Gent. mo / ma Sig. / ra _____

1. Introduzione

La procedura terapeutica che Le viene proposta per ottenere la guarigione della Sua malattia ematologica prevede l'esecuzione di un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. In passato il termine con cui veniva indicata tale procedura era *trapianto di midollo osseo*, ossia trapianto di cellule staminali prelevate dal midollo osseo del donatore. Tale termine non è del tutto corretto in quanto già da molti anni la moderna tecnologia consente di prelevare dal sangue periferico o in alternativa dal cordone ombelicale e dalla placenta le stesse cellule staminali emopoietiche presenti nel midollo osseo. Per tale motivo il termine più corretto per indicare la procedura è ***trapianto di cellule staminali emopoietiche*** e a tale termine, abbreviato con **TCSE**, faremo riferimento in questa informativa. Il termine **allogenico** indica sostanzialmente che il paziente e il donatore sono due persone distinte, a differenza del **trapianto autologo** in cui è il paziente che si comporta da donatore per se stesso in quanto le sue stesse cellule staminali, preventivamente raccolte e criopreservate, vengono utilizzate per eseguire il TCSE.

2. Indicazioni del TCSE allogenico

A partire dall'inizio degli anni settanta, epoca in cui il TCSE ha visto i suoi albori, il TCSE è stato applicato con successo sempre crescente in molte malattie ematologiche e non ematologiche. Nella Tabella 1 sono riportate le malattie che più comunemente sono trattate con TCSE autologo e/o allogenico. Le malattie ematologiche cosiddette *maligne* (leucemia mieloide acuta, leucemia linfoblastica acuta, linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, mieloma, leucemia linfatica cronica, mielofibrosi, sindrome mielodisplastica) rappresentano globalmente l'indicazione più frequente per il TCSE allogenico. Il TCSE allogenico è stato applicato con successo anche in malattie ematologiche *non maligne* (aplasia midollare, emoglobinuria parossistica notturna, anemia di Fanconi), in malattie ematologiche congenite (talassemia major, drepanocitosi, deficit immunologici di varia natura), in malattie metaboliche congenite (mucopolissacaridosi, leucodistrofia metacromatica, istiocitosi), in alcuni tumori solidi (carcinoma del rene) e infine in malattie autoimmunitarie non ematologiche (sclerosi multipla, artrite reumatoide).

Tabella 1. Malattie comunemente trattate con TCSE allogenico

Malattie ematologiche maligne
Leucemia mieloide acuta, Leucemia linfoblastica acuta, Leucemia mieloide cronica, Sindrome mielodisplastica, Disordini mieloproliferativi (Mielofibrosi), Linfoma non-Hodgkin, Linfoma di Hodgkin, Leucemia linfatica cronica, Mieloma multiplo
Malattie ematologiche non maligne
Talassemia major, Drepanocitosi, Anemia di Fanconi, Anemia di Blackfan-Diamond, Deficit Immunologico combinato, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Errori congeniti del metabolismo
Altre malattie
Aplasia midollare, Emoglobinuria parossistica notturna

3. Esecuzione del TCSE allogenico

Il TCSE allogenico è una complessa procedura terapeutica che si svolge in due fasi:

a) **Condizionamento** ossia eradicazione della malattia ematologica di base mediante somministrazione di farmaci antiblastici e immunosoppressivi (chemioterapia) e/o radiazioni (radioterapia);
b) **Trapianto** di cellule staminali emopoietiche rese disponibili da un idoneo donatore sano allo scopo di ripristinare le normali funzioni emopoietiche.

Il programma trapiantologico inizia già al primo giorno di ricovero con l'avvio della terapia di decontaminazione e con il posizionamento del catetere venoso centrale (CVC), cioè di un accesso venoso di grosso calibro per permettere l'esecuzione della terapia endovenosa in totale sicurezza. Il CVC di solito viene posizionato ina vena periferica del braccio o nella vena succlavia. Se al momento del ricovero il paziente è già portatore di un CVC posizionato in precedenza per le terapie della malattia di base, i sanitari valuteranno se utilizzare quel CVC o se posizionarne uno nuovo. Una volta verificata la perfetta funzionalità del CVC, la terapia vera e propria di preparazione al trapianto prende avvio.
Gli obiettivi della terapia di condizionamento, che viene eseguita nella settimana antecedente al TCSE, sono sostanzialmente due: da un lato indurre la mieloablazione, ossia la distruzione delle cellule midollari sia sane che tumorali, allo scopo di fare spazio nelle lacune midollari e ottenere, se possibile, la scomparsa della malattia ematologica di base; dall'altro eliminare o quanto meno ridurre drasticamente le difese immunologiche del ricevente al fine di permettere l'attecchimento delle nuove cellule staminali e impedirne il rigetto.
Senza la terapia di condizionamento, che può variare da malattia a malattia per intensità (TCSE mieloablativo, TCSE a ridotta intensità conosciuto come "mini trapianto") e modalità di esecuzione, il TCSE non avrebbe modo di essere portato a termine.
Il risultato immediato della terapia di condizionamento è che già dopo alcuni giorni il paziente entra nella fase di aplasia midollare che si manifesta con la drastica discesa nel sangue periferico del valore dei globuli bianchi, dell'emoglobina e delle piastrine. Per tale motivo il paziente viene ospitato in una camera sterile e riceve farmaci antimicrobici per sterilizzare quanto più possibile l'intestino e cibi sterili allo scopo di ridurre il rischio di infezioni. Durante questo periodo inoltre il paziente riceve terapia nutrizionale parenterale e trasfusioni di globuli rossi e piastrine. La degenza in camera sterile si protrae in media per 5 – 6 settimane, sebbene in alcuni casi il periodo di ricovero potrebbe essere ancora più lungo.
Una volta completata la terapia di condizionamento, il paziente è pronto per ricevere le nuove cellule staminali.

4. Fonti di cellule staminali e trapianto

Le fonti di cellule staminali emopoietiche sono :
1) **midollo osseo**: è stata la prima fonte di cellule staminali emopoietiche (CSE) impiegata per TCSE. Le ossa del bacino sono particolarmente ricche di midollo osseo e in aggiunta sono facilmente accessibili. Il prelievo del midollo viene effettuato in anestesia generale mediante aspirazioni multiple dalle creste iliache posteriori. Ciò che si preleva è in effetti sangue midollare, ossia una minima quantità di cellule staminali (meno del 1% dell'organismo, ma sufficienti per il trapianto) commista a sangue. Il quantitativo finale di sangue midollare prelevato (mediamente 800 – 1000 ml) non deve impressionare. Durante il prelievo del midollo osseo al donatore viene di regola reinfuso sangue proprio opportunamente messo da parte nelle due settimane antecedenti la donazione di midollo. Alla fine del prelievo pertanto si ha un bilanciamento delle perdite ematiche e il donatore di norma lascia l'ospedale il giorno successivo alla donazione.
2) **sangue periferico**: il sangue circolante contiene di norma CSE, sia pure in quantità veramente esigua. Se un individuo normale viene sottoposto a stimolazione con fattore di crescita granulocitario (Filgrastim, Lenograstim) per 4-5 giorni, il midollo osseo immette nel sangue una grande quantità di CSE. Queste ultime possono essere facilmente identificate e quantizzate mediante anticorpi monoclonali (anti-CD34+). Una volta raggiunto il picco di mobilizzazione, le CSE CD34+ vengono raccolte mediante separatore cellulare (aferesi) nel Centro Trasfusionale e sono così disponibili e pronte in gran numero per essere trapiantate. Tale metodica non richiede anestesia generale. In rari casi la terapia di stimolazione non riesce a far migrare le cellule staminali dal midollo al sangue periferico. Essendo indispensabile raccogliere comunque le cellule staminali del donatore, in questi casi si può fare ricorso a farmaci alternativi (Plerixafor) che di solito hanno successo.
3) **cordone ombelicale**: il cordone ombelicale che lega il feto alla placenta contiene a tutti gli effetti CSE. Al momento del parto, se la partoriente ha acconsentito alla donazione, il cordone ombelicale non viene eliminato ma sottoposto a "spremitura" al fine di raccogliere il sangue in esso contenuto. La modesta quantità di sangue cordonale / placentare (80-100 ml) contiene un buon numero di CSE che vengono quantizzate, raccolte in speciali sacche e criopreservate nella banca del cordone. Al momento sono oltre 600

mila le unità di sangue cordonale criopreservate nelle principali banche di cordone nel mondo e a disposizione per qualunque paziente ne abbia bisogno.

COSA SUCCEDE IN CASO RIMANGA UNA QUOTA DI CELLULE STAMINALI NON INFUSA AL PAZIENTE

Nel caso in cui il prodotto di raccolta (sangue midollare/cellule staminali periferico) non venga totalmente infuso al paziente, è possibile criopreservare la quota eccedente da conservare ed utilizzare esclusivamente per un eventuale secondo trapianto a favore dello stesso ricevente. In tal caso il prodotto raccolto subirà in laboratorio delle procedure di manipolazione che non modificano le caratteristiche delle cellule e consentono il congelamento delle cellule staminali per una conservazione fino a 5 anni o più.
Le cellule staminali, prima di essere congelate, subiscono una riduzione del volume per centrifugazione, sono trasferite in sacche speciali per il congelamento e mescolate ad una soluzione che con contiene un "crioprotettore". Le cellule staminali sono conservate (≤ 135°C sotto zero) in un congelatore meccanico criogenico o in un congelatore a vapori di azoto fino al loro utilizzo. La conservazione per un periodo di almeno 10 anni è stata stabilita per garantire al paziente il sicuro completamento del proprio programma terapeutico. Dopo tale periodo le cellule staminali saranno smaltite previo consenso dell'ematologo che ha in cura il paziente. Alla scadenza inoltre possono essere utilizzate in forma anonima per studi di ricerca e/o validazione previo consenso.

5. Trapianto e attecchimento

Il TCSE non è un intervento chirurgico. Una volta completata la terapia di condizionamento e una volta raccolte le CSE (midollari, del sangue periferico o del cordone non fa alcuna differenza), avviene il trapianto vero e proprio che consiste nell'infusione delle CSE stesse attraverso il CVC nel sangue del paziente. Si tratta in effetti di una vera e propria trasfusione che tuttavia ha un obiettivo primario, ossia quello di trasferire le preziose CSE in tutte le normali sedi di midollo osseo. Le CSE hanno infatti una capacità biologica molto importante, ossia quella di avvertire l'aria di casa (*homing* in termine anglosassone). Ciò equivale a dire che le CSE attraverso la microcircolazione capillare raggiungono le sedi midollari, lasciano il torrente circolatorio e migrano nelle lacune ossee che la terapia di condizionamento ha reso pronte a riceverle. Di norma il giorno del trapianto viene indicato come giorno 0 (zero).
Gli eventi biologici che susseguono al trapianto sono a dir poco straordinari. Per effetto della terapia di condizionamento il paziente entra in aplasia mediamente dopo 2 – 3 giorni dal trapianto. Il suo midollo è ormai totalmente impoverito ma già contiene nuove CSE del donatore. Queste ultime impiegano mediamente 2 settimane per maturare e dare origine a nuove cellule. Pertanto di norma dopo 10 – 15 giorni dal trapianto il valore dei globuli bianchi nel sangue periferico comincia ad aumentare progressivamente. A seguire anche i globuli rossi e quindi l'emoglobina e le piastrine iniziano la risalita. Se non insorgono complicazioni il recupero ematologico si completa entro 4 – 6 settimane. Il paziente è tornato ad essere ematologicamente autonomo e può lasciare la camera sterile.
Se a questo punto andiamo a testare con metodologia appropriata il DNA delle cellule midollari vedremo che tali cellule non sono più quelle del paziente ma quelle del donatore. Se ad esempio trapiantiamo un paziente di sesso maschile con CSE di donatore di sesso femminile troveremo che nel midollo e nel sangue circolante le cellule sono di sesso femminile. In un individuo maschio coesistono pertanto due tipi di cellule, maschili e femminili. Nella trapiantologia questa condizione viene definita *chimera*, termine estrapolato dalla mitologia greca. La chimera era un animale in cui coesistevano più specie di animali (leone, capra, serpente). La documentazione della raggiunta chimera è il segno tangibile della riuscita biologica del trapianto. Purtroppo la chimera non equivale a guarigione certa. Alcuni pazienti manifestano infatti una ricaduta (recidiva) della malattia primaria nonostante già dopo poche settimane dal trapianto abbiano ottenuto una chimera completa.

6. Decorso post-trapianto e complicanze precoci

Soprattutto nei primi 2-3 mesi successivi al trapianto e, in misura minore, nei mesi successivi, il paziente è esposto a diverse possibili complicazioni, di gravità variabile, in alcuni casi potenzialmente pericolose per la vita. Tali complicanze sono in massima parte legate alla particolare situazione immunologica in cui il paziente viene a trovarsi.

La **febbre** è quasi la regola e rappresenta generalmente il primo sintomo di una infezione; tutti i centri di trapianto hanno messo a punto schemi di terapia (antibiotici, antivirali, antimicotici) ad ampio spettro per proteggere l'organismo in un momento in cui le difese immunitarie sono al minimo e i globuli bianchi sono a zero. In molti casi l'origine della febbre risulta non documentata come etiologia (febbre di origine sconosciuta).

Le **emorragie** sono per lo più una conseguenza dell'abbassamento delle piastrine. Le più frequenti sono a carico della pelle e delle mucose. Spesso si verificano episodi di epistassi ossia perdita di sangue dal naso. Le trasfusioni di piastrine verranno effettuate in caso di emorragia in atto, o quando le piastrine scendono al di sotto di un certo limite.

La **mucosite** non è altro che l'infiammazione della mucosa della bocca e delle prime vie aeree e in generale di tutto il tubo digerente causata dai farmaci usati per il condizionamento. Si tratta di una complicanza alquanto fastidiosa per il paziente, perché può essere anche molto dolorosa e talora può limitare o addirittura impedire l'alimentazione. Tuttavia non è particolarmente pericolosa specialmente se si usano le precauzioni indicate dal personale di assistenza (sciacqui ed igiene orale). Quando il dolore è particolarmente forte, potranno essere necessari anche potenti antidolorifici, di solito per pochi giorni, ed in alcuni casi anche il ricorso alla morfina.

Le più importanti e pericolose complicazioni in corso di trapianto sono tuttavia legate al sistema immunitario del ricevente. Il TCSE è infatti l'unica condizione nella medicina in cui è presente una **doppia barriera immunologica**.

Da un lato ci troviamo di fronte a quella che è la fisiologica e naturale barriera del **RIGETTO**, ossia la **reazione dell'ospite contro il trapianto**. Questa barriera nel TCSE viene in gran parte annullata sia dalla chemioterapia a cui il paziente è stato sottoposto in precedenza (se affetto da malattia neoplastica) sia dalla terapia di condizionamento. Il rigetto ossia il mancato attecchimento può essere precoce o tradivo. Nel primo caso il rigetto si manifesta con il mancato attecchimento delle CSE del donatore entro 4 settimane dal trapianto. In pratica il paziente rimane in aplasia midollare, ossia senza le cellule emopoietiche proprie in quanto eliminate con il condizionamento e senza le cellule nuove del donatore che non riescono a rigenerarsi. Il rigetto tardivo si manifesta invece a distanza di settimane o di mesi dal trapianto e consiste nella perdita dell'attecchimento e nell'instaurarsi di un quadro di ipoplasia o di aplasia vera e propria. Le cause del rigetto tardivo possono essere per lo più di natura immunologica o infettiva o legate alla possibile ricomparsa della malattia di base di cui il paziente è portatore.
L'incidenza di rigetto è inferiore al 5% in corso di TCSE. Alcuni fattori esterni possono incidere sull'instaurarsi del rigetto, in particolare gli effetti tossici dei farmaci impiegati e alcune infezioni intercorrenti, in particolare l'infezione da CMV (Cytomegalovirus), da virus HHV6 e da Parvovirus. Il rigetto rappresenta in ogni caso una situazione estremamente grave per il paziente che da un lato si trova ad essere sprovvisto del suo midollo in quanto soppresso dal condizionamento e dall'altro rimane privo delle nuove CSE che sono state rigettate e non hanno avuto modo di maturare. La persistenza di una condizione di rigetto richiede di norma e in linea generale, se le condizioni del paziente lo permettono, l'esecuzione di un secondo trapianto previa ulteriore terapia di condizionamento immunosoppressiva con tutte le implicazioni cliniche negative che ciò comporta.

La seconda barriera immunologica in corso di TCSE è la **REAZIONE DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE**, in termine anglosassone conosciuta come **graft-versus-host disease** (**GvHD**). Tale reazione, presente in medicina solo dopo TCSE, è dovuta all'attacco immunologico che le cellule immunitarie (linfociti T) del donatore esercitano nei confronti degli organi del ricevente. La GvHD può essere **acuta** e/o **cronica**.
La **GvHD acuta** si manifesta nei primi 30-60 giorni dopo trapianto nel 30-70% dei casi e può avere quadri clinici variabili come presentazione e gravità. Sebbene la GvHD può potenzialmente colpire qualsiasi distretto corporeo, gli organi bersaglio privilegiati della GvHD acuta sono la **cute** (eritema), l'**intestino** (diarrea) e il **fegato** (ittero). In particolare l'interessamento intestinale e soprattutto quello epatico possono mettere in serio pericolo la vita del paziente.
La GvHD deve essere assolutamente prevenuta mediante somministrazione di farmaci immunosoppressori (prevenzione *in vivo*) o mediante manipolazione del prodotto cellulare da trapiantare (prevenzione *in vitro*).
Entrambi i tipi di prevenzione aiutano a diminuire la frequenza e l'intensità della GvHD ma non ad eliminarla del tutto.

a) la prevenzione *in vivo* è basata sulla somministrazione al paziente di farmaci immunosoppressori (Ciclosporina, Tacrolimus, Methotrexate, Globulina anti-timocitaria, Micofenolato, Ciclofosfamide, e altri ancora). Il meccanismo di questi farmaci consiste sostanzialmente nella inibizione dei linfociti T del donatore responsabili della GvHD.
b) la prevenzione *in vitro* è invece basata sulla eliminazione dei linfociti T del donatore dal prodotto cellulare che viene trapiantato. Tale operazione viene eseguita con metodiche di assoluta sterilità presso il laboratorio di manipolazione cellulare aggregato all'Istituto dei Tessuti e Biobanche. Esistono varie metodiche utilizzate per manipolare il prodotto cellulare. Nel Centro di Pescara le principali metodiche utilizzate sono:

- utilizzo di linfociti raccolti dal sangue periferico del donatore. Tali linfociti dopo il prelievo saranno selezionati e separati in laboratorio ottenendo 2 popolazioni cellulari: 1) *linfociti T convenzionali* in grado di

avere un potente effetto antileucemico e nello stesso tempo di mediare la GvHD; 2) *linfociti T regolatori* in grado di determinare una soppressione della GvHD senza inibire l'effetto antileucemico. La quota di linfociti T convenzionali verrà criopreservata.
Il protocollo prevede dapprima l'infusione di linfociti T regolatori freschi ossia preparati nella stessa giornata della raccolta. Tale infusione avverrà 5-6 giorni prima del trapianto. Nella giornata successiva al trapianto verranno invece infusi i linfociti T convenzionali decongelati. La distanza dell'infusione tra i linfociti T regolatori e i linfociti T convenzionali è dovuta alla capacità dei linfociti T regolatori di indurre una maggiore protezione nei riguardi dell'insorgenza della GvHD. Tale approccio consente di controllare l'insorgenza della GvHD, di ottenere una buona ricostituzione immunologica e di prevenire l'insorgenza di recidive. Tale protocollo viene realizzato in assenza di terapia immunosoppressiva.
- utilizzo di un prodotto cellulare trapiantologico sottoposto a deplezione negativa di cellule αβ dei linfociti T e B. Mediante questo approccio è possibile trasferire al ricevente non soltanto cellule staminali emopoietiche del donatore, ma anche progenitori emopoietici commissionati come linfociti natural killer e linfociti T γδ, capaci di esercitare un effetto protettivo contro la recidiva leucemica, di favorire la ricostituzione delle difese immunologiche contro le infezioni e nel contempo di prevenire la GvHD.
- utilizzo di cellule staminali emopoietiche prelevate dal sangue periferico del donatore dopo stimolazione con fattori di crescita e sottoposte in laboratorio cellulare a deplezione pressoché completa dei linfociti T mediante metodiche di selezione positiva o negativa con anticorpi monoclonali specifici.

In base al tipo di trapianto che verrà eseguito, al tipo di donatore utilizzato (familiare HLA identico, familiare HLA aploidentico, donatore non consanguineo) al tipo di prodotto cellulare selezionato (midollo osseo, cellule staminali del sangue periferico, cellule staminali di cordone), l'equipe trapiantologica (costituita dai sanitari dell'unità clinica, dell'unità di aferesi e dell'unità del laboratorio di manipolazione cellulare) stabilirà il programma di prevenzione della GvHD nel singolo paziente.
Occorre dire che, se da un lato la GvHD rappresenta indubbiamente il principale ostacolo alla riuscita del trapianto, è anche vero che essa può essere un valido aiuto per il paziente stesso in quanto i linfociti T del donatore possono attaccare e distruggere le cellule tumorali residue del paziente e contribuire in maniera determinante alla guarigione definitiva della malattia di base.
La GvHD cronica viene descritta nelle complicanze tardive.

Le **infezioni**, dovute al deficit immunologico che i farmaci e il trapianto stesso inducono, rappresentano una delle complicanze più temibili dopo TCSE. A seconda della fase del trapianto (aplasia iniziale, GvHD, recupero immunologico tardivo) le infezioni possono essere batteriche, micotiche e virali. Se le infezioni batteriche sono controllabili in molti casi con opportuna terapia antibiotica, le infezioni micotiche, in particolare l'aspergillosi, e quelle virali (in particolari le infezioni da riattivazione del CMV e del virus di Epstein Barr, EBV) possono aprire la strada a pericolose situazioni cliniche per il paziente. Le infezioni possono essere particolarmente gravi in alcuni casi e costituiscono una delle principali cause di insuccesso del TCSE sia precocemente (primi 100 giorni) sia tardivamente (mesi o anni dal trapianto). La polmonite, soprattutto quella conosciuta come interstiziale, è certamente una delle complicanze infettive più temibili e talora drammatiche post-trapianto in quanto si accompagna ad un alto tasso di mortalità. Le batteriemie, ossia il propagarsi di agenti batterici nel sangue, sono molto frequenti (50-70% dei casi) e talora pericolose per la vita se dovute a germi resistenti agli antibiotici.
Gli effetti tossici dei farmaci impiegati (chemioterapia e immunosoppressione in particolare) e la difficoltà biologica a far coesistere i due sistemi immunitari del ricevente e del donatore costituiscono la base delle diverse e innumerevoli complicanze che possono instaurarsi dopo TCSE (cardiopatie, encefalopatie, cistite emorragica, malattia veno-occlusiva epatica, per citarne alcune). Una particolare citazione meritano la cistite emorragica (CE) e la malattia veno-occlusiva epatica (VOD).

La **cistite emorragica** rappresenta una grave complicanza precoce post-trapianto la cui incidenza è dell'ordine del 15-25% dei casi ad una medina di 20 giorni dal TCSE. I fattori di rischio sono rappresentati dalla presenza a livello urinario di papovavirus (BK virus) e adenovirus e l'impiego di Ciclofosfamide nella preparazione al trapianto. La cistite emorragica, che comporta perdita di sangue attraverso le urine, si combatte nei casi gravi con posizionamento di catetere vescicale per consentire un regime di alta irrigazione vescicale e nei casi gravissimi, molto rari, può richiedere l'applicazione di colla di fibrina in corso di cistoscopia.

La **malattia veno-occlusiva epatica** (VOD) è dovuta ad una ostruzione delle vie di deflusso delle vene sovra epatiche e si manifesta nel 5-10% dei casi sotto forma di aumento di peso, dolenzia epatica, ritenzione di liquidi e nei casi gravi con progressivo aumento della bilirubina (ittero). La VOD di grado severo può rappresentare un serio pericolo per la vita del paziente. L'unico farmaco attualmente a disposizione in grado di combattere e far regredire la VOD è il *Defibrotide*, che viene somministrato il più precocemente possibile per via endovenosa.

Tutte le complicanze sopra descritte e altre ancora in alcuni casi sono scarsamente controllate con la terapia medica e rendono ragione del tasso di **mortalità trapianto-correlata** ossia del rischio sulla vita che il trapianto necessariamente e inevitabilmente comporta. Molti sono i fattori che influiscono sulla mortalità trapianto-correlata (età del paziente, malattia di base, grado di compatibilità del donatore, coesistenza di altre patologie nel ricevente, ed altri ancora) al punto che essa può variare dal **5-10%** nei casi più favorevoli (ad es. trapianto in bambini da donatore familiare compatibile) al **50%** e anche più nei casi in cui sono presenti diversi fattori di rischio.

7. Complicanze tardive

Si definiscono tardive le complicanze che intervengono dopo 100 giorni dal trapianto. Alcune di esse sono direttamente correlate al trapianto, altre sono dovute all'intensità del regime di condizionamento, molte hanno una patogenesi multifattoriale. Di seguito sono descritte le principali complicanze tardive del TCSE.

GvHD cronica: è la principale complicanza tardiva ed è dovuta al cronicizzarsi di una precedente GvHD acuta o in taluni casi essere una nuova presentazione. La GvHD cronica è molto simile ad una malattia autoimmunitaria e in tal senso può colpire molti organi. In particolare cute, fegato, articolazioni, apparato muscolare, polmoni, occhi rappresentano la localizzazione più frequente. La GvHD cronica si manifesta nel 30-50% dei casi e nel 10% di essi può essere molto grave e severamente invalidante per il paziente in quanto influisce pesantemente sulla qualità di vita. La GvHD cronica incide fortemente sul deficit immunologico sia per un'azione diretta sia per l'impiego di farmaci immunosoppressori che di norma richiede. Tale deficit immunologico in alcuni casi può complicarsi con episodi infettivi potenzialmente mortali anche a distanza di mesi o anni dal trapianto.
Complicanze oculari: tali complicanze possono essere indotte sia dalla GvHD cronica sotto forma di "*sindrome dell'occhio secco*", dovuta a minore produzione di lacrime sia dagli effetti tossici della chemioterapia e soprattutto della radioterapia che inducono l'instaurarsi di cataratta. Le manifestazioni oculari della GvHD cronica sono tra le più invalidanti e possono portare in rari casi anche a compromissione della capacità visiva.

Complicanze ossee: frequentemente dopo TCSE è possibile osservare osteoporosi. Questa complicanza è dovuta alla menopausa precoce nelle donne, alla GvHD cronica o all'uso prolungato di cortisonici. Un'altra complicanza della terapia con cortisonici a cui spesso occorre fare ricorso dopo trapianto, è la necrosi asettica della testa del femore che si manifesta nel 10% circa dei casi e che in alcuni casi richiede trattamento chirurgico.

Accrescimento: un ritardo della crescita nei bambini sottoposti a TCSE è dovuto a svariati fattori, in particolare all'impiego di radioterapia e di chemioterapia nel regime di condizionamento e alla GvHD cronica. Nei piccoli pazienti nei quali viene documentato un ritardo della crescita è possibile somministrare l'ormone della crescita, denominato GH, per limitare il danno instaurato.

Endocrinopatie: le principali complicanze endocrinologiche post-trapianto riguardano la tiroide sotto forma di ipotiroidismo e il surrene sotto forma di iposurrenalismo. Tali complicanze sono in genere espressione degli effetti tossici della radio-chemioterapia e della GvHD cronica.

Fertilità: i pazienti che giungono al trapianto con una malattia ematologica maligna e che pertanto sono stati trattati con chemioterapia e /o radioterapia hanno già una compromissione marcata dello condizione di fertilità. Il trapianto a causa delle dosi sovra massimali di chemio-radioterapia che necessariamente richiede non fa altro che aggravare tale condizione. Infatti dopo trapianto la pubertà spontanea è ritardata o addirittura assente nelle ragazze e solo una quota limitata di esse giunge al menarca spontaneamente. Molte richiedono terapia ormonale sostitutiva a base di ormoni sessuali. I ragazzi recuperano invece più frequentemente e completamente la funzione delle cellule testicolari e producono testosterone a meno che non abbiano ricevuto dosi supplementari di radioterapia sui testicoli e solitamente non necessitano di terapia ormonale sostitutiva. Negli adulti l'infertilità dopo TCSE è quasi la norma. Nelle donne preparate al trapianto con radioterapia la gravidanza è un'evenienza molto rara. Pressoché tutte le donne sottoposte a irradiazione vanno incontro a insufficienza ovarica primitiva, in particolare l'incidenza aumenta con l'età della paziente. Di norma in tali donne è richiesta terapia ormonale sostitutiva dopo trapianto, anche per combattere l'osteoporosi che inevitabilmente si manifesta. Dopo irradiazione corporea totale quale condizionamento al trapianto circa l'80-90% degli uomini va incontro ad azoospermia permanente con inevitabile perdita delle capacità riproduttive. In alcuni casi è stata osservata ripresa spontanea della spermiogenesi a distanza di anni dal trapianto. Sicuramente più frequente è la ripresa della fertilità negli individui di entrambi i sessi dopo condizionamento con sola chemioterapia.

Secondo tumore: molti studi scientifici hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a TCSE hanno un rischio più elevato di sviluppare un tumore solido rispetto alla popolazione generale. In particolare il rischio è 8,3 volte superiore per quelli che sopravvivono più di 10 anni dal trapianto. Tale rischio aumentato è direttamente correlato alla chemioterapia e soprattutto delle eventuali radiazioni che hanno fatto parte di tutto l'iter terapeutico del paziente fin dall'esordio della malattia ematologica. I tumori più frequenti dopo TCSE sono il melanoma maligno, i tumori della cavità buccale, del sistema nervoso centrale, della tiroide, del tessuto osseo e del tessuto connettivo, sebbene nessun organo si possa dire risparmiato da tale temibile complicanza. La giovane età e lo sviluppo di una GvHD cronica sembrano associati ad un aumentato rischio di sviluppare un secondo tumore.

Complicanze polmonari a lungo termine: a carico del polmone sono stati segnalati sia deficit ostruttivi che restrittivi quali sequenze a distanza del trapianto. Tali complicanze sono certamente espressione dei danni causati dalla chemio-radioterapia, dalla GvHD cronica e dalle eventuali infezioni subite dal paziente.

Complicanze epatiche: la GVHD cronica è certamente la principale causa di complicanze croniche del fegato che in rari casi possono avere la tipica espressione della cirrosi. Tali complicanze sono più frequenti e gravi se il paziente è anche portatore di virus B o virus C dell'epatite.

8. Risultati del TCSE

Molte malattie ematologiche, un tempo considerate letali, possono oggi essere aggredite e trattate con TCSE. Quanto più il trattamento è precoce e le condizioni cliniche del paziente buone, tanto più i risultati sono positivi e portano a guarigione definitiva.
Molti sono i fattori che influiscono sulla sopravvivenza e sulla guarigione del paziente sottoposto a TCSE. I più importanti sono: età del ricevente e del donatore, tipo e stadio della malattia di base, sorgente di cellule staminali, grado di compatibilità fra donatore e ricevente, presenza di comorbidità nel ricevente. A questo scopo il paziente candidato a TCSE allogenico viene sottoposto a tutta una serie di accertamenti ematologici e strumentali, riportati nell'allegato 1, nel mese antecedente al trapianto al fine di stabilirne l'idoneità ad essere sottoposto alla procedura trapiantologica.
I risultati migliori in termini di guarigione definitiva sono ottenuti nelle malattie ematologiche non maligne. Esemplificativa in tal senso è la talassemia major per la quale le percentuali di guarigione raggiungono e superano il 90% se il TCSE viene effettuato da donatore familiare compatibile. Nelle malattie ematologiche cosiddette maligne le percentuali di guarigione definitiva sono generalmente inferiori e possono variare, in base ai criteri di rischio sopra esposti, dal 20 al 70%.

In alcuni casi il TCSE può non accompagnarsi a guarigione definitiva in quanto la malattia ematologica di base può tornare a farsi viva (**RICADUTA**) e costringere pertanto il paziente a iniziare di nuovo tutto il percorso terapeutico. La probabilità di ricaduta è molto legata alla precocità del trapianto e soprattutto allo stato di remissione completa al momento del trapianto. La sua frequenza può variare dal 10% al 50% dei casi in base a tali fattori. Una eventuale ricaduta non significa necessariamente la fine di ogni speranza di guarigione. Alcuni pazienti dopo aver effettuato di nuovo le cure di base (in genere chemioterapia o terapie biologiche) possono essere trapiantati una seconda volta con discrete possibilità di successo.

La presente informativa è associata al rilascio del **CONSENSO INFORMATO** per l'esecuzione del trapianto. In considerazione della enorme variabilità di tutti i fattori che influenzano i risultati del TCSE, nel foglio di consenso informato il paziente troverà specificate le probabilità di rischio ossia mortalità da trapianto e ricaduta per il suo specifico caso.

9. Cosa si intende per compatibilità?

Il requisito fondamentale per il successo del trapianto midollare è che il paziente ed il donatore siano geneticamente uguali, ossia condividano gli antigeni di istocompatibilità, che nell'uomo prendono il nome di antigeni HLA (Human Leukocyte-System Antigen).
Gli antigeni HLA sono proteine che si trovano sulla membrana delle cellule e sono specifici per ogni individuo. La valutazione del grado di compatibilità si fa mediante un esame, chiamato **tipizzazione HLA**, attraverso cui si studiano le caratteristiche genetiche del donatore e del ricevente. Per eseguire la tipizzazione HLA è sufficiente un semplice prelievo di sangue per avere a disposizione le cellule su cui eseguire analisi di laboratorio rivolte a identificare i geni specifici. Gli antigeni HLA vengono ereditati dai genitori e questo spiega perché la probabilità più alta di compatibilità si verifica tra fratelli.
Statisticamente su 100 pazienti eleggibili al TCSE soltanto 25-30 dispongono di un donatore familiare compatibile, di solito un fratello o una sorella, e possono dunque essere sottoposti a trapianto nelle migliori condizioni possibili da un punto di vista immunologico. Questo dato sul piano pratico si traduce nel fatto che

ogni anno in Italia oltre 800 pazienti, molti dei quali bambini, hanno necessità di essere sottoposti a trapianto e non dispongono di un donatore geneticamente idoneo. Già da alcuni anni pertanto tale constatazione ha spinto gli ematologi a cercare il donatore al di fuori dell'ambito familiare. I risultati soddisfacenti ottenuti ricorrendo a donatori non consanguinei hanno portato, nonostante l'estrema difficoltà nel reperire soggetti con caratteristiche genetiche simili a quelle del paziente, al fiorire in tutto il mondo di Registri Nazionali di potenziali donatori di midollo. Tali organizzazioni costituiscono delle vere e proprie banche dati che, collegate fra loro in una rete internazionale, rendono accessibile ad un singolo paziente un pool di donatori estremamente ampio. Anche in Italia è stato avviato, sulla spinta di diverse Società Scientifiche interessate alla materia (Società Italiana di Ematologia, Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica, Società Italiana di Immunoematologia e Trasfusione del Sangue), un programma denominato **"Donazione di Midollo Osseo"**. Questo programma ha preso avvio nel 1989 con la creazione di un Registro Nazionale di donatori volontari non consanguinei (IBMDR, Italian Bone Marrow Donor Registry) con sede a Genova presso il Laboratorio di Istocompatibilità dell'E.O. "Ospedali Galliera". Esso ha lo scopo di procurare ai pazienti ematologici in attesa di trapianto ma privi del donatore ideale (il fratello HLA-identico) un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire l'atto terapeutico con elevate probabilità di successo. Al momento oltre 300 mila sono i donatori volontari italiani e oltre 30 milioni quelli in tutto il mondo.
Per i pazienti che non dispongono né di un donatore familiare compatibile né di un donatore non consanguineo con sufficiente grado di compatibilità, sono stati sviluppati programmi di trapianto da donatore familiare compatibile al 50% (donatore aploidentico). Tale metodica, sia pure gravata da difficoltà e rischi dovuti proprio alla incompatibilità, sta producendo risultati di grande speranza per gli individui per il quali un futuro di guarigione è apparentemente negato.
Sulla base delle caratteristiche di compatibilità donatore/ricevente, si distinguono i seguenti tipi di TCSE allogenico:

• trapianto **singenico (da gemello monocoriale)**
• trapianto **allogenico da donatore familiare HLA compatibile**
• trapianto **da donatore familiare HLA non compatibile (aploidentico)**
• trapianto **da donatore non familiare HLA compatibile**
• trapianto **da donatore non familiare HLA parzialmente compatibile**

In conclusione, il TCSE allogenico è ormai una procedura terapeutica ben consolidata e collaudata e regolamentata da precise indicazioni della Comunità Scientifica (in relazione al tipo di malattia, tipo di compatibilità, condizione del paziente, etc) e da una attenta valutazione di ogni specifico caso da parte del Centro di Pescara, al quale il paziente potrà chiedere ogni ulteriore chiarimento. La procedura trapiantologica è tuttavia non esente da rischi di perdita della vita, come ampiamente specificato in questa informativa. Naturalmente il rischio dovrà essere sempre commisurato al potenziale beneficio, che si traduce in concrete possibilità di guarigione definitiva.
La procedura di TCSE allogenico illustrata per ogni specifico caso rappresenta per il Medico Trapiantologo proponente la migliore terapia in termini di sopravvivenza globale e di guarigione, ma non si configura di solito in maniera assoluta come l'unica opzione terapeutica per la condizione di malattia del paziente. Le **possibili alternative terapeutiche** sono discusse con il paziente in base alla malattia di base e ai possibili fattori di rischio.

DISSENSO/REVOCA
In qualsiasi momento della procedura il paziente/utente ha diritto a revocare il consenso. In caso di dissenso non sarà possibile portare a termine il programma terapeutico e questo potrà incidere negativamente sul suo stato di salute. In ogni caso il dissenso/revoca non pregiudicherà in alcun modo le cure assistenziali e i rapporti con i sanitari.

PRIVACY

Il trattamento dei dati personali avverrà secondo quanto definito dal Regolamento UE 679/2016, come descritto nell'Informativa aziendale sul trattamento dei dati personali relativa al "Programma trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe e allogeniche - immunoterapia cellulare". A tal fine Le verrà richiesto di sottoscrivere apposito consenso informato.
I suoi dati personali saranno inoltre gestiti dal registro della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), che gestisce un database medico internazionale, noto come Registro EBMT, nel rispetto del regolamento e secondo quanto definito nella apposita informativa che le verrà consegnata (PT-MO-CL-130). A tal fine Le verrà richiesto di sottoscrivere apposito consenso informato.

ACCREDITAMENTO JACIE del PROGRAMMA TRAPIANTI: la normativa del Centro Nazionale Trapianti (CNT), che regolamenta in Italia tutta l'attività trapiantologica sia degli organi solidi che delle cellule staminali emopoietiche, prevede che il TCSE possa essere fatto solo in centri che abbiano un programma trapianti accreditato secondo lo standard internazionale JACIE (The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT). Il programma trapianti del centro di Pescara, cui fanno capo l'unità clinica, l'unità di aferesi e l'unità di laboratorio cellulare, ha conseguito l'accreditamento JACIE nel marzo 2014 e segue un costante programma di mantenimento.

Allegato 1. Elenco degli accertamenti ematologici e strumentali per definire l'idoneità del paziente ad eseguire un TCSE

Anamnesi	Rx Torace
Esame obiettivo con peso e altezza	TAC Torace Ala Risoluzione
Scheda comorbidità	TAC Total Body c.m.c.
Storia trasfusionale	Ecografia cuore con Frazione di Ejezione
Storia CVC	ECG
Emocromo + Reticolociti	Ecografia addome, Elastosonografia
Tipizzazione linfocitaria	Spirometria
Emogruppo	PET TAC
Coombs Diretto/Indiretto	
Coagulazione	
Isoagglutinine	
VES	
Anticorpi Antipiastrine, Anticorpi anti HLA	
Screening Trombofilico	
HIV 1 – 2	
TPHA	
Marcatori Epatite B	
Marcatori Epatite C	
Autoanticorpi	
Esami generali di funzionalità epatica e renale	
Sideremia, Transferrina, Ferritina	
Colesterolo + Trigliceridi + HDL + LDL	
Colinesterasi + CPK	
Magnesio + Fosforo	
Anticorpi Anti CMV – HSV	
Anticorpi Anti EBV	
Anticorpi Anti VZV	
Anticorpi Anti Anti Toxoplasma	
Elettroforesi Proteica, Immunoglobuline (IG), Immunofissazione sierica, Immunofissazione urinaria, catene leggere sieriche e urinarie, catene leggere K FREE, beta 2 microglobulina sierica	
Markers Tumorali (donna): CEA, CA125, CA15.3, CA19.9, ALFA FETO PROTEINE	
Markers Tumorali (uomo): CA19.9, PSA, CEA, ALFA FETO PROTEINE	
Tiroide (TSH, FT3, FT4, Ab TG, Ab TPO)	
Esame urine	
Test di gravidanza	
Tampone faringeo	
Tampone nasale (narice destra, narice sinistra)	
Aspirato midollare	
Tipizzazione citofluorimetrica	
Biologia molecolare	
Citogenetica + FISH	
Biopsia ossea	
Altri esami ematochimici e strumentali secondo necessità	

UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA EMATOLOGICA

Ospedale Civile
Via Fonte Romana 8
65124 PESCARA

Direttore Programma Trapianti:

Dr. Stella Santarone mail: stella.santarone@ausl.pe.it

Dirigenti Medici

Dr. Gabriele Papalinetti mail: gabriele.papalinetti@ausl.pe.it
Dr. Annalisa Natale mail: annalisa.natale@ausl.pe.it
Dr. Doriana Vaddinelli mail: doriana.vaddinelli@ausl.pe.it

Coordinamento personale infermieristico

Sig. ra Daniela Di Nicola mail: daniela.dinicola@ausl.pe.it

Recapiti Telefonici

Direzione 085 425 2689
Camere Sterili 085 425 2581
Ambulatorio 085 425 2824

Fax 085 425 2583