

ANALISI DEGLI OUTCOMES TRAPIANTOLOGICI DELLA BANCA DEL SANGUE CORDONALE DI TREVISO ANNI 2007-2018

A. Veronesi*, E. Durante*, A. Frigato*, D. Lorenzon*, D. Scarpelli*, S. De Angeli**

*Banca Cellule Staminali Ematopoietiche Unità Operativa Complessa di Medicina Trasfusionale - Ospedale di Treviso, AULSS2 Marca Trevigiana,

** Consulente Esterno TVCBB.

MATERIALI E METODI

degli outcomes trapiantologici sono importati strumenti per valutare l'efficacia e la sicurezza del prodotto e per l'implementazione di piani di miglioramento o, Resa cellulare sull'unità di CB scongelato [E7.1.1] se necessario, di azione correttiva. In accordo con l'edizione corrente degli Standard NetCord-FACT, sono oggetto di revisione e valutazione i seguenti parametri:

• Resa cellulare sull'unità di CB scongelato [E7.1.1]	• Numero di unità di CB somministrate e quale ha attecchito [E7.1.4.2]
• Reclami associati all'unità di CB [E7.1.2]	• Tasso di sopravvivenza, almeno annuale [E7.1.5]
• Eventi avversi associati alla somministrazione dell'unità CB [E7.1.3]	• Incidenza della GVHD, almeno annuale [E7.1.6]
• Tempo di attecchimento dei neutrofili e delle piastrine [E7.1.4]	• Screening microbico [E7.1.7]
• Attecchimento e il chimerismo [E7.1.4.1]	• Dose cellulare somministrata [E7.1.8].

L'analisi è stata eseguita comparando:

- i dati al bancaggio relativi alla cellularità, qualità e sicurezza di ciascuna unità rilasciata con quelli determinati al momento dell'infusione provenienti dai Centri Trapianto e con i dati di follow-up dei Report semestrali di Eurocord,
- gli outcomes clinici dei trapianti eseguiti con le nostre unità, opportunamente aggregati, con quelli corrispondenti delle Banche Italiane. Inoltre, è stata condotta un'analisi dei trends per correlare i parametri biologici delle unità rilasciate ai parametri clinici di outcomes.

RISULTATI

E7.1.1 e E7.1.8:
Resa cellulare nelle unità scongelate e dose cellulare somministrata

Tab. 1: Dosi somministrate di Cellule Nucleate (NC) e di CD34: dati complessivi riferiti alle Unità Cordionali rilasciate tra il 2007 ed il 2018

PARAMETRO	N° totale CBU Rilasciate: 19			
	N° CBU	Mediana	Min	Max
NCx10 ⁷ /kg pre-congelamento	19	2.60	1.22	28.22
NCx10 ⁷ /kg iniettate	14	2.65	1.9	22.55
CD34x10 ⁶ /kg pre-congelamento	17	2.24	0.178	8.39
CD34x10 ⁶ /kg iniettate	14	0.95	0.39	5.25

Tab. 9: Eventi Avversi collegati all'infusione delle sacche

CBU ID	Età Ricevente	Sesso	Survival status	Sopravvivenza Mesi	Eventi Avversi
F06-3408NV	5.1	F	V	4.9	Emolisi, emoglobinuria, ABO incompatibile
07F05-3143CS	49.3	F	V	24.4	Iperensione Dolore articolazione del gomito
07I081809940003	30.5	M	D	8	Bradycardia, Dolore Toracico,
07F06-3317CS	0.7	M	V	23.7	Ipotensione

E7.1.5:
Tasso di sopravvivenza (monitoraggio del dato con frequenza almeno annuale)

Tab. 15: Confronto delle sopravvivenze tra la casistica di Treviso rispetto a quella Nazionale (Report Eurocord 2007-2017).

PARAMETRO	ITALIAN CORD BANK NETWORK		TVCBB	
	N	%	N	%
Viventi	365	49.80	9	52.94
Deceduti	368	50.20	8	47.06
Totale	733	100	17	100

E7.1.6: Incidenza della GVHD

Tab. 19: Incidenza della GVHD acuta stratificata in base al numero di CBU infuse nel ricevente.

Unità Trapiantate	aGVHD +	aGVHD -	Missing Data CBU fuori follow-up	Totale
Singola	4	1	1	6
Doppia	8	4	1	13
Totale	12	5	2	19

Tab. 20: Incidenza della GVHD acuta stratificata in base al numero di CBU infuse nel ricevente e al grading.

Unità Trapiantate	CBU con Missing Data del Grado di aGVHD	aGVHD I	aGVHD II	aGVHD III	aGVHD IV	Totale
Singola	1	1	2	0	0	4
Doppia	1	3	2	2	0	8
Totale	2	4	4	2	0	12

Tab. 2: Dosi di Cellule Nucleate (NC) e di CD34 somministrate: dati delle Unità Cordionali rilasciate tra il 2007 ed il 2018 stratificati in base all'età del ricevente (Pazienti pediatrici: range 0.7-12.6; Pazienti adulti: range 21.5-65.1)

PARAMETRO	N° totale CBU Rilasciate: 19				
	N° CBU	Mediana	Min	Max	
ADULTI NCx10 ⁷ /kg	pre-congelamento	13	2.48	1.22	3.27
	iniettate	9	2.51	1.90	3.170
BAMBINI NCx10 ⁷ /kg	pre-congelamento	6	9.20	3.08	28.22
	iniettate	5	6.68	2.90	22.55
ADULTI CD34x10 ⁶ /kg	pre-congelamento	11	0.64	1.78	2.53
	iniettate	8	0.59	0.39	1.60
BAMBINI CD34x10 ⁶ /kg	pre-congelamento	6	2.24	1.41	8.39
	iniettate	5	2.52	0.80	5.06

E7.1.4 e E7.1.4.1 Tempo di attecchimento dei neutrofili e delle piastrine.

Tab. 10: Attecchimento dei neutrofili e delle piastrine: Casistica stratificata in base all'età del ricevente ed al numero di CBU somministrate.

Parametro	Attecchimento	Non Attecchimento	Missing Data	Totale
Neutrofili	14	3	2	19
Piastrine	10	4	5	19

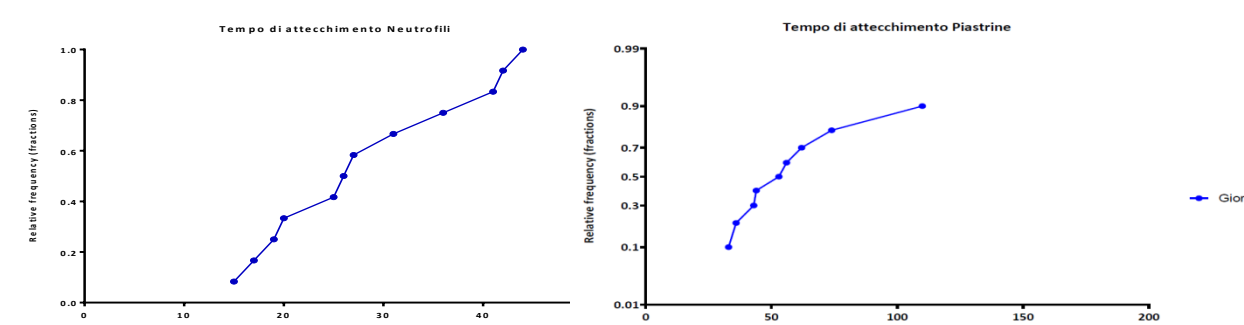


Fig. 1: Curve cumulative di attecchimento dei Neutrofili e delle Piastrine calcolate su tutta la casistica delle CBU rilasciate in base al calcolo delle frequenze cumulative di frequenza sopra riportata.

E7.1.4.1 Chimerismo

Tab. 11: Chimerismo a Day+100: casistica stratificata in base alle unità somministrate al ricevente

Unità Trapiantate	Chimerismo	Deceduti Non Attecchiti	Missing Data Chimerismo	Totale
Singola	3	1	2	6
Doppia	8	3	2	13
Totale	11	4	4	19

Tab. 12: Valutazione del grado di Chimerismo a Day+100

Unità Trapiantate	Singola	Doppia	Totale
Full	3	7	10
Mix	0	1	1
Autologo	0	0	0
Totale	3	8	11

Tab. 13: Chimerismo valutato all'ultimo Report inviato dal Centro Trapianti: casistica stratificata in base alle unità somministrate al ricevente.

Unità Trapiantate	Chimerismo	Deceduti Non Attecchiti	Missing Data Chimerismo	Totale
Singola	4	0	2	6
Doppia	8	3	2	13
Totale	12	3	4	19

Tab. 14: Grado del chimerismo valutato all'ultimo Report inviato dal Centro Trapianti:

Unità Trapiantate	Singola	Doppia	Totale
Full	4	7	11
Mix	0	1	1
Autologo	0	0	0
Totale	4	8	12

Tab. 16: Cause di morte

CBU ID	Survival (months)	Cause of death	Tx-related cause of death	Other Tx-related cause of death	Diagnosis
07I081809940044	44.00	Relapse/Progressione	-----	-----	AML
07F97-0966M	2.2	Cause relate Tx	infezione fungina	pulmonary toxicity	AML
07I081809940003	8	Cause relate Tx	infezione di origine sconosciuta	Chronic Bronchitis in both lungs affecting respiratory function.	AML
07F99-2361TV	2.7	Cause relate Tx	GVH	-----	AML
07F06-3488MB	2.6	Relapse/Progressione	-----	-----	AML
07F05-3134MB	0.3	Cause relate Tx	infezione di origine sconosciuta	-----	Disordine Linfoproliferativo
07F98-1966TV	1.7	Cause relate Tx	VOD	-----	Leucemia acuta
07F06-3274VV	112.9	Cause relate TX	GVH	Multi Organ Failure	ALL

Overall Survival dell'intera casistica (espressa in mesi)

n°	17
Mediana	13.5
Min	0.3
Max	112.9

Overall Survival Trapiantati con Singola Unità

n°	5	Overall Survival Trapiantati con Doppia Unità	n°	12
Mediana	23.7	Mediana	13.5	
Min	2.6	Min	0.3	
Max	66.2	Max	12	

Sopravvivenza Bambini

n°	5	Sopravvivenza Adulti	n°	12
Mediana	4.9	Mediana	20.9	
Min	2.6	Min	0.3	
Max	66.2	Max	112.9	

Tab. 17: Stratificazione dell'Overall Survival in base al numero CBU trapiantate nel singolo paziente e alla età (pediatrica/adulta). La sopravvivenza è espressa in mesi.

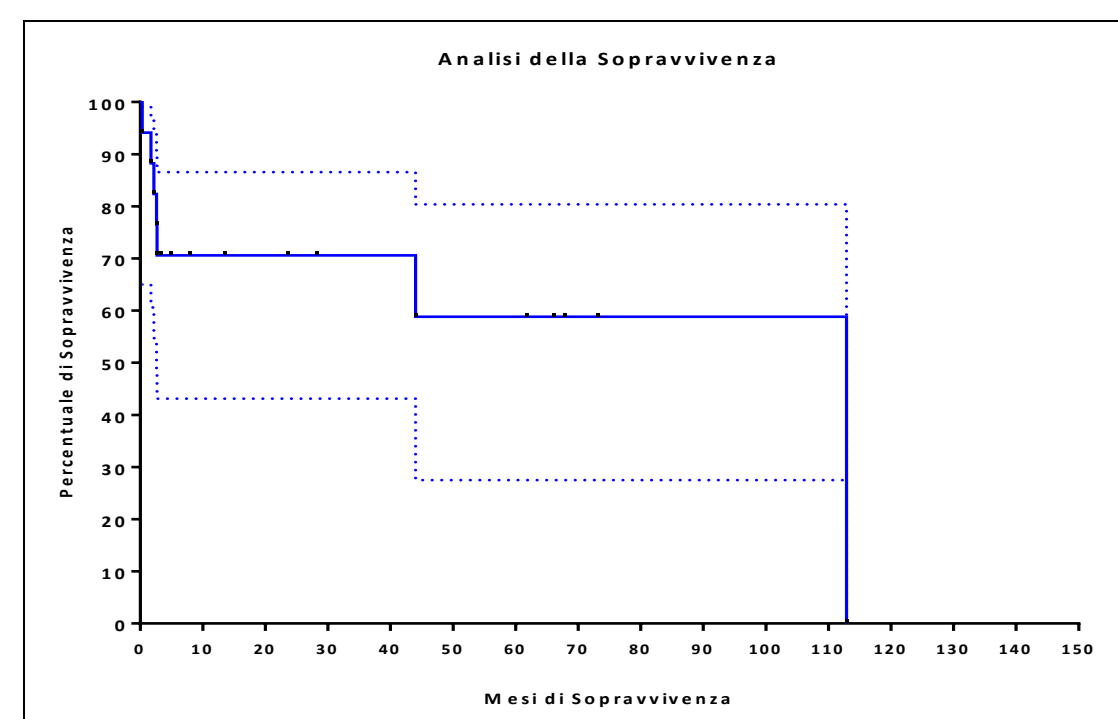


Fig. 2: Stima della Overall Survival mediante il metodo di Kaplan-Meier.

Tab. 21: Incidenza della GVHD cronica stratificata in base al numero di CBU infuse nel ricevente.

Unità Trapiantate	cGVHD +	cGVHD -	CBU con Missing Data cGVHD	Totale
Singola	2	3	1	6
Doppia	5	4	4	13
Totale	7	7	5	19

Tab. 22: Incidenza della GVHD cronica stratificata in base al livello di estensione

Unità Trapiantate	Limitata	Estensiva	Totale
Singola	2	0	2
Doppia	3	2	5
Totale	5	2	7

E7.1.7 Screening Microbiologico

Tab. 23: Screening microbiologico

Sterilità	Culture negative	Culture positive	Missing Data
Al Bancaggio	19	0	0
All'infusione	14	0	5
Sterilità	Culture negative	Culture positive	Missing Data

E7.1.6 Incidenza della GVHD

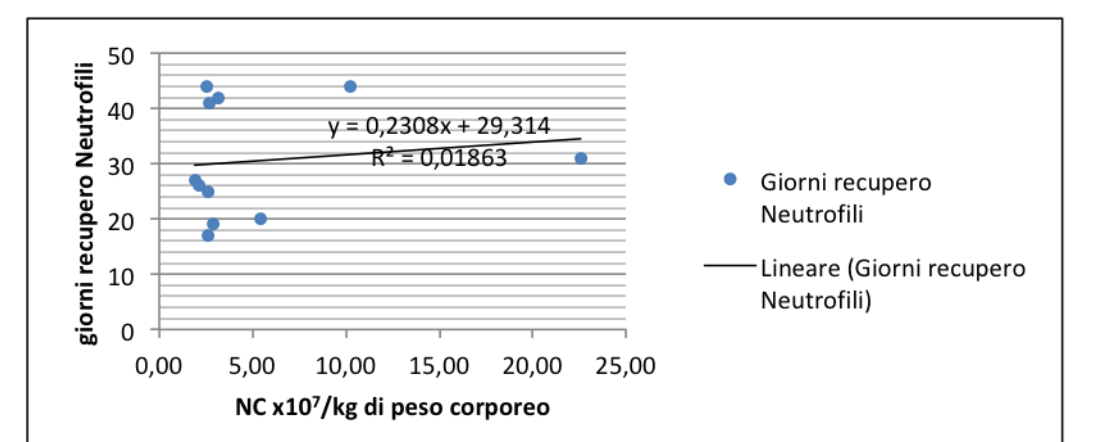


Fig. 6: Correlazione tra la dose di NC/kg somministrata e il tempo di attecchimento dei Neutrofili.

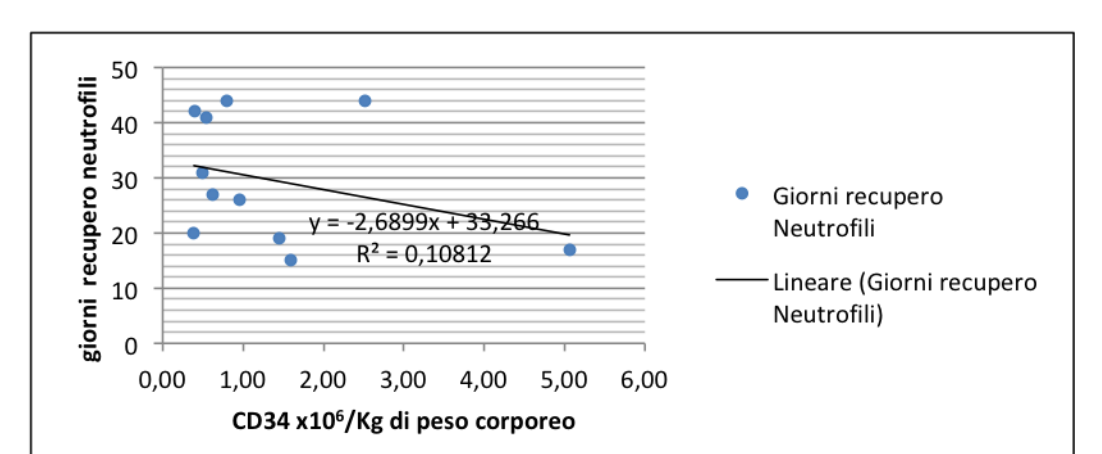


Fig. 7: Correlazione tra la dose di CD34/kg somministrata e il tempo di attecchimento dei Neutrofili.

CONCLUSIONI

Da queste analisi emerge che:

- La percentuale di sopravvivenza nei pazienti trapiantati con le nostre unità è del 52.94% con un Δ di +3.14 punti percentuali maggiore rispetto alla sopravvivenza media registrata dalle altre Banche dell'ITCBN che è pari al 49.8%. L'Overall Survival mediana di 13.5 mesi (range 0.3 - 112.9).
- La principale causa di morte correlata al trapianto è rappresentata dalle infezioni con 3 casi su 8 decessi. Comunque, i test di sterilità eseguiti dai Centri Trapianto sul prodotto scongelato erano negativi. Ulteriori due decessi sono stati causati da GvHD con una Overall Survival rispettivamente di 2.7 e 112.9 mesi ed uno per VOD.
- L'analisi dei trends ed in particolare quella di correlazione tra dose di NC/kg di peso corporeo inoculata e tempo di attecchimento dei neutrofili non è risultata predittiva per i troppi missing-data presenti nei Report Eurocord.
- I dati raccogliibili con la modulistica IBMDR attualmente in uso, non sembrano sufficienti a coprire le richieste del "debito informativo" che le Banche Italiane hanno nei confronti di Eurocord e per conformarsi agli Standard NetCord-FACT. Appare, pertanto, evidente la necessità di un piano di miglioramento volto a ridurre i "missing data" mediante un migliore interfacciamento con i Centri Trapianto.