

XIX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

TORINO, CENTRO CONGRESSI LINGOTTO, 5 - 6 MAGGIO 2025

Pro e contro il trapianto allogenico nelle malattie
oncoematologiche refrattarie

CONTRO

Dott. Giovanni Grillo

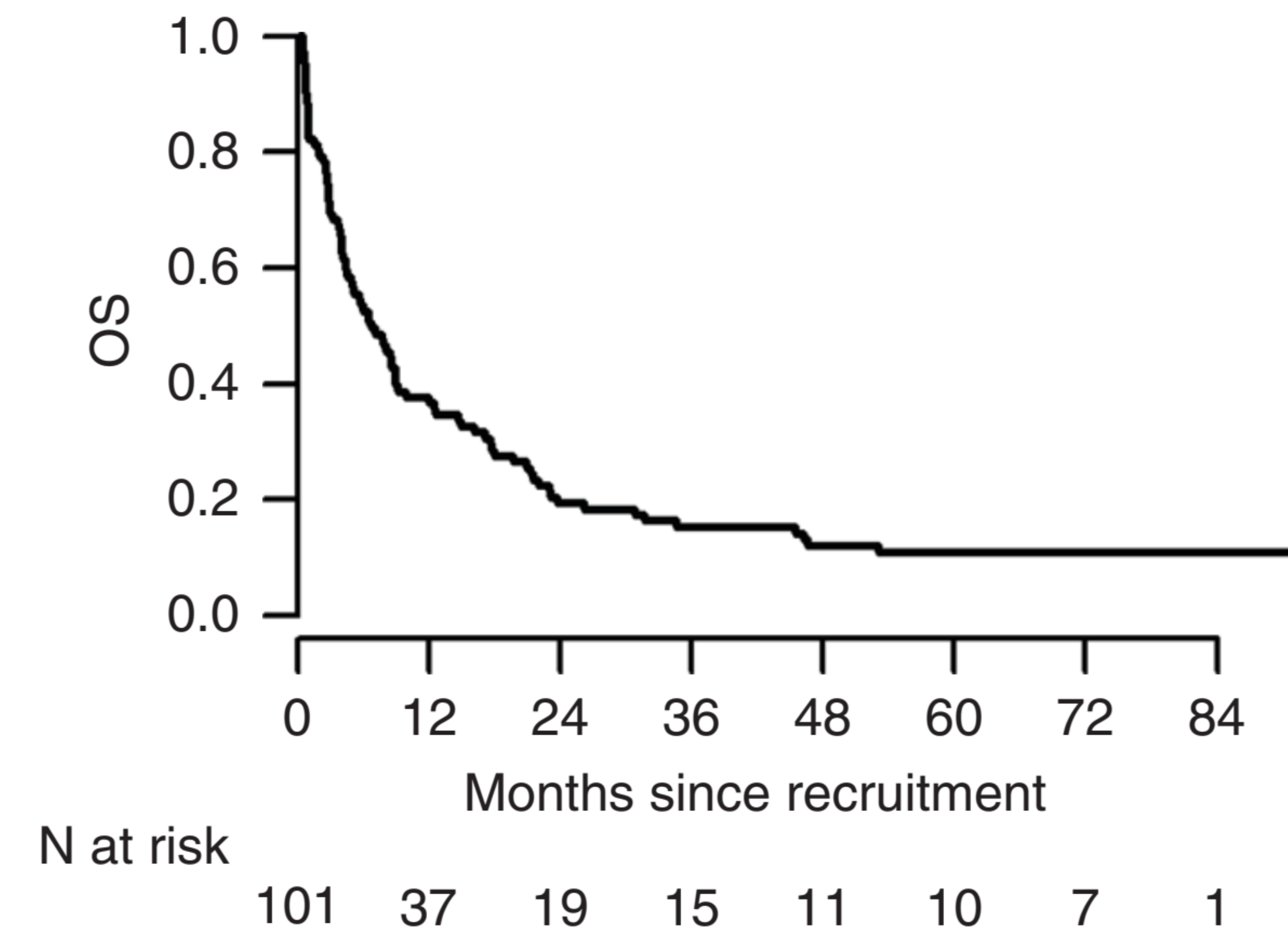
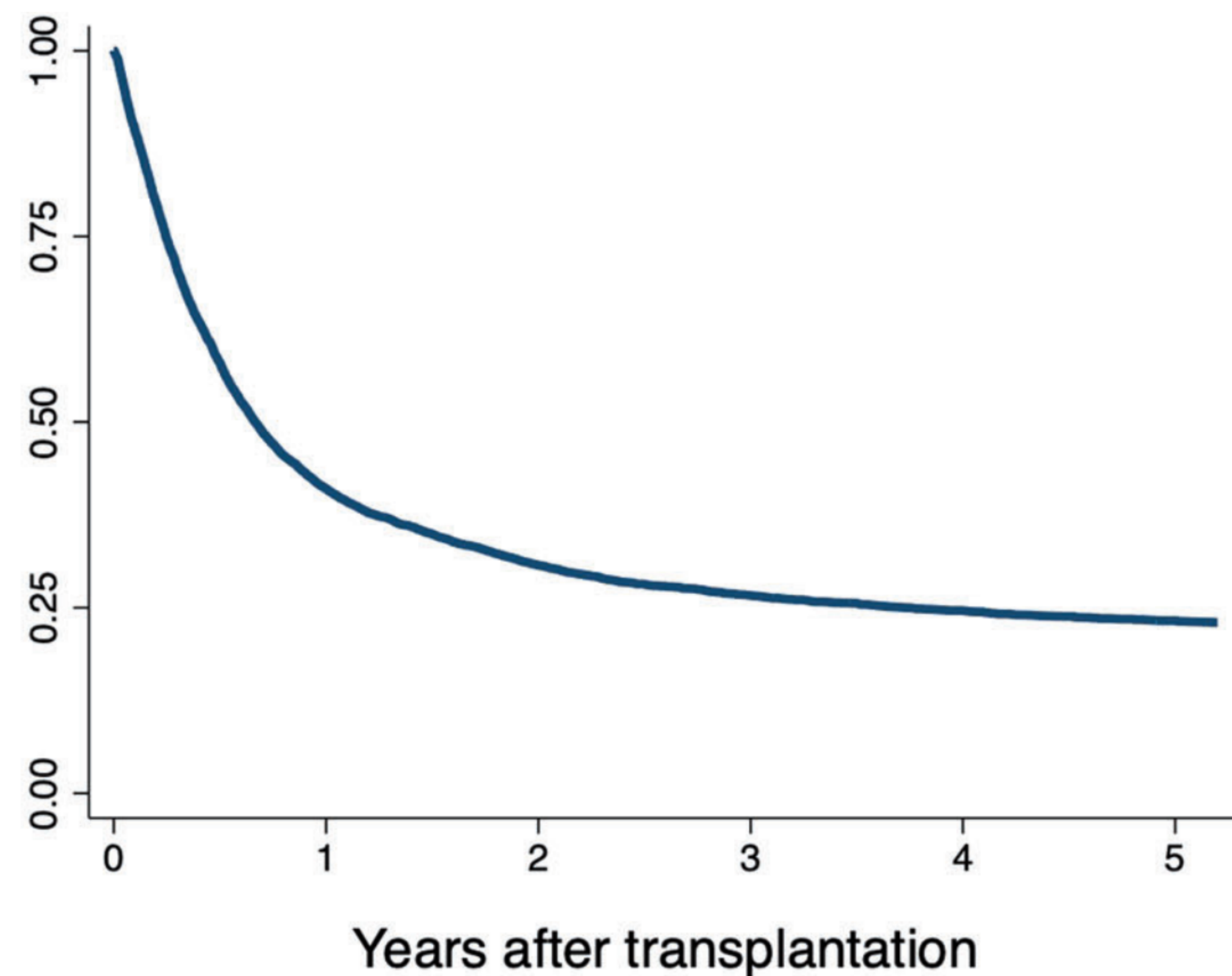
Centro Trapianti Midollo e Terapia Cellulare

GOM Niguarda Milano

DA VITA NASCE VITA: PROMUOVERE LA DONAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE IN ITALIA

Disclosures of Giovanni Grillo

Nessun conflitto di interessi da dichiarare



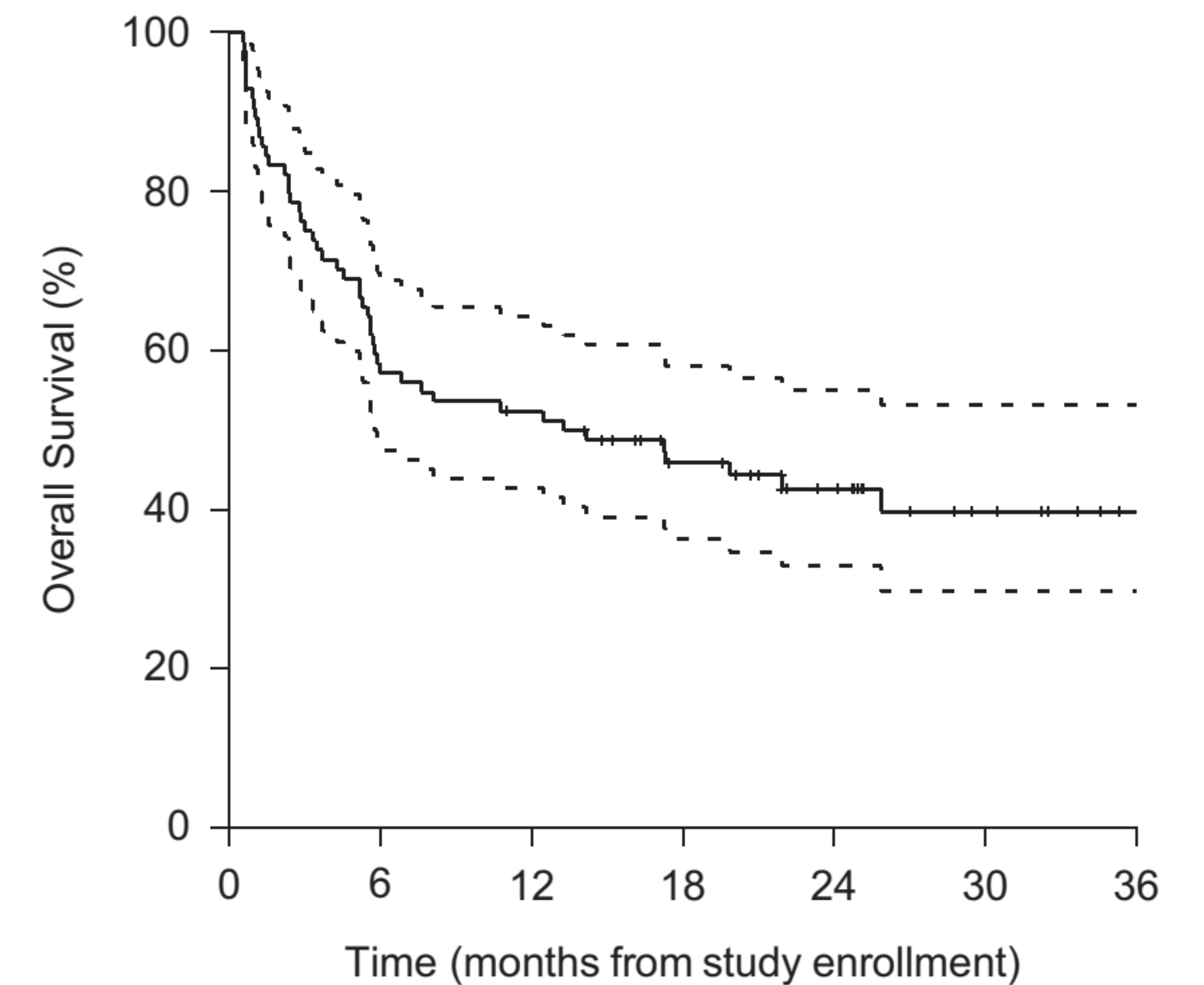
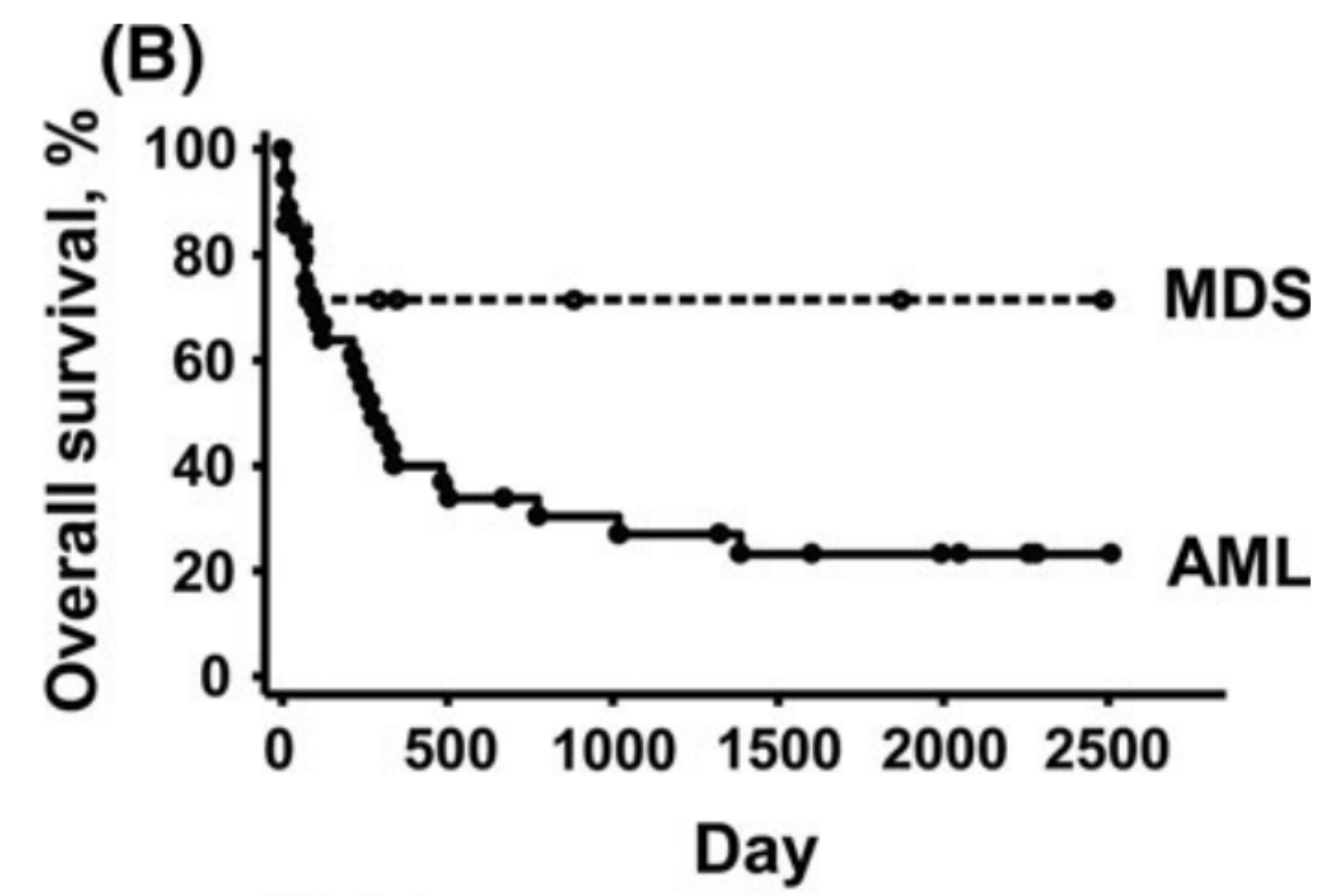
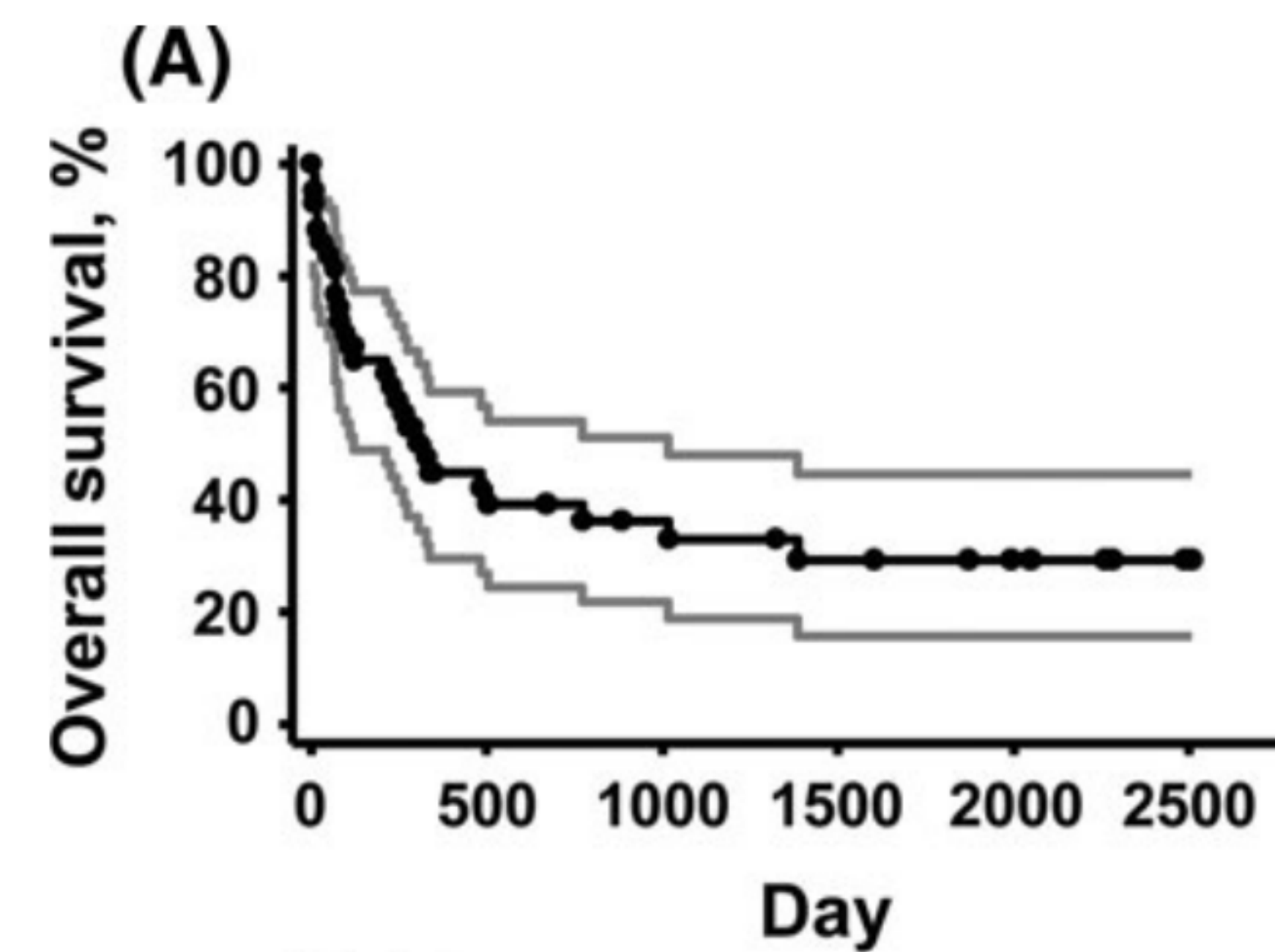
Sia studi retrospettivi da Registro che studi prospettici dimostrano che circa un 20-25% dei pazienti con malattia r/r ottengono una lungo sopravvivenza dopo trapianto allogenico

Raccomandazioni ELN 2022

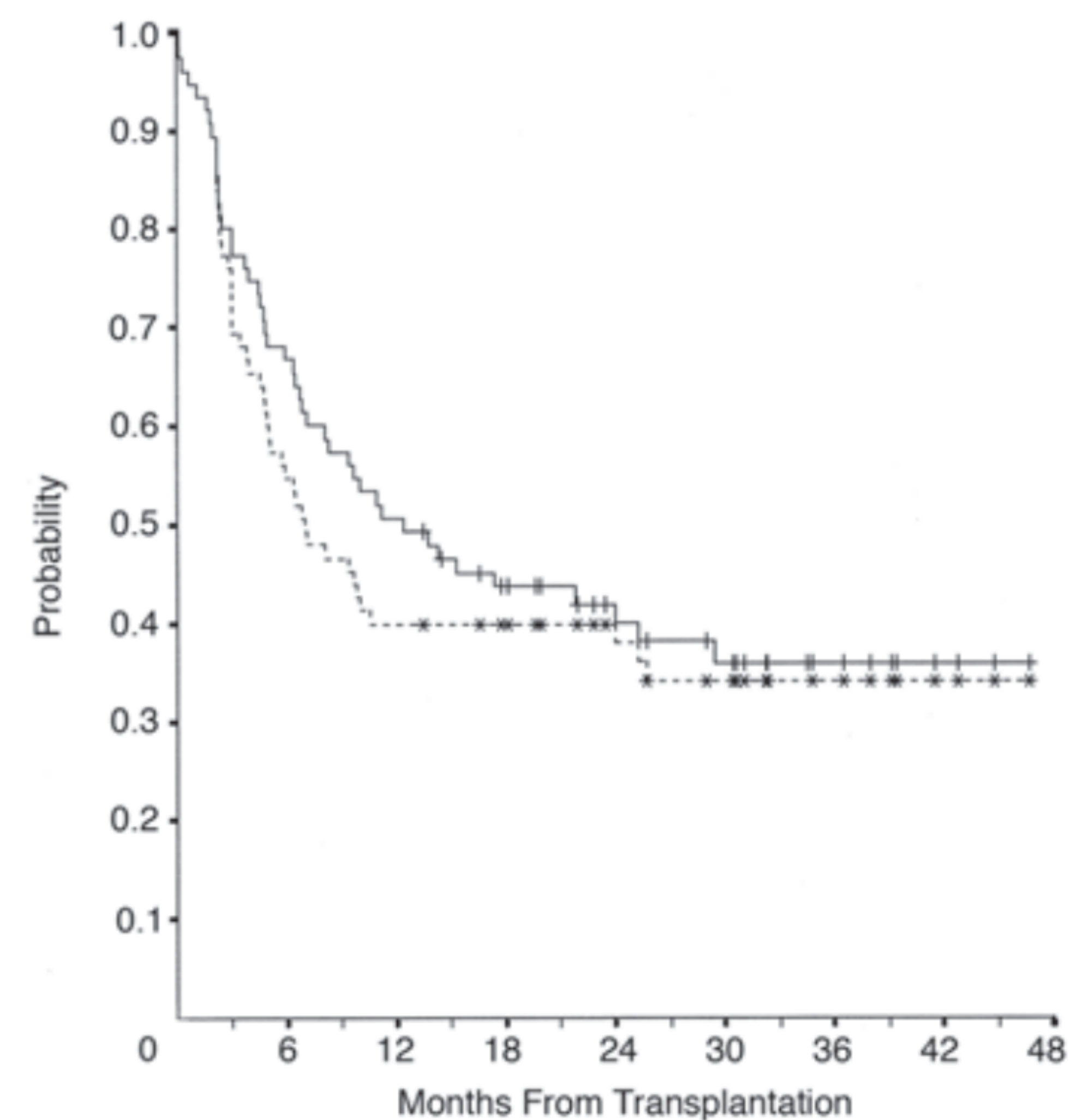
Malattia refrattaria	Non ottenimento di CR, CRh o CRi dopo: Due cicli di chemioterapia intensiva Non ottenimento del risultato atteso dopo 180 gg da chemioterapia non intensiva
Ricaduta di malattia	Dopo aver ottenuto una CR CRh o Cri Aumento di blasti >5% Sviluppo di malattia extramidollare Ricomparsa di blasti periferici a due controlli separati di una settimana
Ricaduta MRD	Passaggio da uno stato di MRD negatività a MRD positività (qualunque sia il metodo) Aumento di di almeno un log tra due campioni positivi in pazienti con CR, CRh o Cri in MRD positiva con qPCR

NON TUTTO E' ATTUALE

FLuCy+ RIC TX
OS @3 yrs 33%
CIR @3 yrs 30%...
15 % MDS mai trattate



FLAMSA +RIC +/- DLI
OS@ 2 yrs 42 %
LFS @ 2 yrs 40%...
21% in RC pre Tx



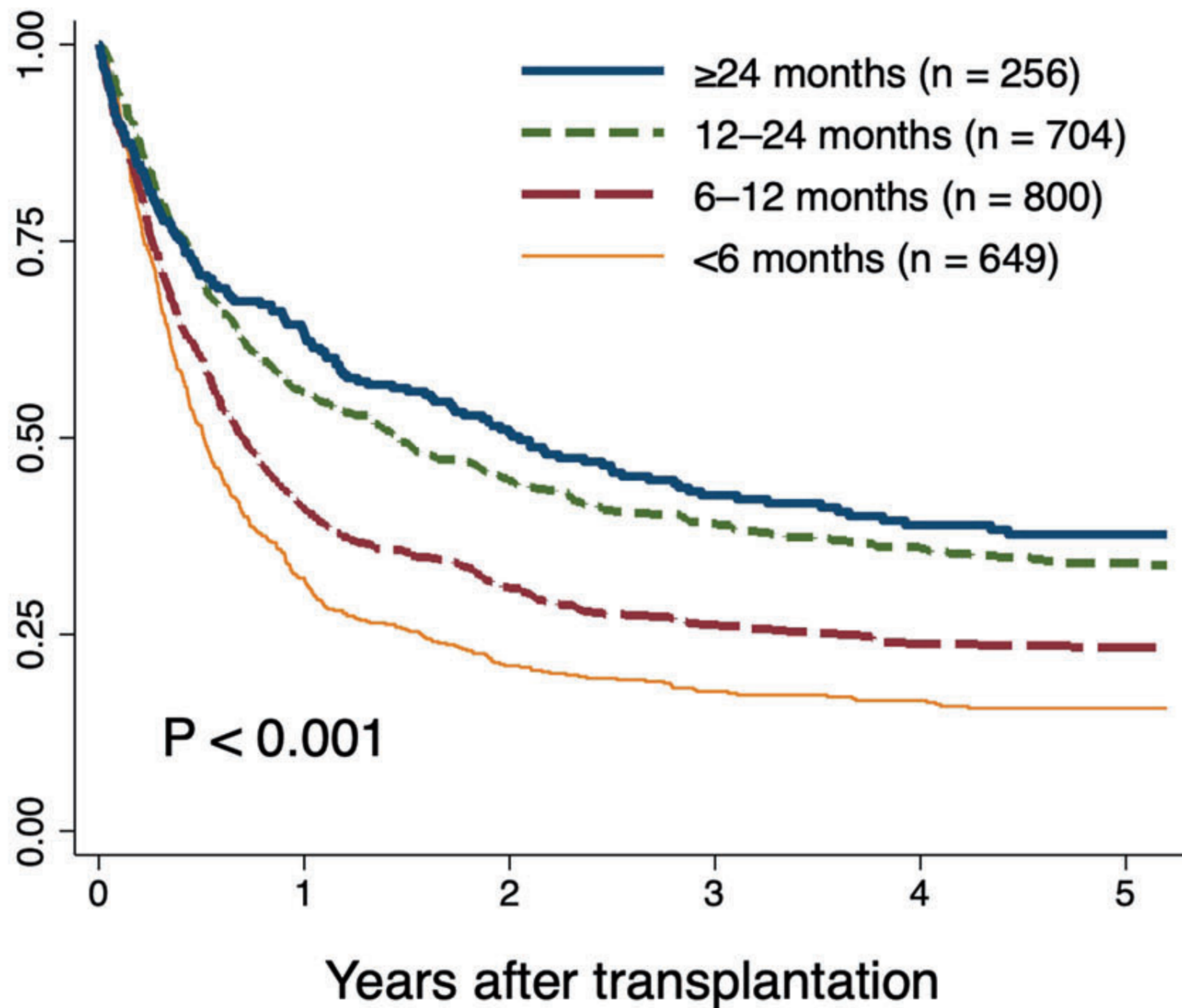
CLARA+ clofa+ mel Allo TX
OS@ 2 yrs 43 %
DFS @ 2 yrs 52%...
Solo chemiosensibili

Davies et al BJH 2017; 180: 346-355
Middeke et al Leukemia 2016; 30: 261-267
Schmid et al JCO 2005; 23: 5675-5687

Patients at risk:

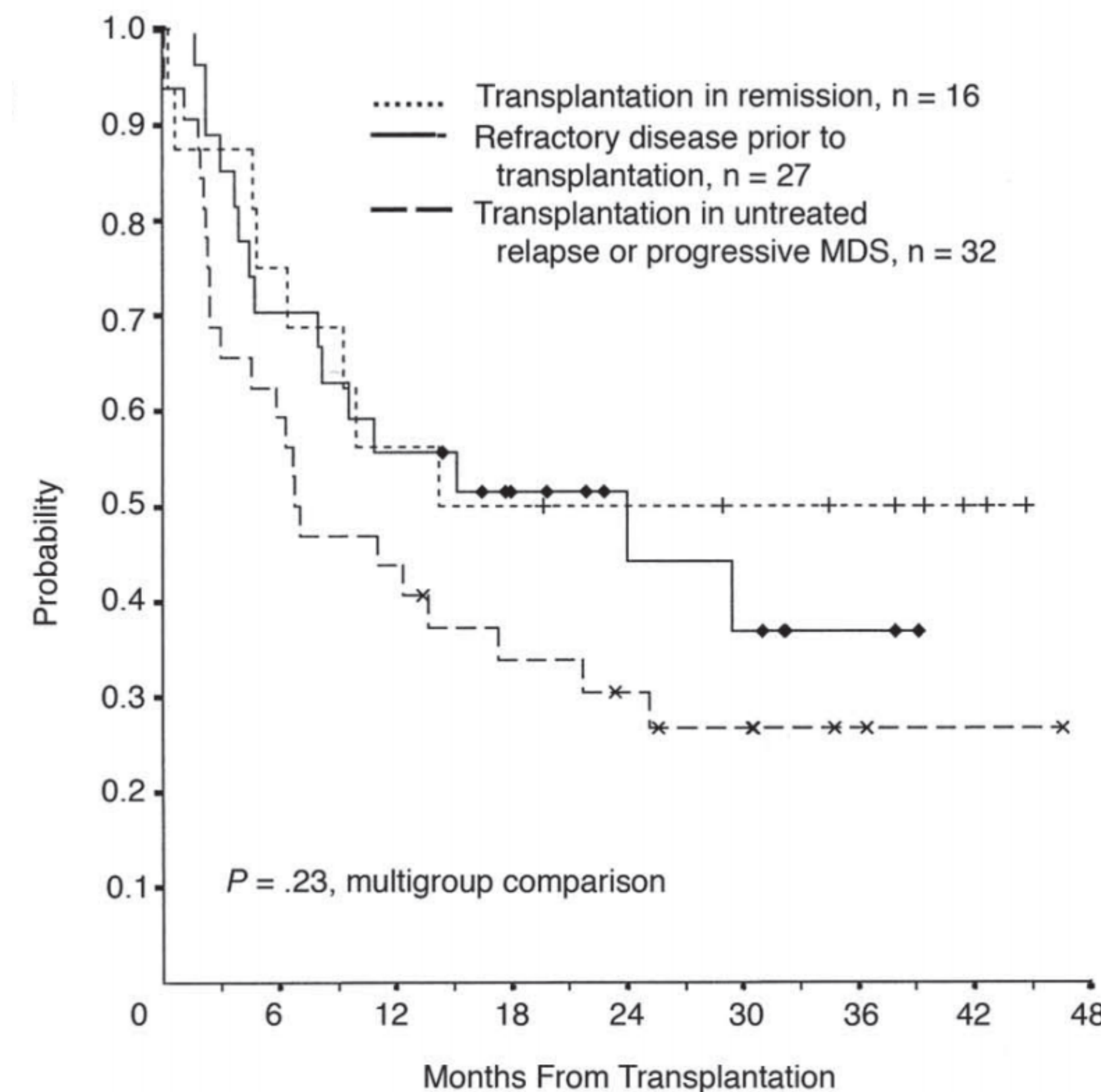
OS	75	38	21	10
LFS	75	28	14	10

Caratteristiche quantitative della malattia: tempo alla ricaduta

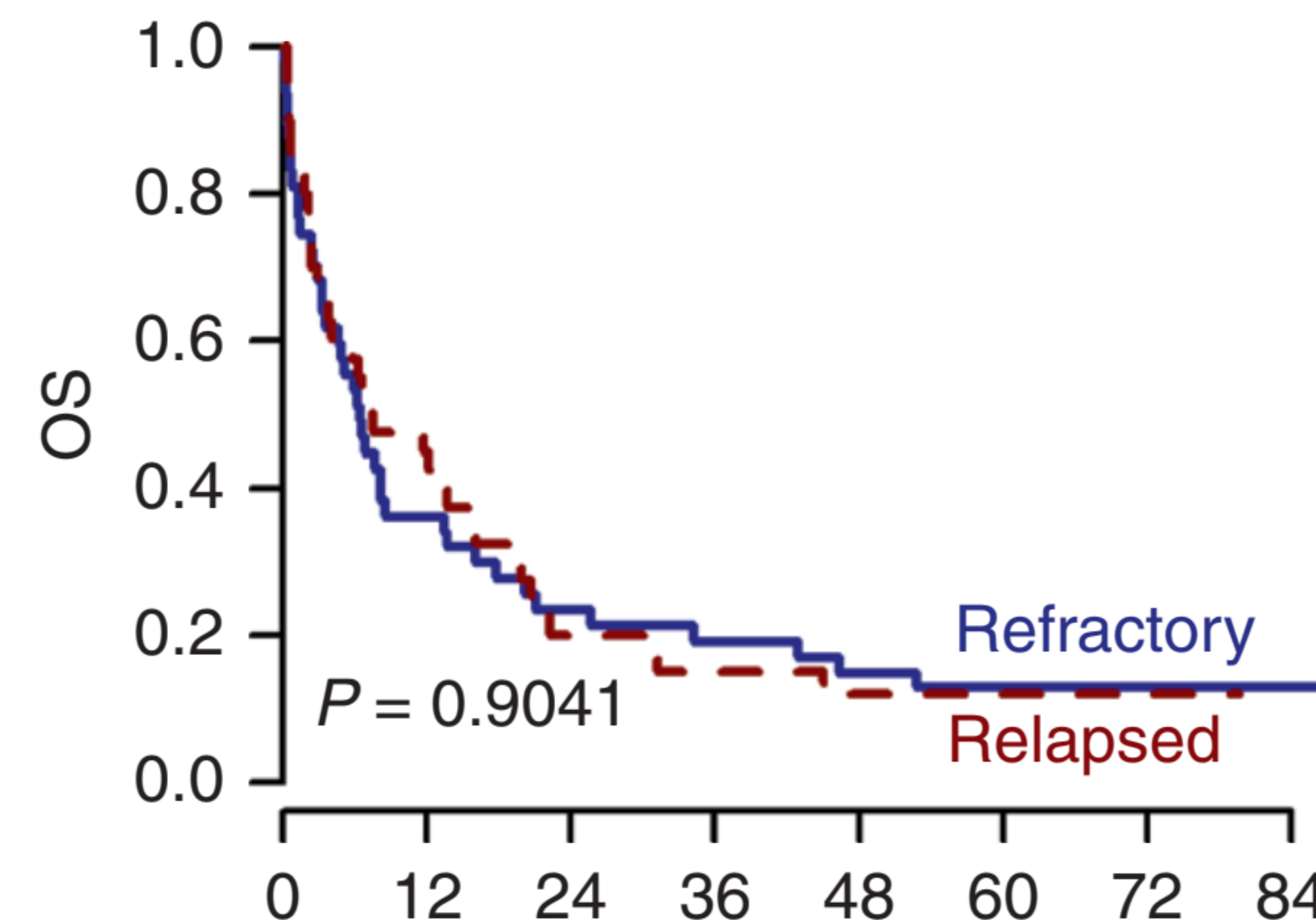


Analizzando i pazienti sottoposti a trapianto allogenico in ricaduta presenti nel Registro Giapponese emerge che la durata della RC ha un impatto significativo sulla OS post Tx passando dal 16% per i ricaduti precoci al 38% per i ricaduti tardivi

Caratteristiche quantitative della malattia: malattia ricaduta vs malattia refrattaria



Pazienti trapiantati con malattia refrattari sembra che abbiano un minor rischio di ricaduta rispetto a pazienti con malattia ricaduta, 29% vs 64% $p=0.02$. Questa osservazione sembrerebbe smentita se si utilizza un condizionamento mieloablativo



Schmid et al JCO 2005;23 5675-5687

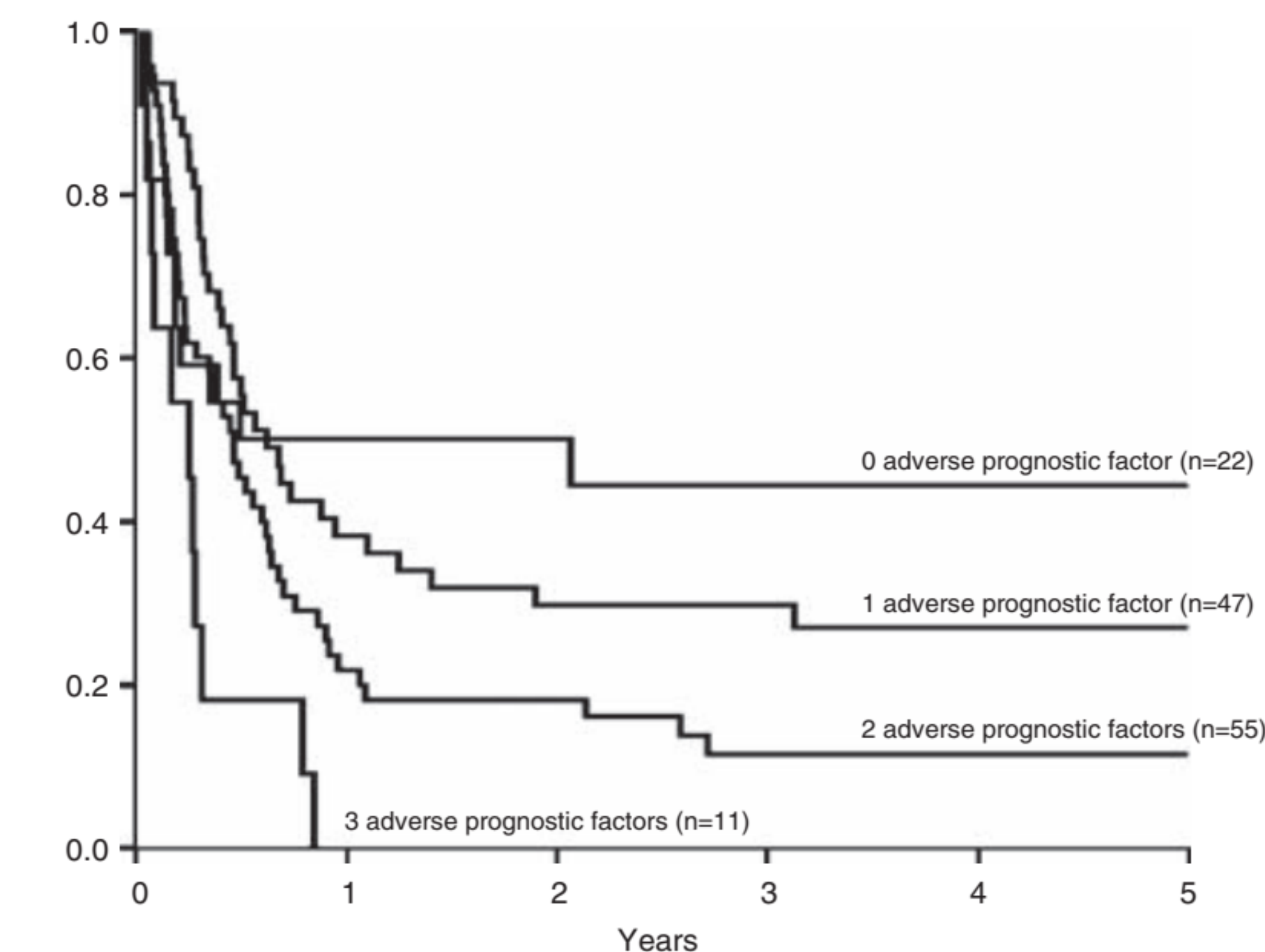
Jaiswal et al Biol Blood Marrow Transpl 2016; 22 1867-1873

Bonifazi et al Bone Marrow Transplant 2022; 57:949-958

Caratteristiche quantitative della malattia: ricaduta aperta vs ricaduta molecolare

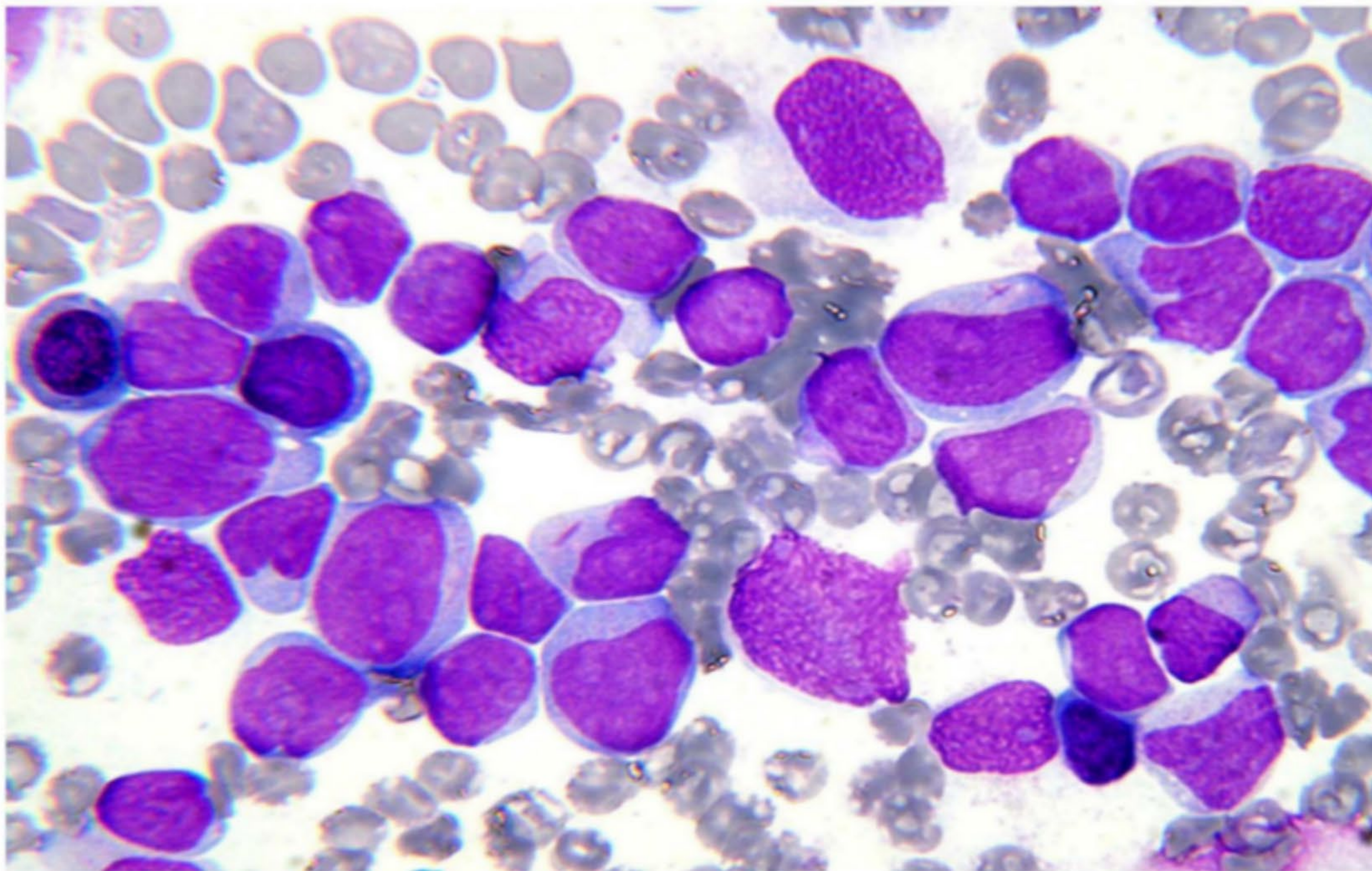
Il trapianto allogenico è in grado di negativizzare il 74% (81.7% MAC 57.9% RIC) dei pazienti MRD pos pre trapianto.

EBMT score



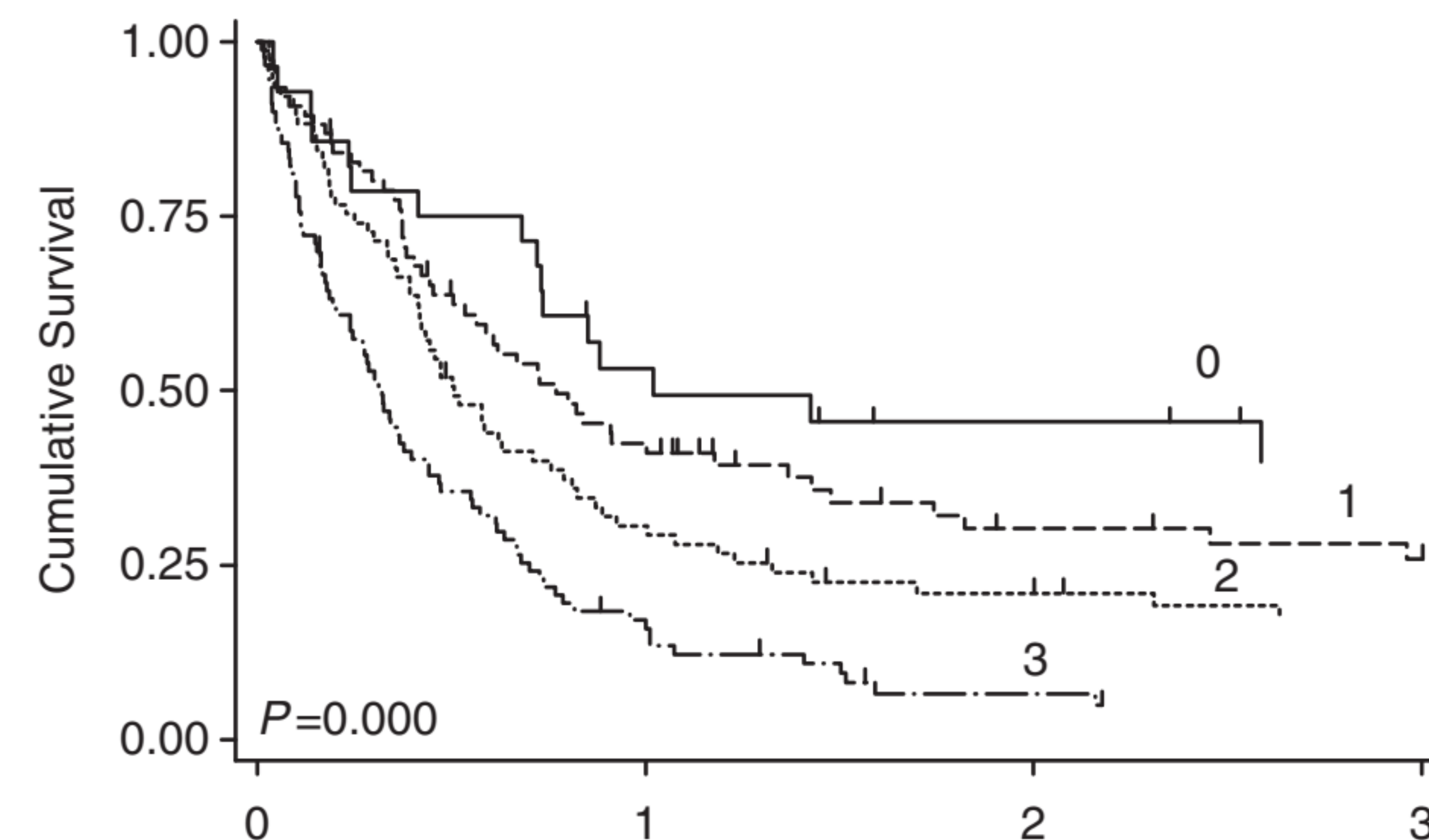
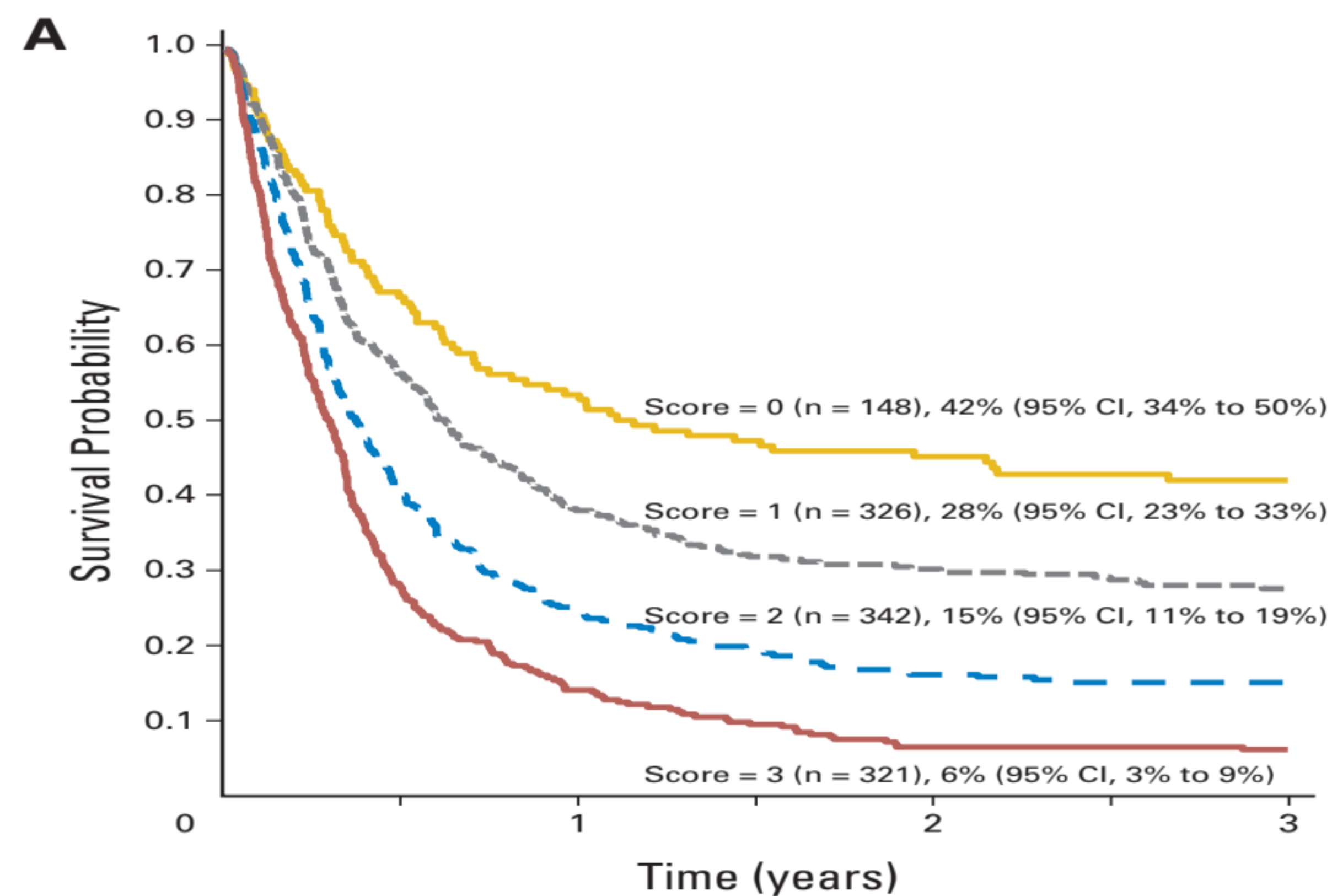
- Più di due cicli di induzione
- **Blasti midollari superiori al 38%**
- Sieronegatività per CMV del paziente

COSA VEDIAMO...MA COSA TRATTIAMO



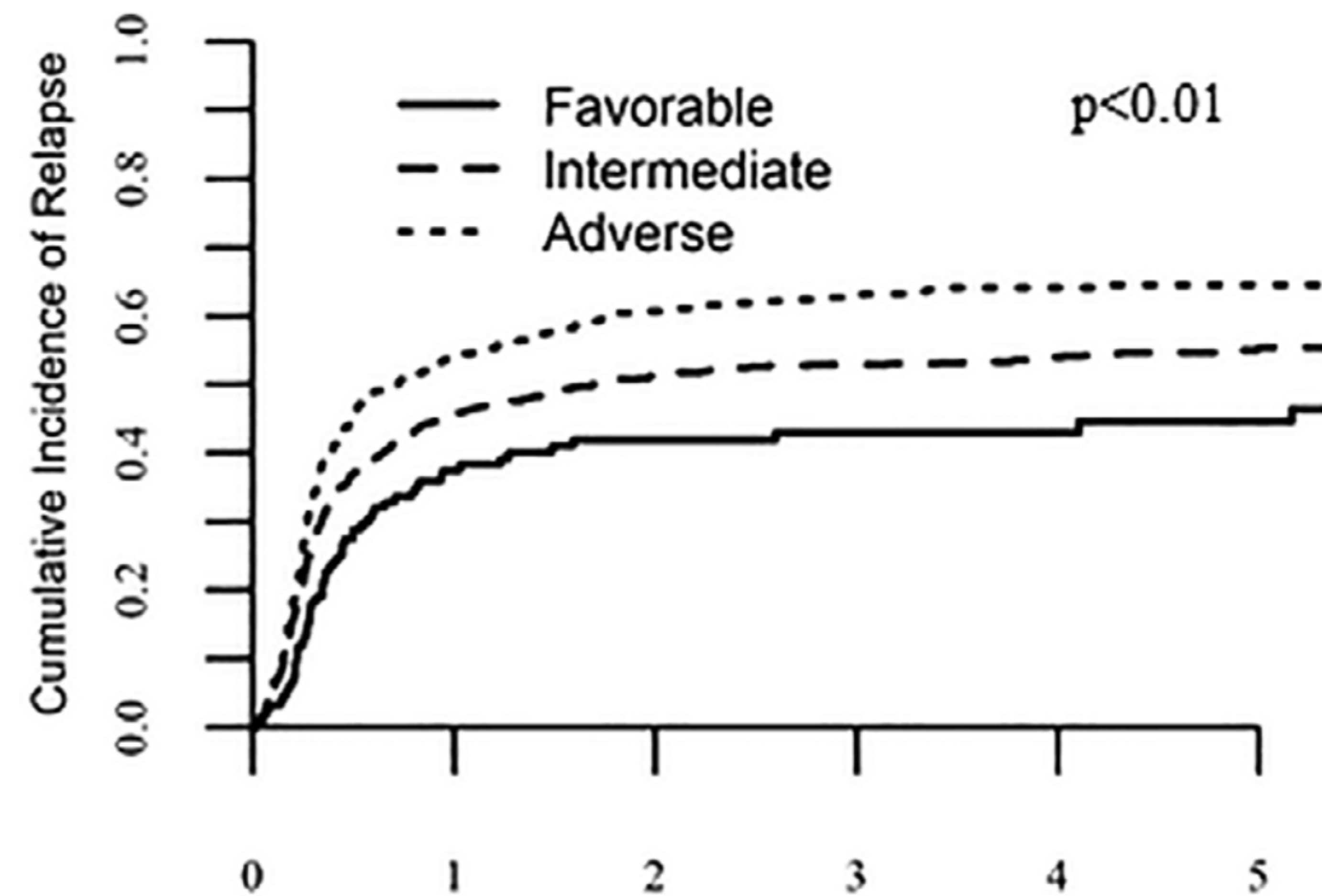
Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD - bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	- Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged −5 or del(5q); −7; −17/abn(17p) - Complex karyotype,** monosomal karyotype†† - Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ - Mutated TP53^a

Studio retrospettivo su 2255 pazienti post trapianto allogenico mieloablativo tra il 1995 e il 2004.

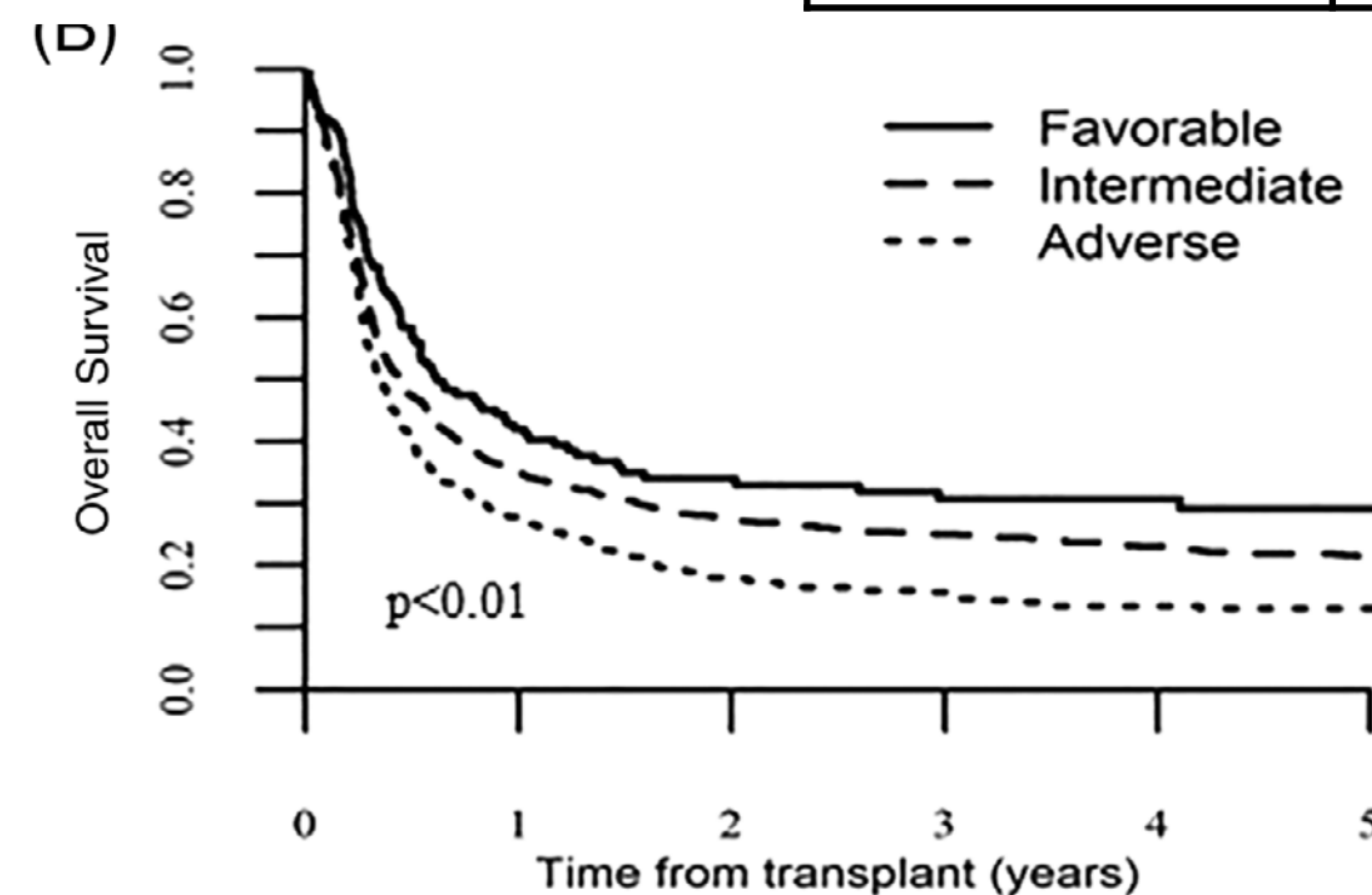


- » Durata RC (>0 < di 6 mesi)
- » Blasti circolanti
- » MMUD o APLO
- » PS< 90%
- » **Citogenetica**

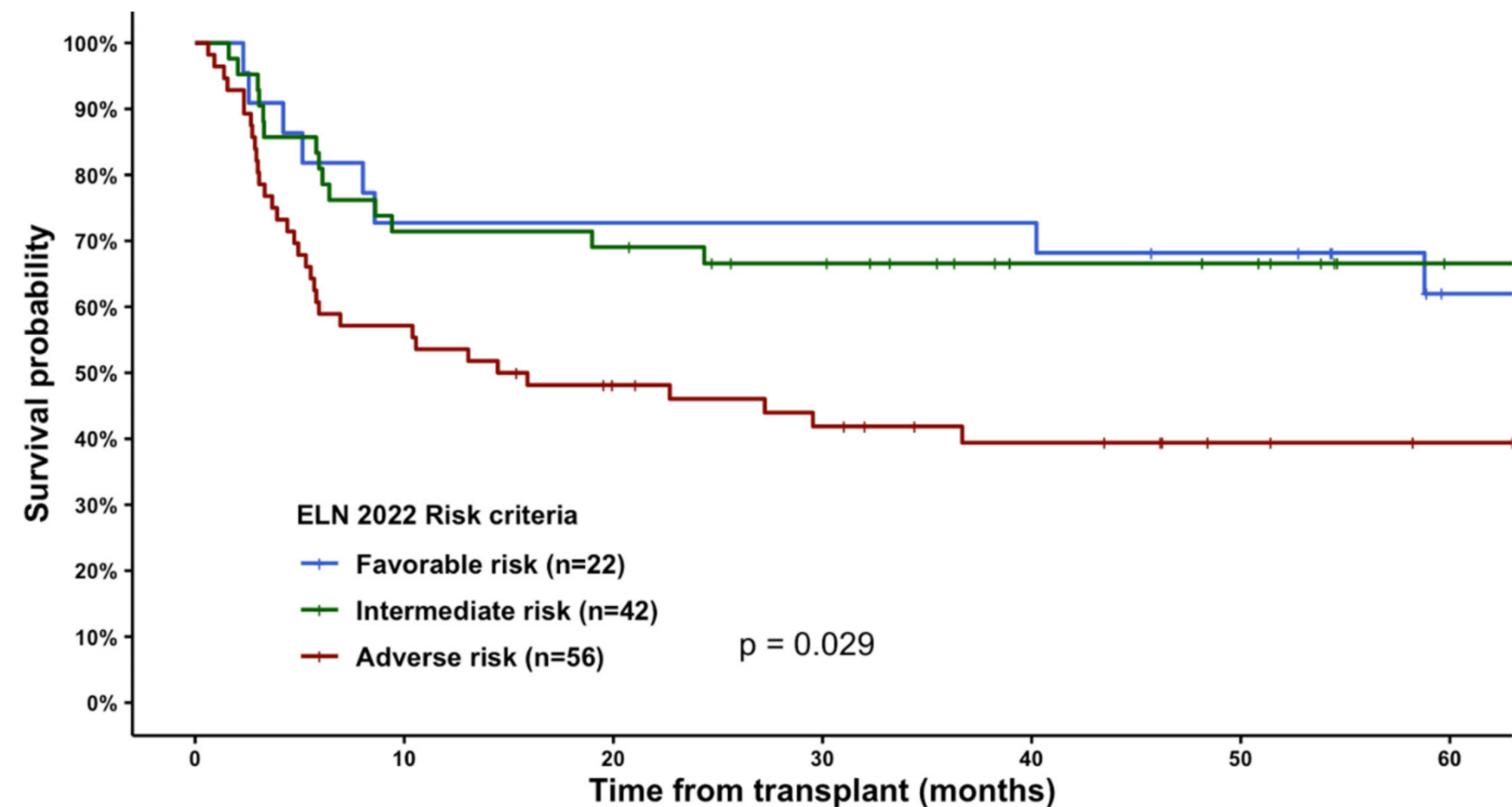
Impatto della citogenetica sui risultati post trapianto per i pazienti R/R



	FAV	INT	ADV	<i>p</i>
CR post Tx	79%	69%	61%	<0.01
CIR	42 %	51%	61%	<0.01
LFS	34%	27%	18%	<0.01
GRFS	26%	19%	12%	<0.01

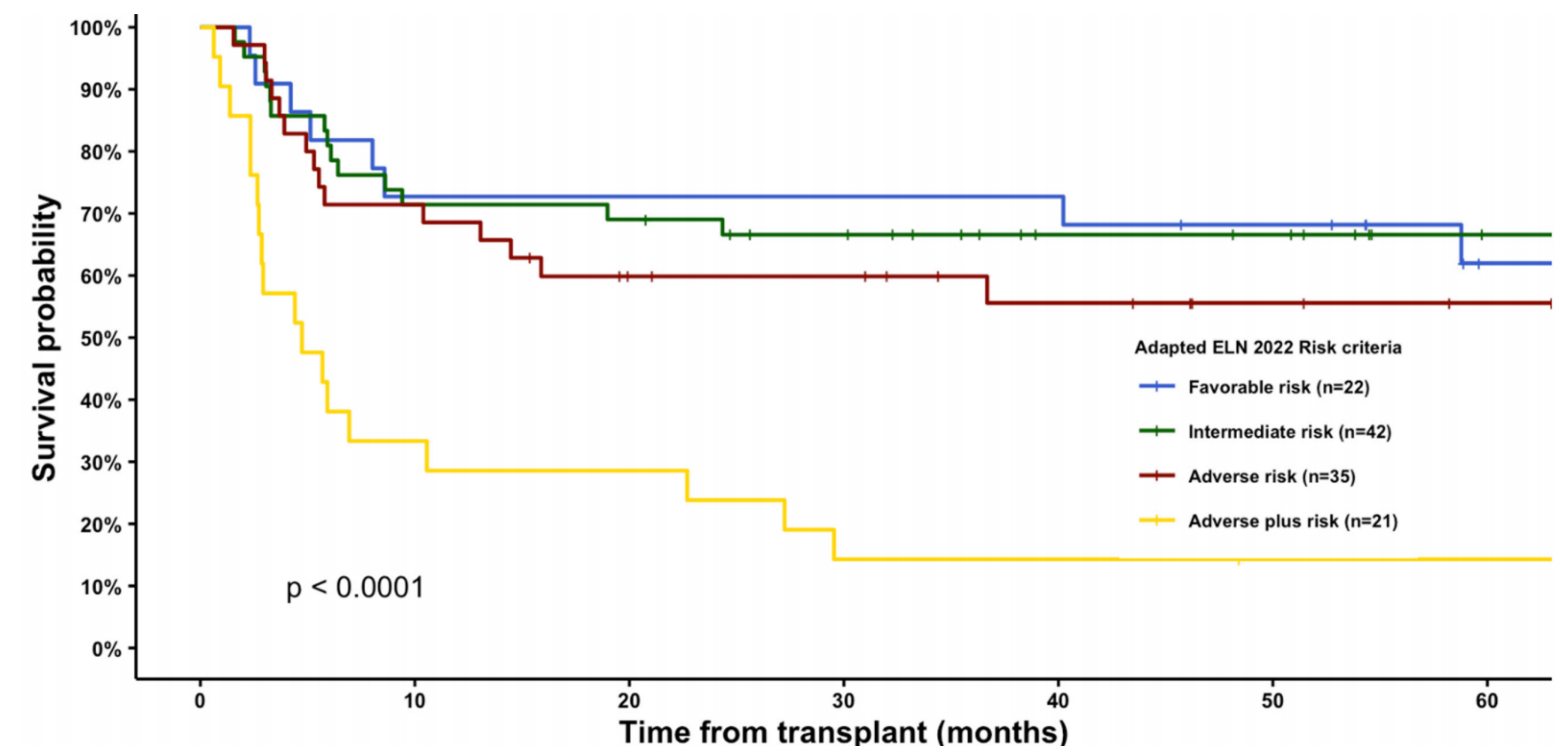


Impatto della citogenetica sui risultati post trapianto in I CR

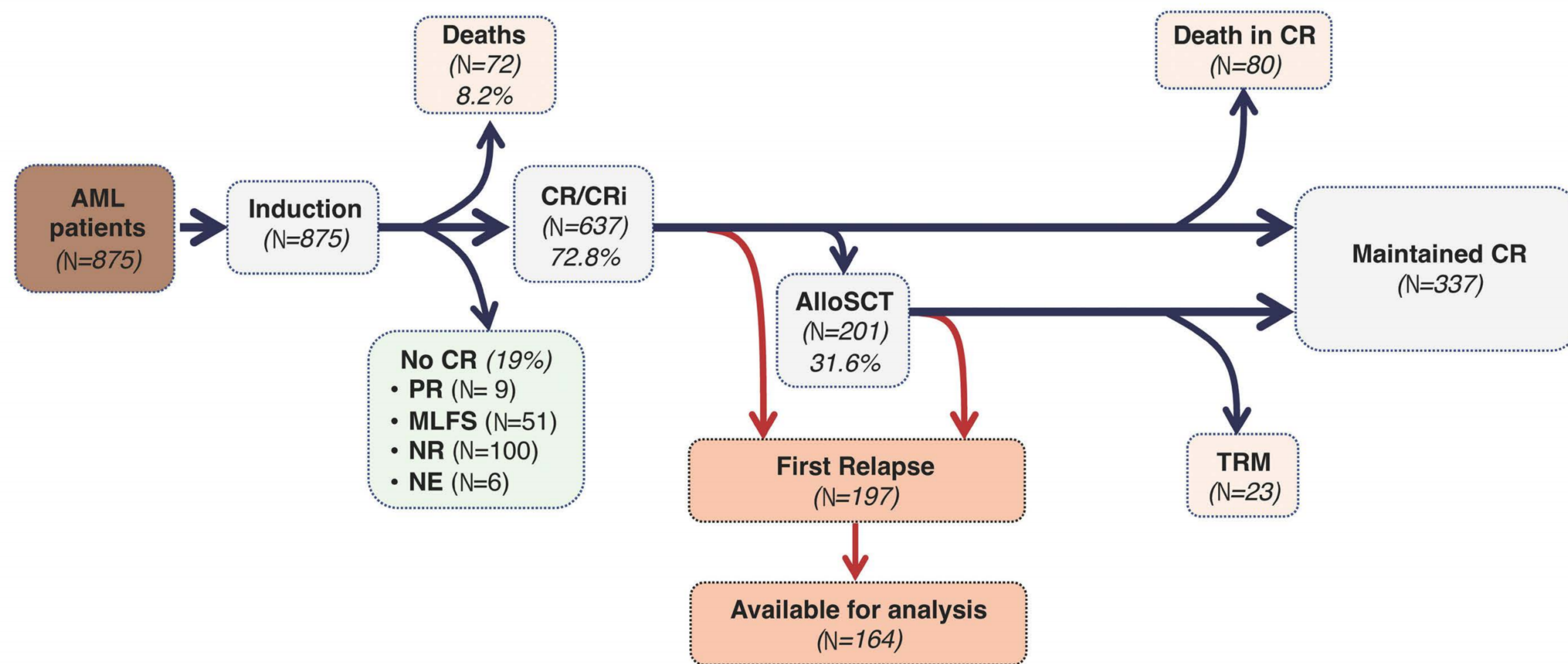


I pazienti ad alto rischio presentano una minor OS (42% vs 81%; $p = .003$)
LFS (39% VS 62%; $p = .02$)

Pazienti con:
cariotipo complesso o
Riarrangiamento MECOM (inv(3)/t(3;3))
Mutazione TP53:
OS e LFS mediane di 7.1 e 4.7 mesi
OS a 2 anni pari al 14%



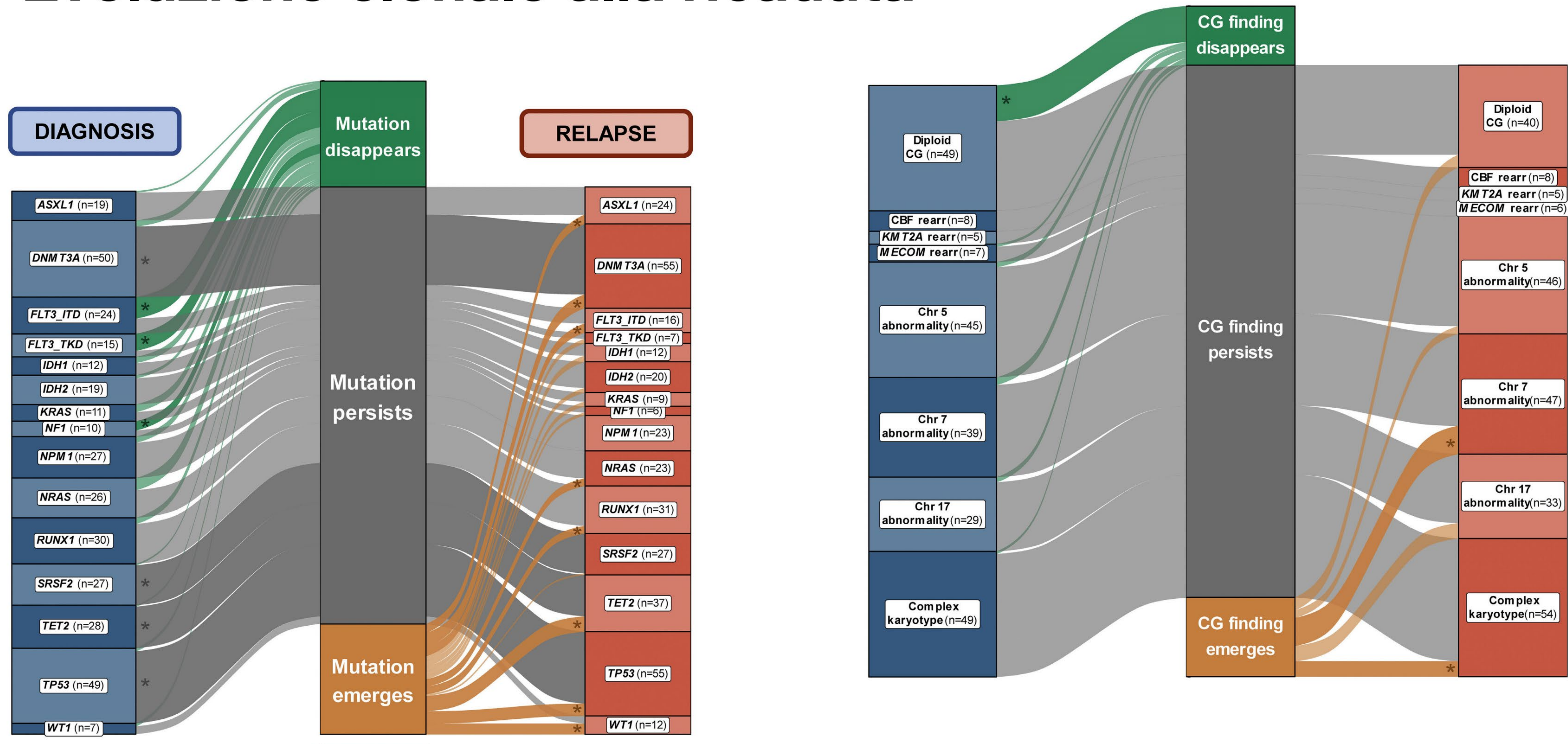
I PAZIENTI CON RICADUTI/REFRATTARI OGGI

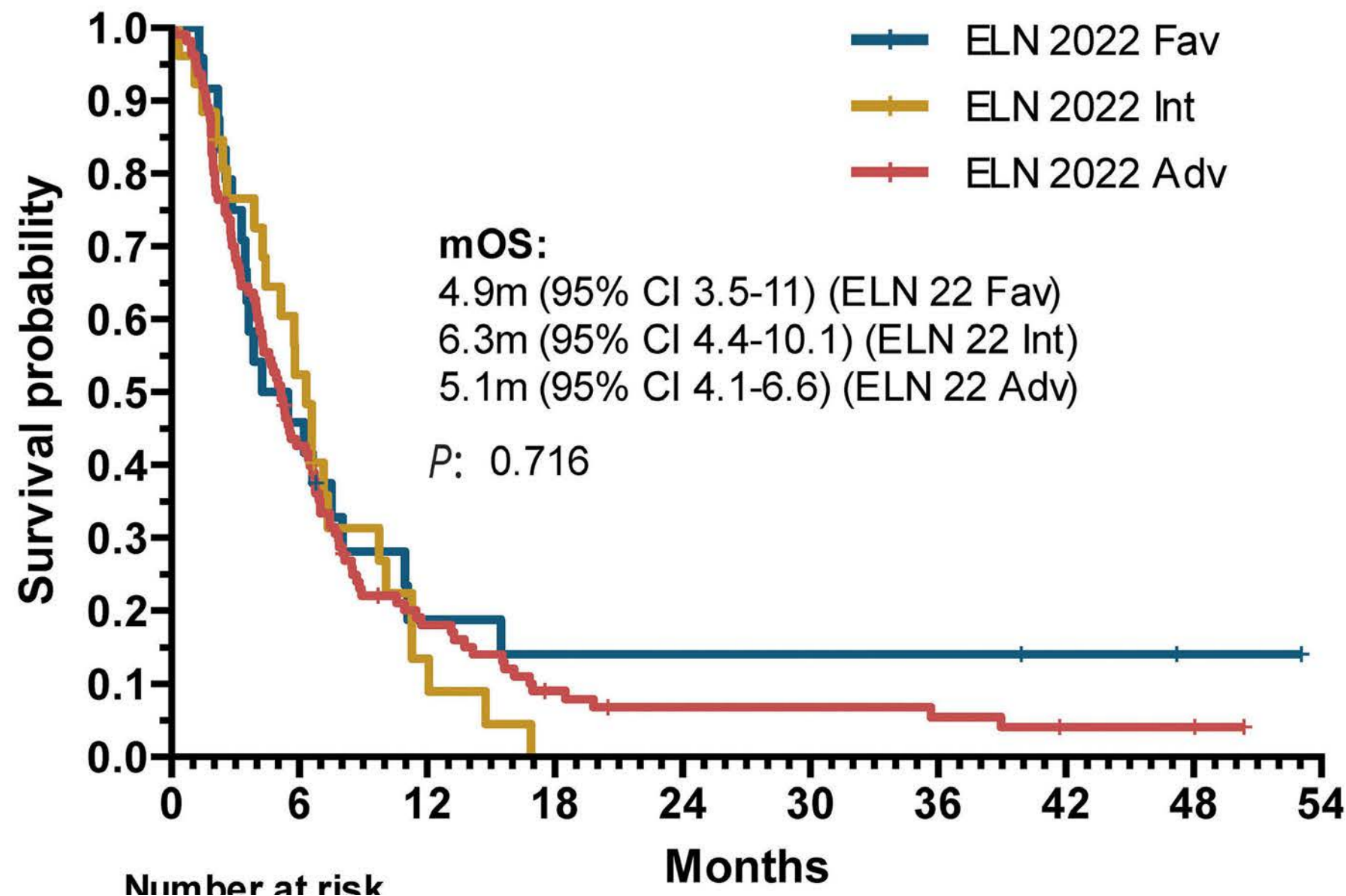


Trattamento
 40% IT (41% Ven)
 60% LIT: 72% VEN
 12% FLT3i
 3% IDHi
 7% GO
 9% ICPI

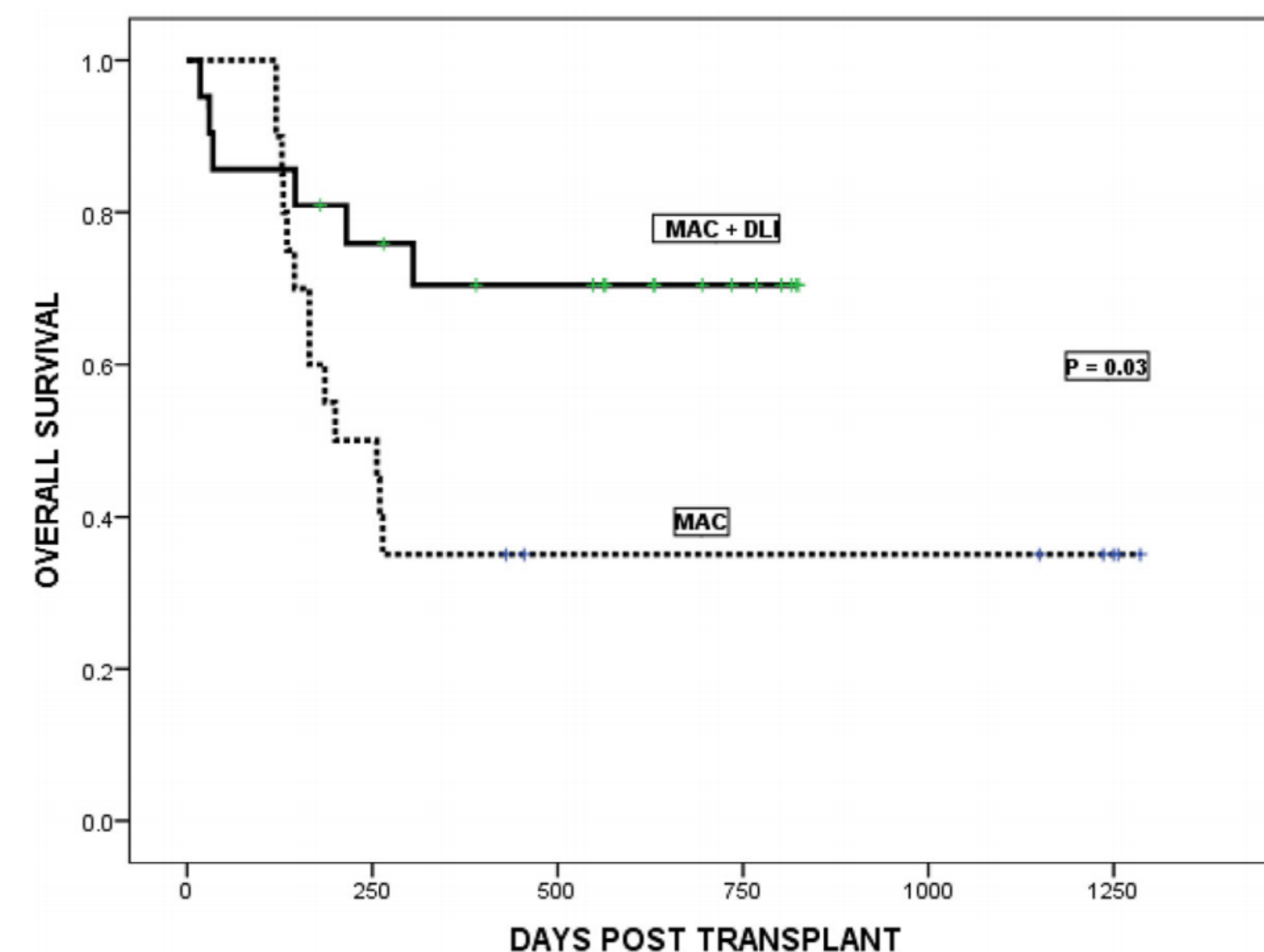
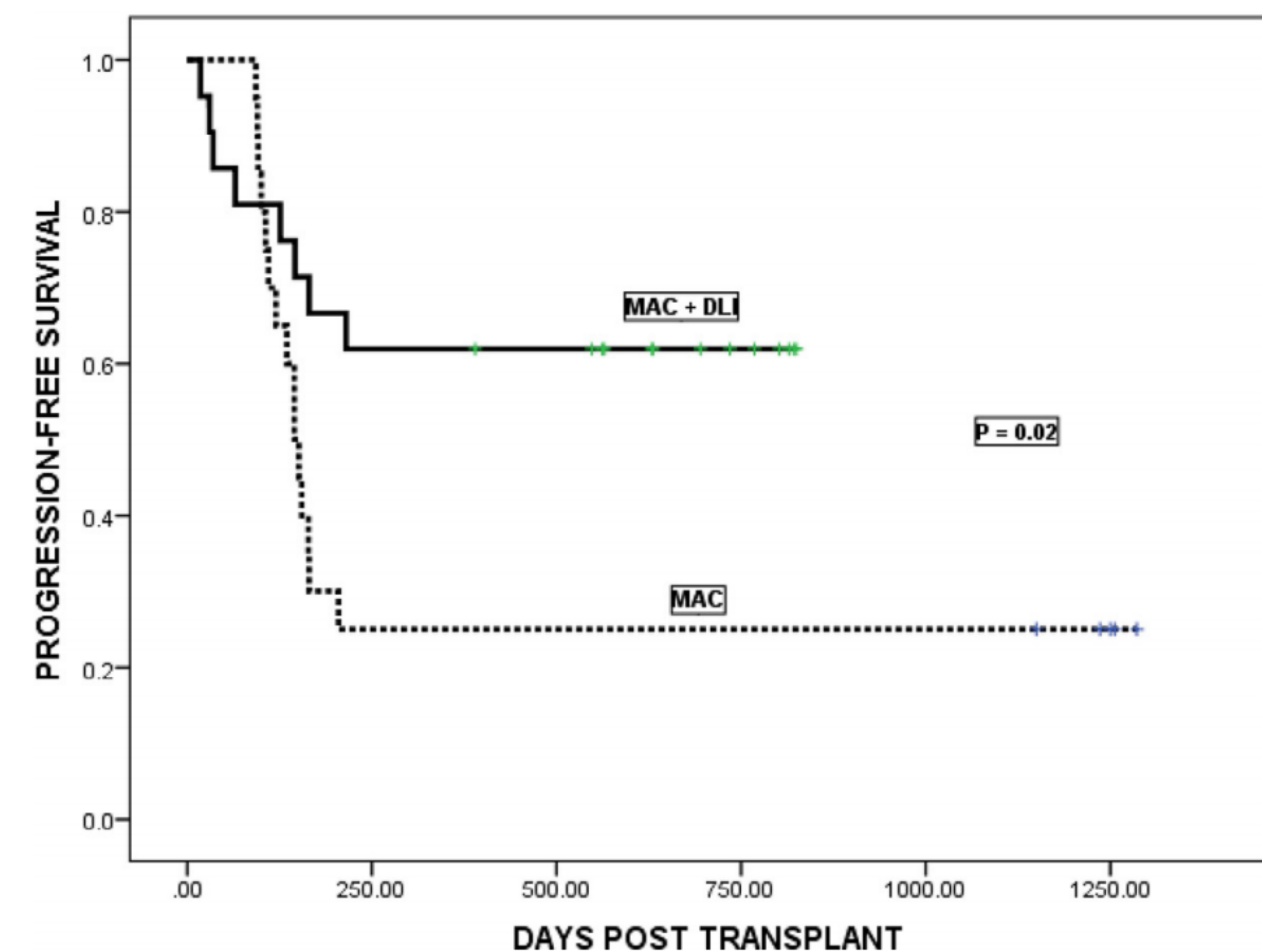
Rischio ELN22 alla diagnosi: 21% Fav; 24% Int; 56% adv
 Ricaduti 30.9%: 15% Fav; 14% Int: 67% Adv

Evoluzione clonale alla ricaduta





Le terapie target attualmente disponibili selezionano cloni particolarmente aggressivi . Solo il 10 % riesce ad arrivare a trapianto allogenico alla ricaduta



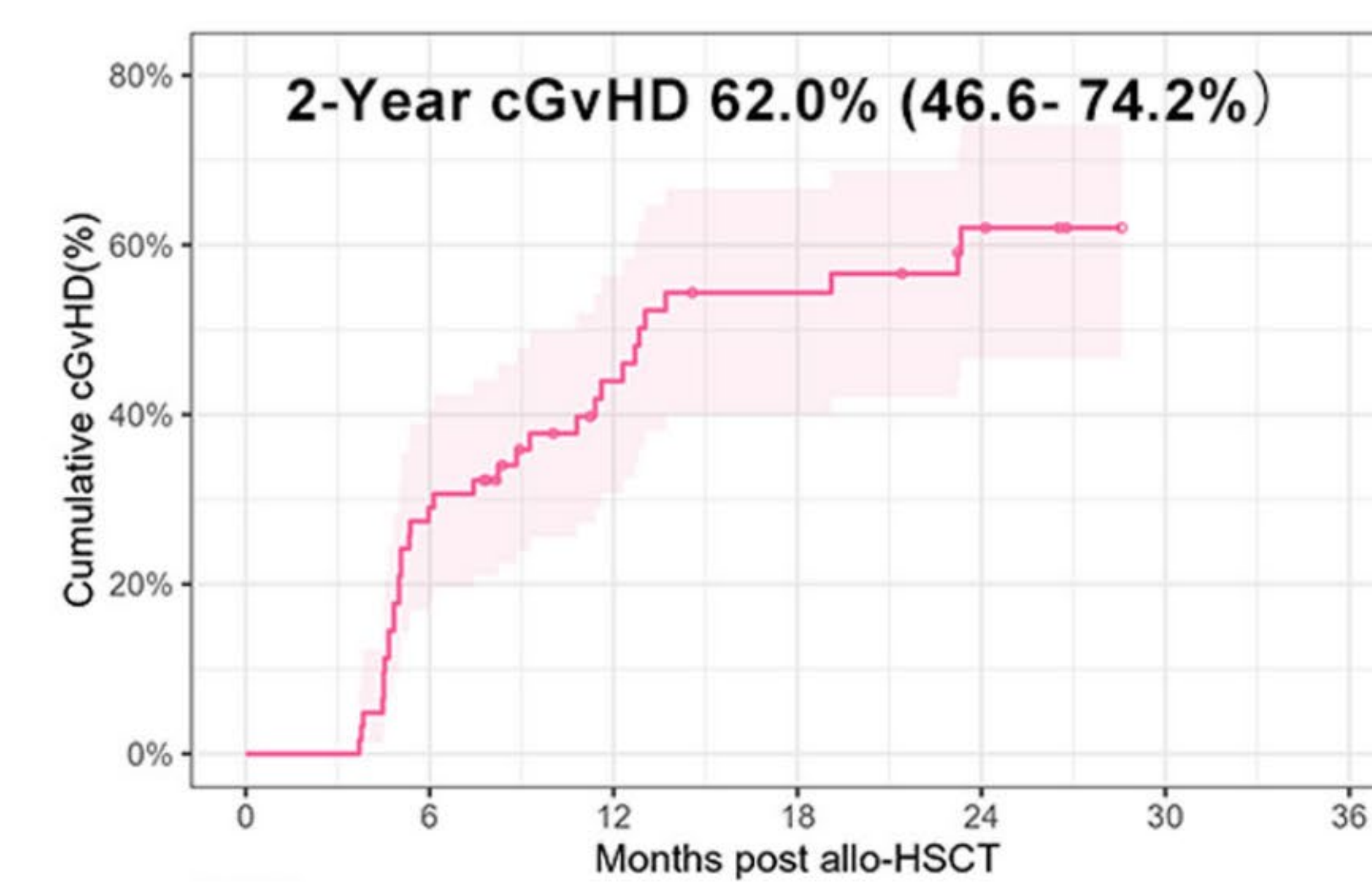
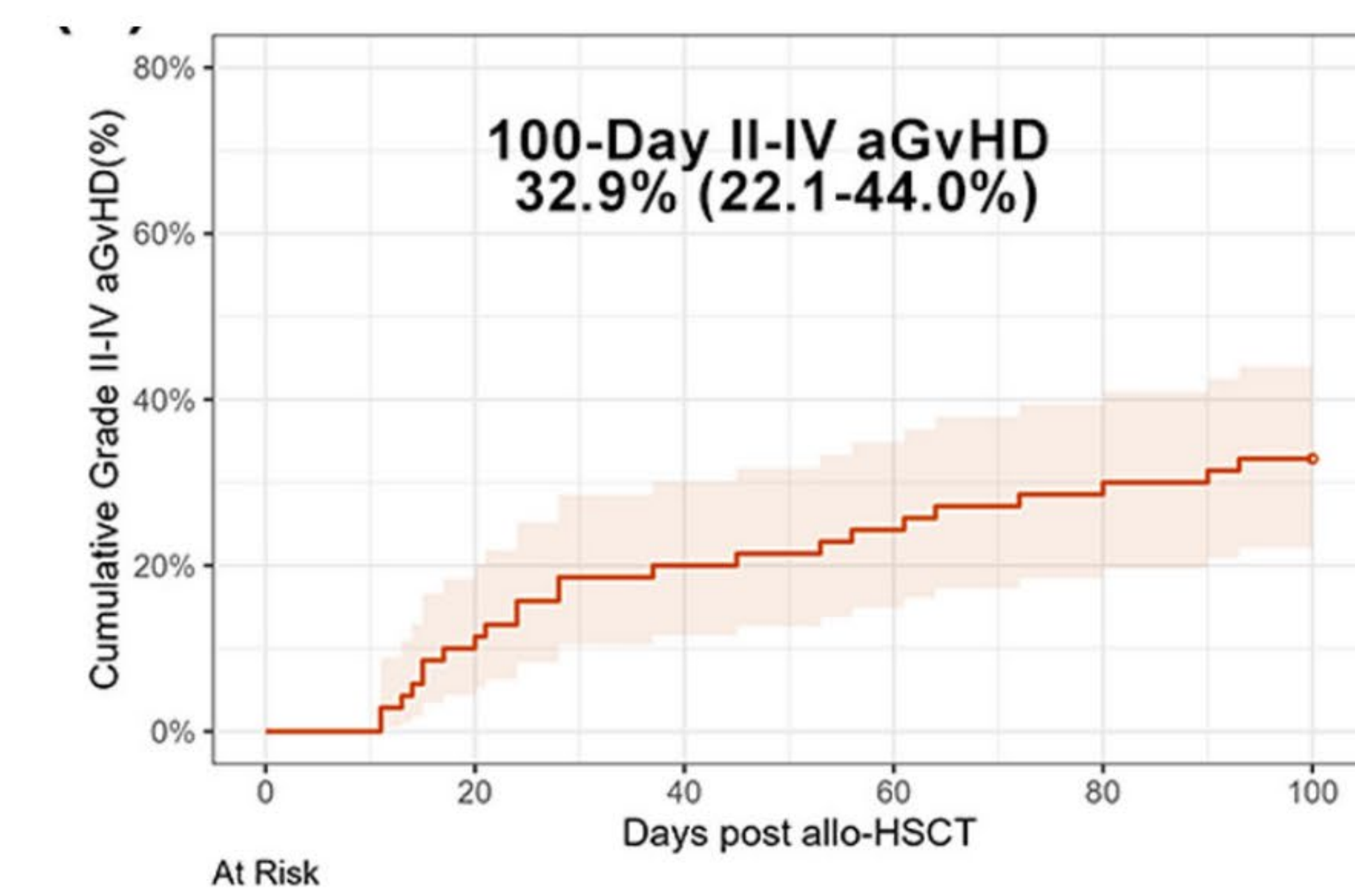
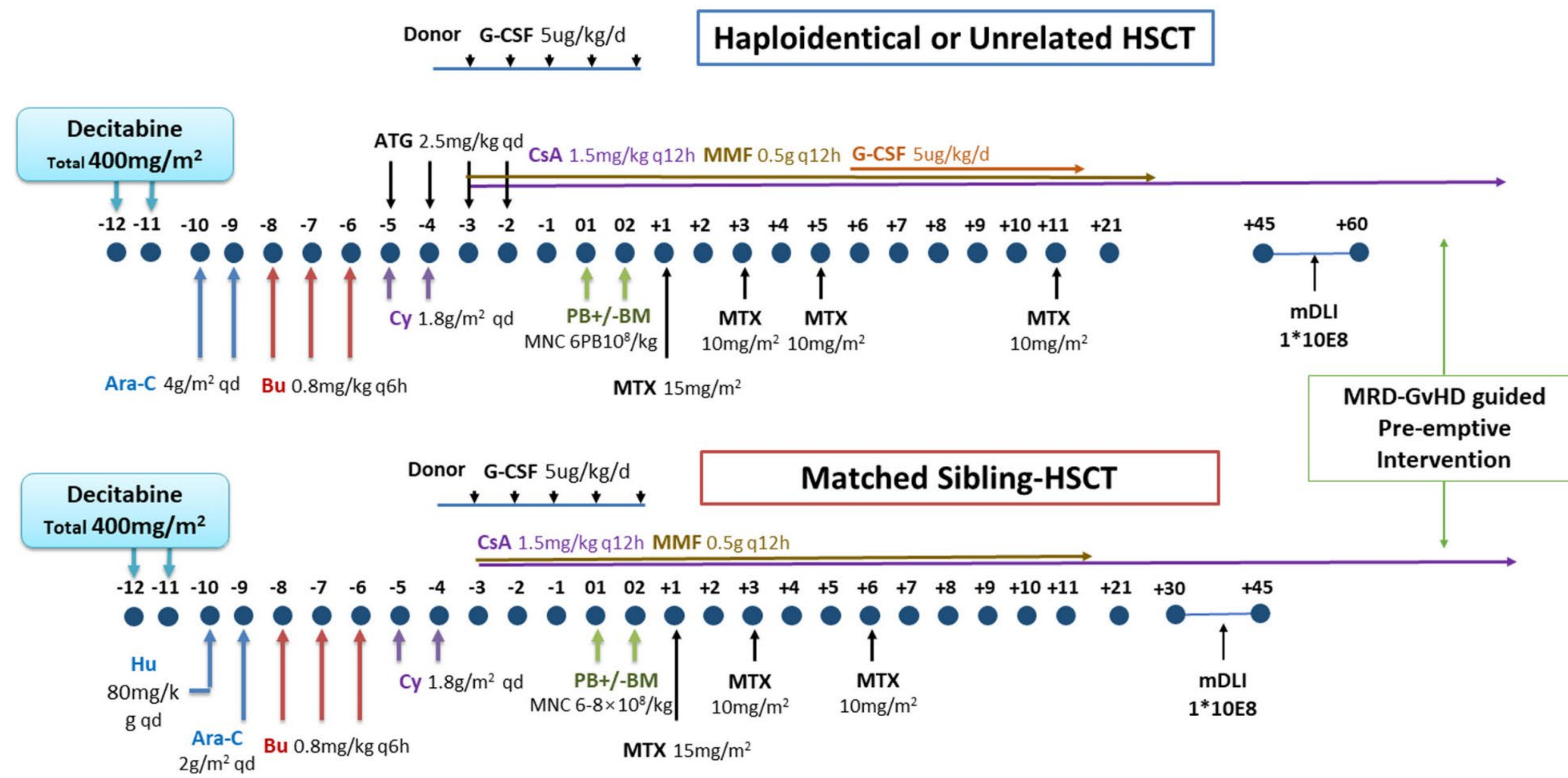
- Utilizzo di pDLI si è dimostrato essere un fattore significativamente determinante una miglior OS e PFS
- Solo 16-23 % dei pazienti arruolati negli studi prospettici hanno ricevuto DLI, spesso con una schedula diversa da quella programmata
- Aumento cGVHD

Schmid et al Blood 2006; 108:1092-1099

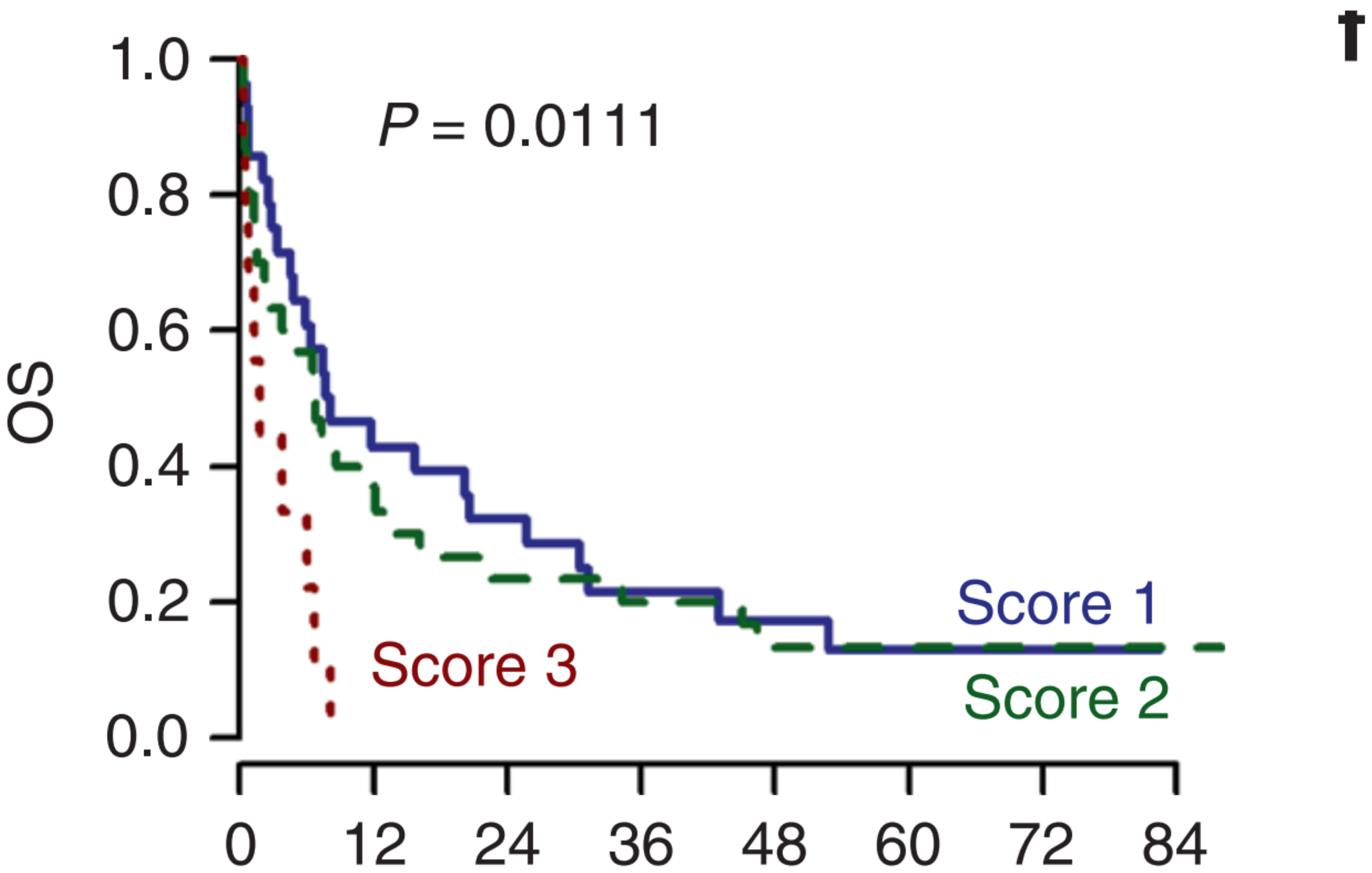
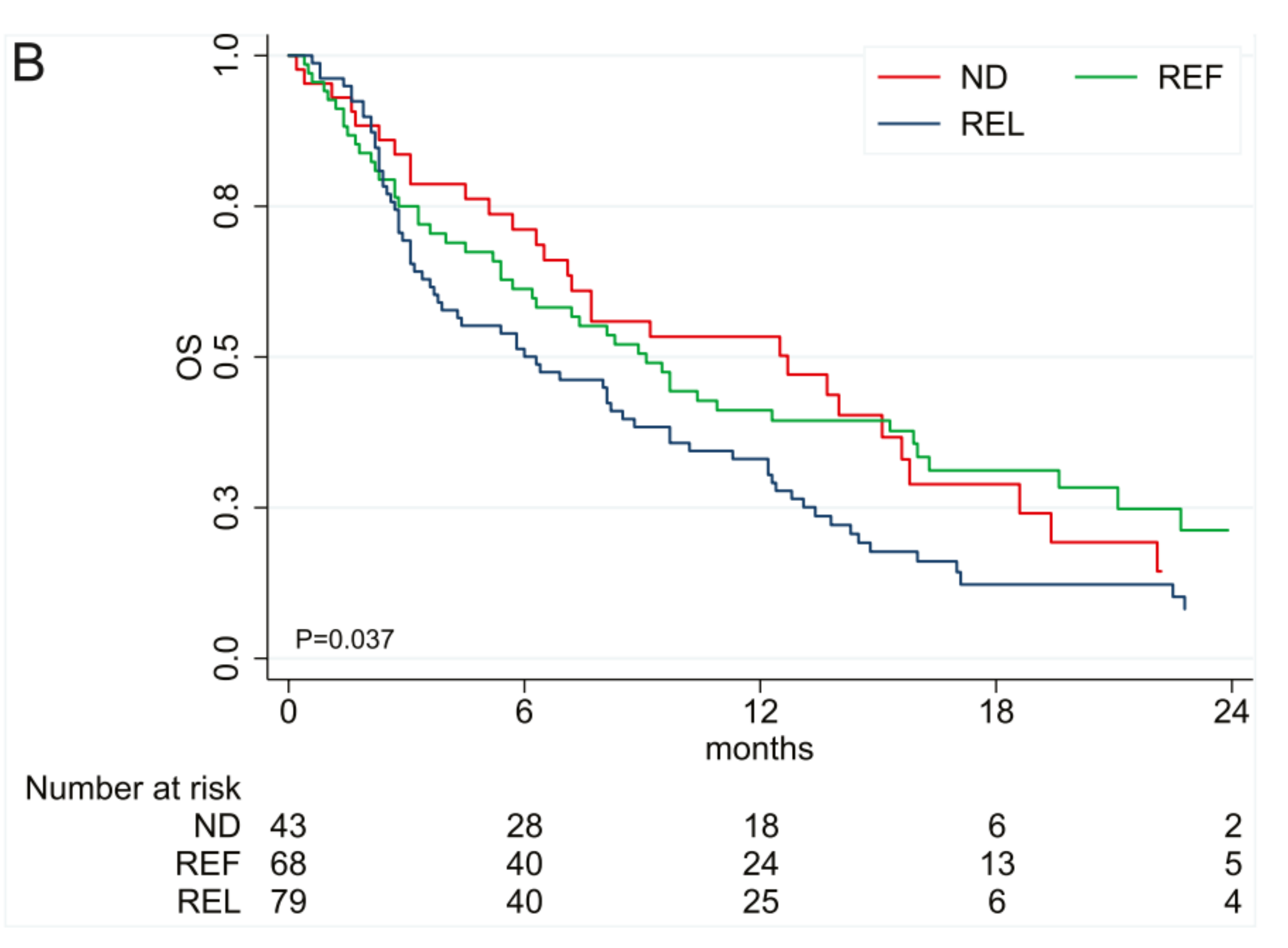
Schmid et al JCO 2005;23 5675-5687

Jaiswal et al Biol Blood Marrow Transpl 2016; 22 1867-1873

Mothy et al Hematol 2017;102: 184- 191



70 pazienti arruolati
97% dei pazienti ha ricevuto DLI



	<u>Total</u>		<u>ND</u>		<u>REF</u>		<u>REL</u>		
	(n = 190)		(n = 43)		(n = 68)		(n = 79)		p
Best response	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	.639
ORR	96	(50.5)	28	(65.1)	35	(51.5)	33	(41.8)	
cCR	74	(39.0)	21	(48.8)	26	(38.2)	27	(34.2)	
PR	22	(11.6)	7	(16.3)	9	(13.2)	6	(7.6)	
SD/PD ^a	70	(36.8)	11	(25.6)	24	(35.3)	35	(44.3)	
Not evaluable	24	(12.6)	4	(9.3)	9	(13.2)	11	(13.9)	
									.336
Median time to best response (months) [1Q-3Q]	2.2 [1.2-4.4]		2.8 [1.5-5.9]		1.9 [1.1-4.0]		2.3 [1.2-3.8]		.789
Median DOR (months) [95% CI]	7.6 [5.1-11.2]		10.6 [4.0-11.9]		6.8 [4.4-12.6]		8.3 [4.7-11.9]		
	<u>Total</u>		<u>ND (n = 43)</u>		<u>REF (n = 68)</u>		<u>REL (n = 79)</u>		
	(n = 190)								
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)	
HSCT after start of combination therapy	43	(22.6)	5	(11.6)	22	(32.4)	16	(20.3)	.032

CONCLUSIONI

Per pazienti con malattia attiva:

- E' opportuno avviare i pazienti a studi sperimentali
- Mancano score prognostici adeguati alla realtà attuale
- Valutare come ultima opzione terapie a bassa intensità
- Non ritardare avvio a cure intermedie/palliative
- Il trapianto allogenico rimane, ad oggi, nonostante gli innegabili miglioramenti tecnici, un' opportunità per una piccola minoranza di pazienti, con un basso carico di malattia, caratteristiche biologiche favorevoli e con un buon PS