

STUDIO CLINICO INTERVENTISTICO PILOTA SULLA FATTIBILITA' E LA SICUREZZA DEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CORDONE INTRABONE O INTRAVENOSO PRESSO LA U.O DI EMATOLOGIA E CTMO DELLA AUSL DI PIACENZA.

Codice dello studio: CORD IV/IT 2017

Riferimenti:

Principal Investigator: Dr Daniele Vallisa , UO Ematologia e CTMO- AUSL di Piacenza. Email: d.vallisa@ausl.pc.it tel: 0523/303701

Co-Investigator and Co-Writer: Dr.ssa Bassi Simona, UO Ematologia e CTMO- AUSL di Piacenza. E-mail: s.bassi@ausl.pc.it tel 0523/303736

Study Coordinator: Dr.ssa Vanessa Valenti, UO Ematologia e CTMO- AUSL di Piacenza. E-mail: V.valenti@ausl.pc.it tel: 0523/303736

RAZIONALE DELLO STUDIO

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) da cordone ombelicale è una modalità di trapianto riconosciuta sia nel bambino che nell'adulto per il trattamento di patologie ematologiche, sia oncologiche che non (ROCHA 2016).

In particolare il trapianto da cordone ombelicale si presenta come una valida alternativa per i pazienti che necessitano di un trapianto allogenico e senza la disponibilità di un donatore di CSE (periferiche o da midollo) HLA compatibile (ROCHA 2009, KERSEY, TMO CORDONE). Rispetto ad altre fonti di CSE allogeniche, il trapianto da cordone ombelicale presenta indubbi vantaggi quali: 1) l'immediata disponibilità delle CSE, 2) l'assenza di rischi per il donatore (e questo è un aspetto eticamente molto importante che non viene adeguatamente valutato), 3) un'estensione del pool dei donatori per un minor bisogno di HLA compatibilità, 4) una più bassa incidenza di malattia da trapianto (Graft-Versus-Host-Disease). A fronte di questi indubbi vantaggi vi è un fattore altamente limitante che è il basso numero di CSE contenute in un cordone che condizionano un più lento attecchimento e una più tardiva ricostituzione immunologica. A questi aspetti pro e contro ormai ben consolidati si aggiunge ora una osservazione scientifica molto interessante e che è l'effetto graft versus leukemia (GVL) esercitato dal cordone ombelicale (MILANO, KERSEY, BLOOD 2009; 114:4293-9).

Al fine di migliorare l'attecchimento, ridurre il periodo di aplasia, sono state sviluppate alcune modalità alternative. Una di queste è l'espansione "in vitro" delle CSE da cordone ombelicale, pratica che risulta ancora non validata sul piano clinico e in ogni caso implica una manipolazione delle cellule cordonali che va al di là della "manipolazione minima" per la quale noi siamo accreditati. Un altro approccio è l'impiego del doppio cordone ombelicale, come sviluppato dalla scuola di Minneapolis che, dopo una serie di segnalazioni promettenti, uno studio di confronto ha dimostrato la non superiorità del trapianto con doppio cordone ombelicale rispetto al singolo cordone ([WAGNER 2014](#)).

Un'ulteriore possibilità perseguita è la pratica di una diversa modalità di somministrazione delle CSE da cordone ombelicale e cioè la via intraossea mediante punture multiple della cresta iliaca (bacino) definita metodica "INTRABONE". Uno dei primi lavori ([BRUNSTEIN 2009](#)) ad esplorare tale modalità in realtà

praticava contemporaneamente l'iniezione intraossea di un cordone ombelicale con l'iniezione e.v. di un secondo cordone ombelicale, la mancanza di validi risultati in questo lavoro è almeno in parte imputabile al fatto che in questa situazione i due cordoni ombelicali finivano per competere tra loro e di conseguenza le eventuali osservazioni sulla efficacia della modalità intrabone ne venivano inficiate.

Viceversa nel lavoro del gruppo di Genova, dove venne utilizzato un solo cordone iniettato intrabone in una casistica di 32 pazienti, sono emersi dati sicuramente interessanti con l'ottenimento di un attecchimento accelerato a fronte del mantenimento di un effetto importante sulla malattia resistente (FRASSONI 2008). Tali dati sono poi stati confermati anche in uno studio retrospettivo di confronto, con dati da registro fra la modalità intrabone e quella endovenosa in termini di un miglior recupero piastrinico e una ridotta incidenza di GVHD acuta con l'intrabone (ROCHA 2013). Di più recente pubblicazione un'esperienza monocentrica giapponese di fase I/II sull'uso del cordone "intrabone" con la conferma della superiorità nel recupero piastrinico a confronto del cordone endovena (KURITA N 2017).

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico interventistico pilota, monocentrico prospettico.

DURATA DELLO STUDIO

Lo studio prenderà in considerazione tutti i pazienti candidabili alla procedura indicata dall'approvazione del Comitato Etico fino a 5 anni.

POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO

La procedura di trapianto allogenico da cordone ombelicale si applicherà a tutti i pazienti che necessitano di trapianto allogenico di cellule staminali, ma non hanno un familiare HLA identico e non hanno trovato un donatore da registro MUD identico a 7/8 o 8/8. A questo punto sarà valutato se procedere al trapianto APLOIDENTICO da donatore familiare o accedere alla procedura di trapianto da cordone. (vedi schema fig.1)

Inoltre in caso di trapianto in urgenza, qual'ora non ci fosse un donatore HLA identico familiare si procederebbe a valutare il trapianto da donatore familiare APLOIDENTICO o quello da cordone. (vedi schema fig.2)

Venendo a esplicitare nell'ambito dei due percorsi dove è previsto lo snodo relativo al trapianto aploidentico versus trapianto da cordone ombelicale si dichiara quanto segue:

1. Di fronte ad un familiare genotipicamente aploidentico ABO compatibile di età inferiore a 60 anni e in assenza di comorbidità il trapianto aploidentico verrà favorito rispetto al trapianto da cordone, unico ulteriore elemento da considerare è la presenza o meno di malattia residua che può favorire invece la scelta del cordone ombelicale rispetto all'aploidentico.
2. A sua volta il cordone ombelicale viene preso in considerazione a questo snodo quando non risultano soddisfatti i criteri sopra esposti per il trapianto aploidentico.

La scelta della modalità di infusione del cordone (intravenosa o intrabone) dipende dalla qualità e dalla quantità del cordone da infondere, in particolare per quanto riguarda la selezione del cordone ombelicale importante è la cellularità al momento del congelamento a seconda della compatibilità: Total Nuclear Cells (TNC) $>3 \times 10^7$ /kg con compatibilità 8/8, TNC $> 5 \times 10^7$ /kg con compatibilità 7/8 e 6/8, mentre per la modalità intrabone il volume da infondere deve essere < 25 ml.

Nell'ambito del trapianto da cordone ombelicale l'infusione INTRABONE (i.t) viene presa in considerazione anche e soprattutto quando vengano trapiantate patologie oncoematologiche non in remissione.

CRITERI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Criteri inclusione:

- Pazienti di età compresa fra 18 e 65 anni affetti da patologie oncoematologiche candidati a trapianto allogenico di midollo secondo gli standard EBMT che non dispone di un donatore familiare e da registro HLA-compatibile sino a 9 su 10.
- Consenso informato firmato
- Performance status : ECOG ≤ 3
- Test di gravidanza negativo

Criteri esclusione:

- Precedente trapianto allogenico
- Assenza del consenso informato
- Performance status: ECOG >3
- Test di gravidanza positivo

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario:

- Fattibilità e sicurezza dell'impiego della modalità di somministrazione intraossea del cordone rispetto a quella endovenosa all'interno del Centro Trapianti di Piacenza già accreditato per la ricerca del cordone ombelicale su registri nazionali ed internazionali a scopo di trapianto di midollo. La fattibilità e la sicurezza verranno valutati calcolando :
 - i tempi di attecchimento a carico dei neutrofili e delle piastrine: rispettivamente >500 neutrofili/microlitro per 2 giorni consecutivi, >20000 piastrine/microlitro per 2 giorni consecutivi senza supporto trasfusionale
 - tempo di attecchimento mieloide
 - complicanze infettive entro il 60° giorno calcolando febbre $>38^{\circ}\text{C}$ per almeno 2 valori, quadri di sepsi e di setticemia secondo i criteri stabiliti.
- Tali dati verranno confrontati con i dati storici del trapianto di cordone ombelicale e.v. presi dalla letteratura.

Obiettivi secondari:

- Quantificare l'incidenza e la prevalenza della procedura di trapianto di cordone ombelicale (in particolare nella modalità intrabone) rispetto alla totalità della attività di trapianto allogenico (rispetto ad una stima di circa 10%).
- Mortalità peritrapiantologica (entro il giorno +30 e + 100) con specificate:
 - La non relapse mortality
 - La relapse mortality confrontata con la malattia residua al trapianto

PROCEDURE DELLO STUDIO

Una volta definita l'indicazione al trapianto di midollo con la scelta del cordone quale fonte di CSE, si procede con la selezione del cordone con e al suo stoccaggio presso il Nostro Centro Trapianti. Il paziente viene avviato in primis alla valutazione per l'idoneità alla procedura e in assenza di controindicazioni assolute avviato a regime di condizionamento mieloablativo Valencia contenente Busulfano (SANZ 2012) della durata di 7 giorni associato a una profilassi della GVHD con ciclosporina e micofenolato. Una volta completato il condizionamento, il paziente riceve l'infusione del cordone con modalità differenti a seconda della metodica scelta. Se il cordone è infuso in vena centrale questo verrà scongelato e infuso al letto del malato con la stessa procedura che viene eseguita per il trapianto allogenico da sangue periferico o midollare, come descritto in **PC-UC-IO-005** "Infusione dei progenitori emopoietici criopreservati e non e gestione del paziente".

Nel caso dell'infusione intrabone del cordone l'Unità di Manipolazione del Nostro Centro Trapianti eseguirà il giorno stesso una manipolazione minima della sacca quale:

- scongelare il prodotto
- lavare in prodotto dal DMSO
- centrifugare ripetutamente il prodotto per ridurre il volume ai fini di una infusione di pochi cc a livello del bacino
- preparare delle siringhe con max 5 ml di prodotto con la consegna in sala operatoria

Nel frattempo il paziente verrà condotto presso la sala operatoria dove sarà sottoposto a sedazione profonda in assenza di anestesia generale né locale con Ipnovel, Fentanest e chetamina. Il personale medico dell'Unità Clinica procede quindi all'infusione nel bacino mediante un totale di 4-5 punture della cresta iliaca su entrambi i lati con l'uso di un ago da aspirato midollare. Una volta posizionato l'ago, prima dell'infusione, viene eseguita un'aspirazione minima di sangue midollare per verificare il corretto posizionamento.

Se correttamente posizionato con l'evidenza della risalita di sangue midollare, nello stesso ago viene abboccata la siringa che contiene al max 4-5 cc di sangue midollare. L'infusione del sangue cordonale deve avvenire lentamente.

Al termine dell'infusione di ogni siringa si lava l'ago con un cc di fisiologica e si rimuove, ripetendo le azioni sopra descritte per ogni siringa.

ANALISI STATISTICA

La valutazione statistica dei risultati raccolti, data l'esiguità dei pazienti che verranno trattati nel periodo di osservazione, sarà innanzitutto descrittiva con il calcolo delle medie degli attecchimenti e dei valori percentuali di complicanze infettive e mortalità ai giorni stabiliti. Il confronto statistico con i dati di letteratura avverrà mediante confronto di medie con un valore medio stabilito, confronto di a tipo chi quadro di valori numerici con percentuali estratte dalla letteratura..

RACCOLTA DATI

Lo studio verrà condotto in conformità con le linee guida Good Clinical Practice (GCP) e i principi Dichiarazione di Helsinki.

I dati dei pazienti verranno elaborati in forma anonima assegnando ad ogni paziente un codice numerico, nel rispetto della Legge sulla Privacy vigente.

I dati verranno raccolti a partire dalle cartelle cliniche e trasferiti su un Data Base in excel che sarà creato per questo studio, inoltre il trapianto sarà registrato sul Data Base internazionale Promise come da procedura richiesta dall'accREDITAMENTO JACIE.

PROPRIETA' DEI DATI

U.O di Ematologia e Centro Trapianti dell'AUSL di Piacenza.

BIBLIOGRAFIA

- Rocha V. Umbilical cord blood cells from unrelated donor as an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation in children and adults. *Seminars in Hematology* 2016; 53: 237-245.
- Rocha V, Gluckman E. Improving outcome of cord blood transplantation : HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *British Journal of Haematology* 2009; 147: 262-274.
- Verneris MR, Brunstein CG, Baker J, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009; 114: 4293-9.
- Wagner JE Jr, Eapen M, Carter R, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2014; 371: 1685-94.
- Brunstein CG, Baker JN, Weisdorf DJ, et al. Intra-BM injection to enhance engraftment after myeloablative umbilical cord blood transplantation with two partially HLA-matched units. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43: 935–940.
- Frasson F, Gualandi F, Podestà M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *The Lancet Oncology* 2008; 9: 831-839.
- Rocha V, Labopin M, Ruggeri A, et al. Unrelated cord blood transplantation outcomes after single-unit intrabone injection compared with double-unit intravenous injection in patients with hematological malignancies. *Transplantation Journal* 2013; 95: 1284-1291.
- Kurita N, Goshō M, Yokoyama Y, et al. A phase I/II trial of intrabone marrow cord blood transplantation and comparison of the hematologic recovery with the Japanese nationwide database. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 574-579.
- Sanz J, Boluda JCH, Martín C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 1287-93.
- Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 944-53.

APPENDICE

Figura1

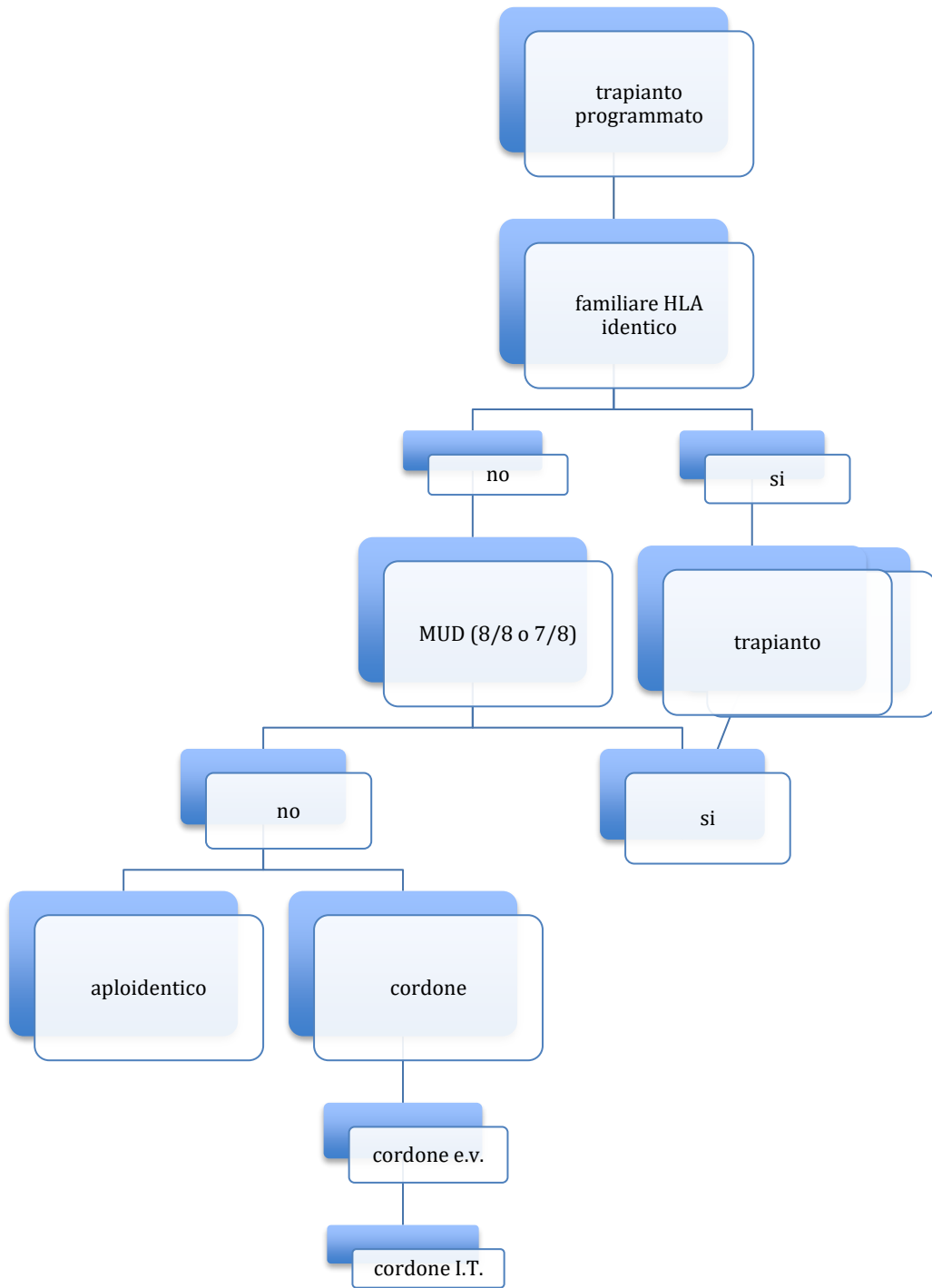


Figura 2

