
- T- deplezione *in vitro*

LE EVIDENZE sul TRAPIANTO APOLOIDENTICO

Il trapianto aploidentico ha consentito di raggiungere gli stessi risultati del trapianto da donatore non correlato

1. Piattaforma basata su T-deplezione *in vitro*



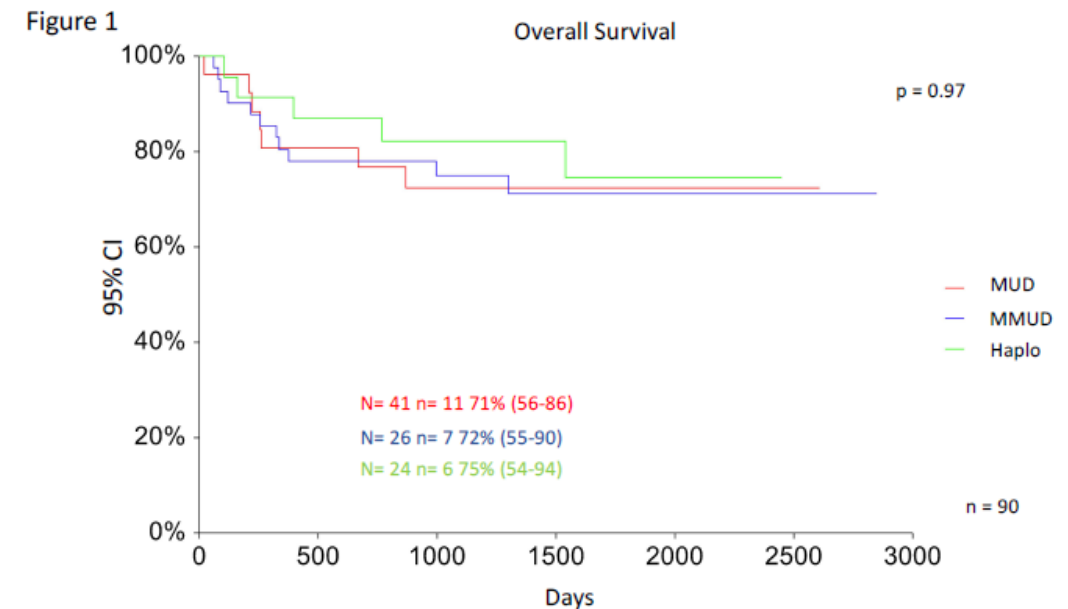
Bertaina et al Blood 2018

Studio retrospettivo di confronto fra 245 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto da **donatore non correlato** e 98 pazienti sottoposti a trapianto **aploidentico** per leucemia acuta & mielodisplasia



Nessuna differenza in termini né di tossicità né di efficacia del trapianto

2. Piattaforma basata su T-deplezione *in vivo*



Saglio et al BMT 2021

Studio retrospettivo di confronto fra 67 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto da **donatore non correlato** e 23 pazienti sottoposti a trapianto **aploidentico** per leucemia acuta & mielodisplasia



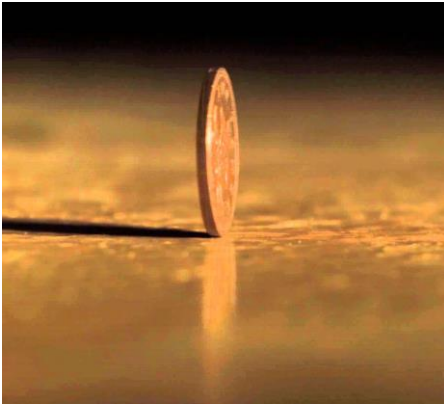
GLI STUDI COMPARATIVI FRA CB E HAPLO

Ref	Tot pazienti	Pazienti pediatrici	Principali conclusioni
Ruggeri et al Leukemia 2015	AML, n=918 (Haplo=360, UCBT=558) ALL, n=528 (Haplo=158 and UCBT=370)	Nessuno	Sopravvivenza a 3 anni simile (66% haplo, 61% CB HLA \leq 5/8 e 58% CB HLA 6-8/8). Recidiva a 3 anni ridotta se CB HLA \leq 5/8 UCB (21%) rispetto ad Haplo (36%) e CB HLA 6-8/8 (30%) (p<0.03). Mortalità Trapianto correlata (TRM) aumentata in CB HLA \leq 5/8 (21%) rispetto a CB HLA 6-8/8 e Haplo (P < .0001)
Brunstein et al Blood 2011	N=100 50 double CBT 50 Haplo	Inclusi Range età CB (16 -69) Range età Haplo (7-70)	Sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia 54% e 46% in dUCB; 62% e 48%, in Haplo. aGVHD grado II-IV 40% in dUCB e 32% in Haplo. TRM 24% in dUCB versus 7% in Haplo Recidiva 31% in dUCB versus 45% in Haplo
Fuchs et al Blood 2021	N= 368 CB 186 Haplo 182	Nessuno	Sopravvivenza libera da progressione UCB 35% (95% CI: 28-42) versus Haplo 41% (95% CI 34-48%) (p=0.41) TRM UCB, 18% (95% CI: 13-24) versus Haplo 11% (95% CI, 6-16) (p=0.04) Sopravvivenza CB 46% (95% CI 38-53) versus Haplo 57% (95% CI 49% to 64%) (p=0.04)
Wagner et al Blood 2021	N= 708 Haplo 375 CB 333	Inclusi	Sopravvivenza simile Recidiva ridotta con CB (specie se CBU con più HLA-mismatches) TRM aumentata con CB

Gli studi che hanno confrontato il trapianto CB e il trapianto aploidentico hanno evidenziato risultati sovrapponibili in termini di efficacia



- ✓ Dati molto limitati nella popolazione pediatrica
- ✓ Pochi studi hanno preso in considerazione direttamente anche l'aspetto della qualità di vita



THE OTHER SIDE OF THE SUCCESS STORY

-“Cure is not enough” (*Meadows and D’Angio, 1974, Meadows et al. 1975*)

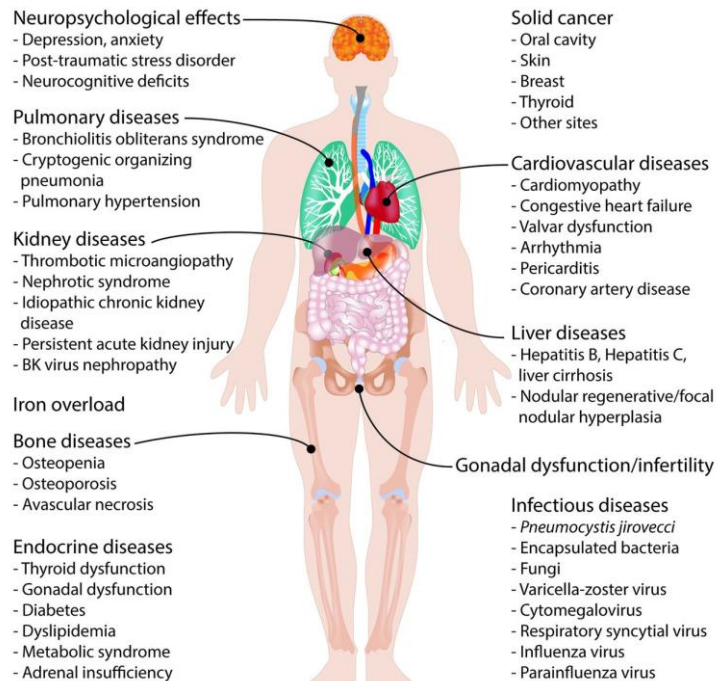
-Late effects in circa 2/3 dei long-term survivors

-Late effects includono:

-*complicanze a carico di diversi organi e apparati*

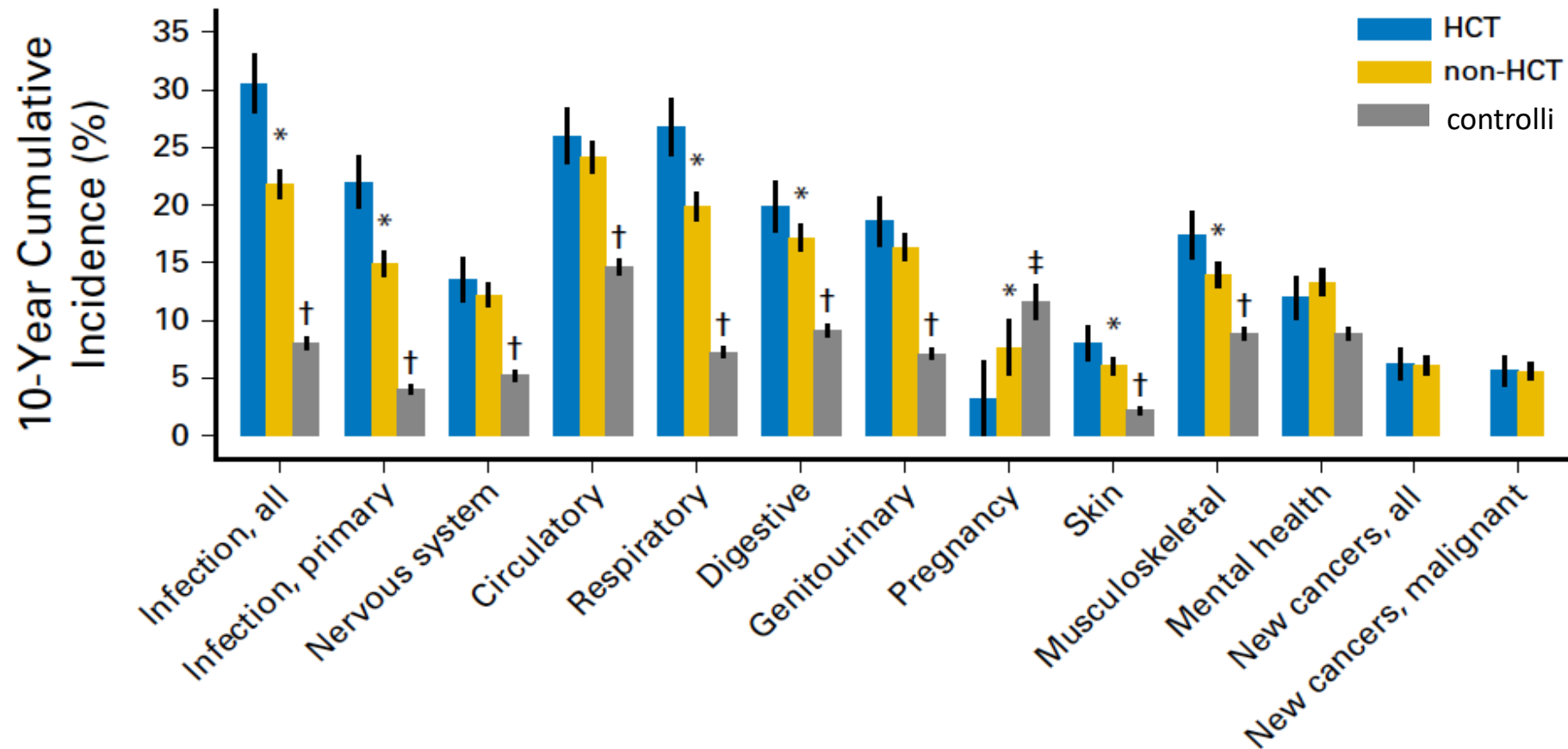
-*sviluppo di secondi tumori*

-*aumento della mortalità rispetto alla popolazione generale*



LE CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE del TRAPIANTO

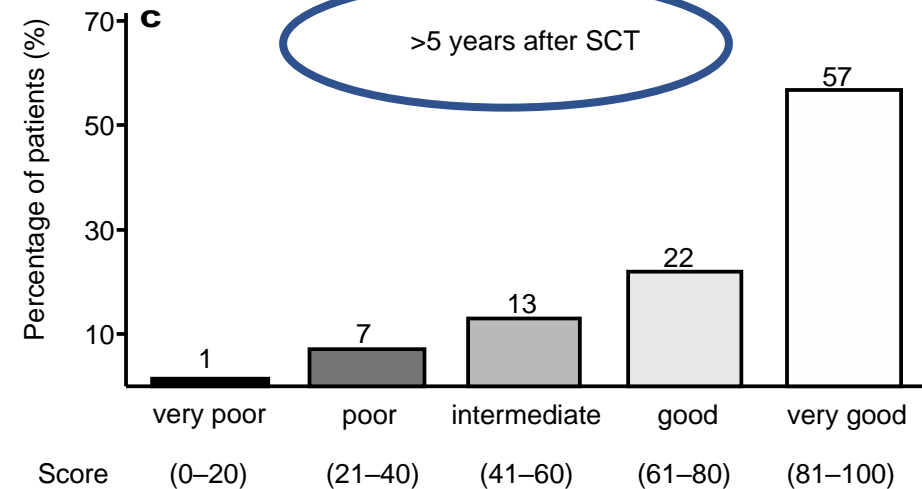
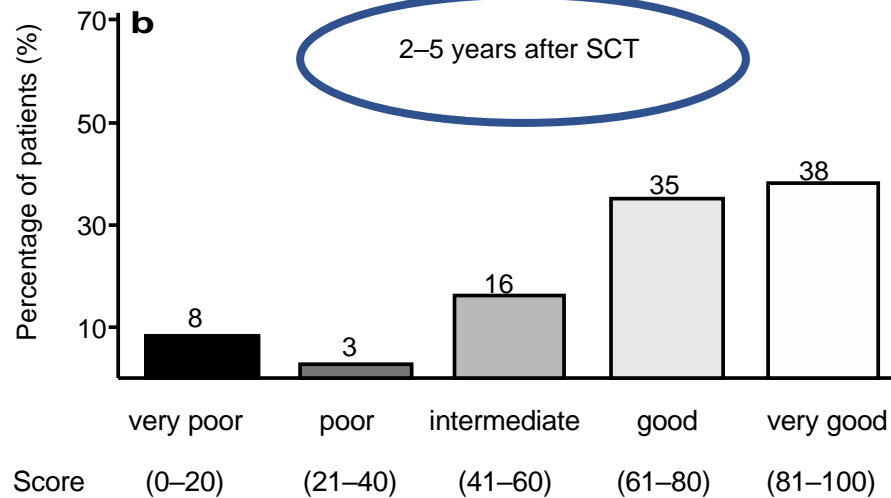
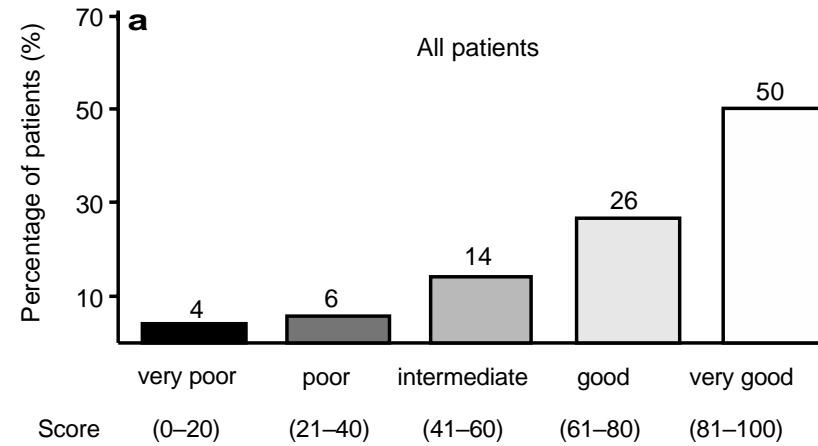
I pazienti sottoposti a trapianto in età pediatrica presentano una maggior incidenza di alterazioni croniche dello stato di salute



LA QUALITA' DI VITA POST TRAPIANTO

Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation

La maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto presenta una buona qualità di vita che tende a migliorare nel tempo



IMPATTO DELLA GVHD SULLA QUALITÀ DI VITA

Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation

Table 3 GvHD and QOL scores–EORTC QLQ-C30 (*n* = 100)

<i>QLQ-C30 mean (s.d.)</i>	<i>No GvHD¹ (n = 55)</i>	<i>Previous GvHD² (n = 31)</i>	<i>Ongoing GvHD³ (n = 14)</i>	<i>Effect size (1 vs 3)</i>	<i>F-value</i>	<i>P-value</i>
Physical functioning	78.5 (21.3) ³	78.9 (20.3) ³	64.8 (19.5) ^{1,2}	0.65	2.69	0.073
Social functioning	74.2 (29.7)	69.4 (27.9)	58.3 (35.1)	0.52	1.61	0.206
Role functioning	69.7 (31.1) ³	75.3 (27.2) ³	36.9 (34.1) ^{1,2}	1.03	8.23	<0.001
Emotional functioning	67.6 (27.4)	68.5 (26.4)	58.9 (23.2)	0.33	0.70	0.497
Cognitive functioning	70.9 (29.6)	77.2 (27.2)	58.3 (25.1)	0.44	2.13	0.125
Global QOL	73.2 (21.7) ³	70.0 (24.6) ³	50.6 (18.9) ^{1,2}	1.07	5.78	0.004
Fatigue	37.0 (29.1) ³	33.0 (29.2) ³	61.1 (30.4) ^{1,2}	0.82	4.75	0.011
Nausea/vomiting	8.0 (22.1)	5.0 (13.9)	13.1 (28.6)	0.22	0.71	0.495
Pain	26.1 (33.9)	18.3 (27.7)	38.1 (34.2)	0.35	1.87	0.160
Dyspnoea	23.0 (30.7) ³	25.8 (30.7) ³	59.5 (43.7) ^{1,2}	1.09	7.15	0.001
Sleeping disturbances	24.8 (34.1)	26.9 (33.8)	35.7 (38.0)	0.31	0.55	0.577
Appetite loss	16.4 (29.3)	8.9 (24.7)	21.4 (31.0)	0.17	1.13	0.328
Constipation	10.5 (23.2)	8.9 (23.0)	11.9 (28.1)	0.06	0.09	0.919
Diarrhea	8.0 (20.4)	11.1 (23.7)	19.0 (33.9)	0.47	1.22	0.301
Financial impact	25.3 (34.2)	32.3 (38.0)	42.9 (38.0)	0.50	1.42	0.248

HCT were included in the study. In this patient group, we found a clinically relevant impact of GvHD on role functioning, global QOL, fatigue, dyspnoea, gastrointestinal side effects, worries/anxiety and skin problems. In comparison to healthy controls, various aspects of QOL were severely impaired. Our study revealed severe

Pallua et al BMT 2010



L’ insorgenza di GvHD correla con una scarsa qualità di vita post trapianto

GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GvHD)

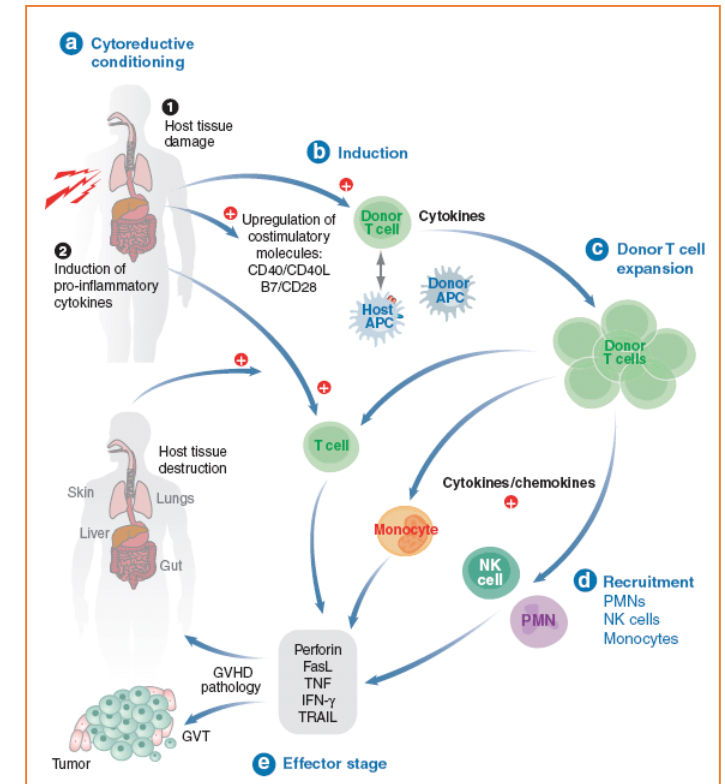
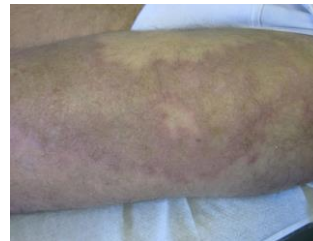
La GvHD è una *patologia infiammatoria* mediata dalle cellule alloreattive del donatore

Rappresenta una delle principali complicanze del trapianto allogenico

È una patologia complessa derivante dal riconoscimento, da parte delle cellule T del donatore, dei componenti tissutali sani del ricevente.

GvHD cronica

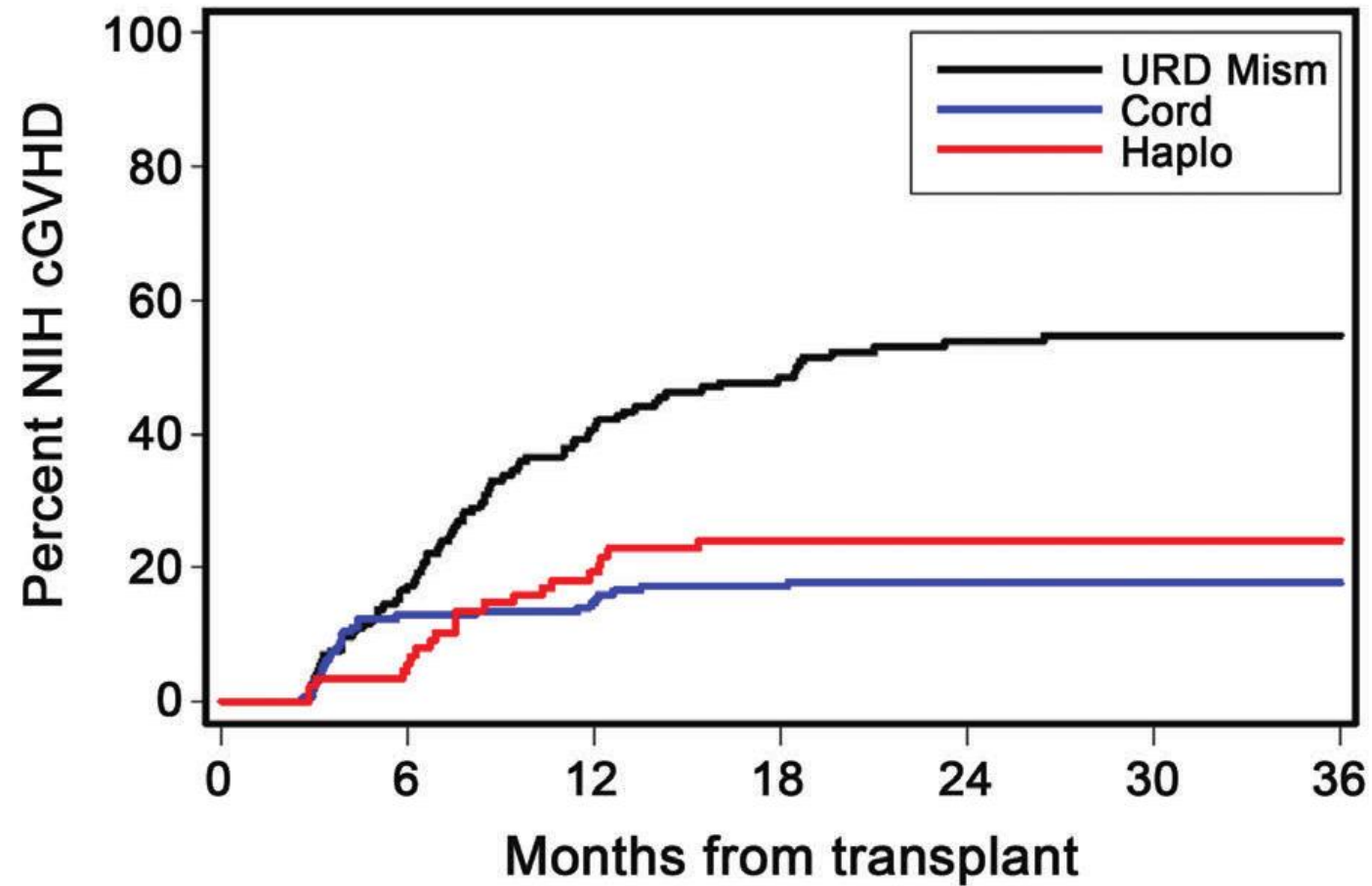
GvHD acuta



La GvHD cronica

L'uso del CB è associato ad una ridotta incidenza di GvHD cronica

A



TAKE HOME MESSAGES

- Il trapianto da sangue cordonale è in calo in tutti i contesti, mentre è in espansione il ricorso al trapianto aploidentico
- Esiste un consenso unanime nel fatto che il CB sia in grado di offrire le stesse probabilità di successo del trapianto da donatore non correlato da cellule staminali ematopoietiche adulte e questa equivalenza negli ultimi anni è stata estesa anche al trapianto aploidentico
- Sicuramente il trapianto CB è caratterizzato da una bassa incidenza di GvHD, che nella sua forma cronica rappresenta un'importante causa di deterioramento della qualità di vita soprattutto nella popolazione pediatrica
- I dati di confronto diretto fra il trapianto CB e il trapianto aploidentico sono abbastanza scarsi e quelli relativi nello specifico alla popolazione pediatrica rappresentano una minima quota di questi ultimi
- Il quadro nel prossimo futuro potrebbe ancora cambiare in relazione agli sviluppi più recenti.