

XX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

ROMA, ERGIFE PALACE HOTEL, 7-8 MAGGIO 2026

Immunoterapia, target therapy e TCSE nella LLA infant: alleanza o alternativa

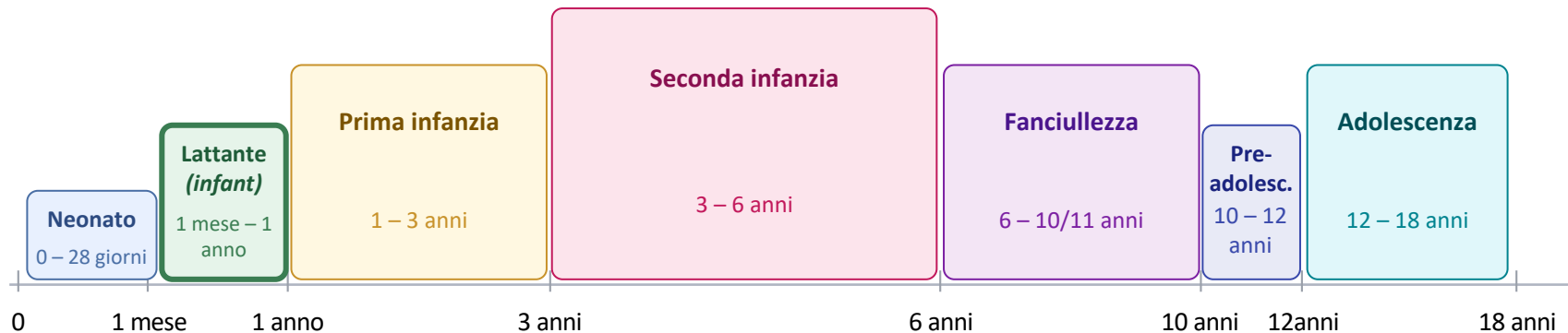
Marco Zecca

*SC Ematologia 2 – Oncoematologia Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Disclosures of Marco Zecca

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Amgen					X		
Medac	X				X		
Pharming Group					X	X	
Vertex Pharmaceuticals					X	X	
Alexion						X	
Grifols						X	
Jazz Pharmaceuticals						X	

Le fasi dell'età evolutiva



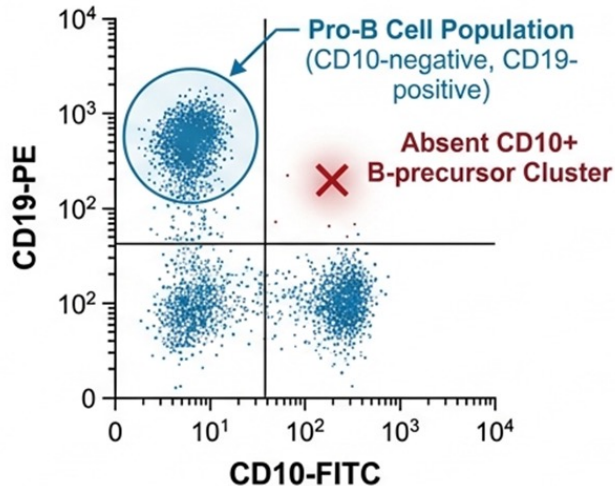
Neonato 0 – 28 giorni <i>adattamento extrauterino</i>	Lattante (infant) 1 mese – 1 anno <i>sviluppo psicomotorio</i>	Prima infanzia 1 – 3 anni <i>linguaggio, autonomia</i>	Seconda infanzia 3 – 6 anni <i>socializzazione, gioco</i>	Fanciullezza 6 – 10/11 anni <i>scolarizzazione</i>	Preadolescenza 10 – 12 anni <i>pubertà</i>	Adolescenza 12 – 18 anni <i>maturazione</i>
---	--	--	---	---	---	--

LLA infant: < 5% delle LLA pediatriche (10-15 nuovi casi/anno in Italia)

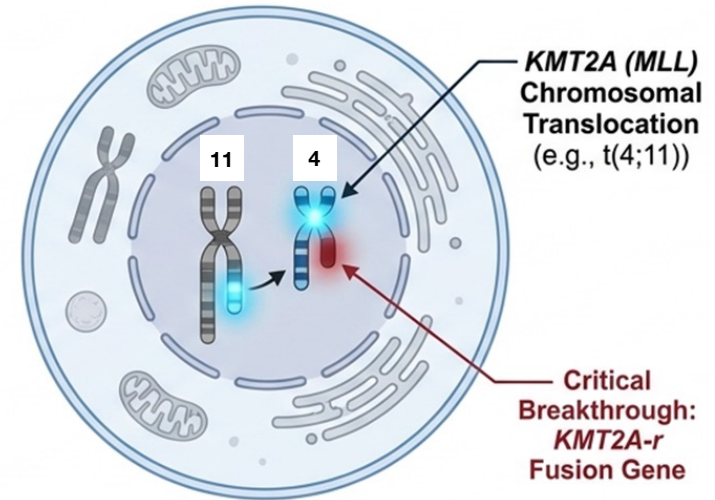
(MDS > 70 anni: 4.000 – 5.000 nuovi casi/anno in Italia)

Definizione e Profilo Biologico della LLA Infant

ANALISI DI FLOW CYTOMETRY: POPOLAZIONE PRO-B CD10⁻



CARATTERIZZAZIONE CELLULARE E MOLECOLARE: TRASLOCAZIONE KMT2A



Età

Diagnosi < 12 mesi

Fenotipo

B-precursore immaturo
(pro-B), CD10 negativo,
CD19 positivo

Genetica

~80% riarrangiamento
KMT2A-r

Clinica

Iperleucocitosi, frequente
coinvolgimento SNC

L'Evoluzione dei programmi terapeutici nella LLA infant

Era 1: Interfant-99

- Focus: **Chemioterapia standard**.
- Risultati: Miglioramento iniziale, ma rapido plateau.

Era 2: Interfant-06

- Focus: **Intensificazione mieloide**.
- Risultati: Aumento della tossicità senza beneficio in EFS.

Era 3: Interfant-21 & Protocollo FORUM 2

- Focus: **Immunoterapia** e de-intensificazione chemioterapica.

Pieters R, et al. J Clin Oncol 2019; Bartram J, et al. Blood 2024.

Table 1. Outcomes of infants with *KMT2A-r* ALL in international clinical trials

Protocol	Cohort size	SCT in CR1	KMT2A-r EFS	KMT2A-r OS
CCG 1953 ¹²	79	46.8% (n = 37)	33.6% (5 y)	Not reported
Interfant-99 ^{3,19}	311	12% (n = 37)	35.9% (6 y)	43.2% (6 y)
Interfant-06 ²	476	23.1% (n = 110)	36.4% (6 y)	48% (6 y)
COG AALL0631 ⁶	146	3.4% (n = 5)	34% (5 y)	41% (5 y)

CCG, Children's Cancer Group; JPLSG, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; TINI, total therapy for infants.

Limiti storici: risultati del protocollo Interfant-06

EFS a 6 anni: 36.4% (coorte KMT2A-r)

TRM (treatment-related mortality): 13%

L'intensificazione chemioterapica (blocchi AML ADE/MAE) non ha ridotto il rischio di ricaduta, ma ha generato una tossicità non accettabile (37% SAE).

I Limiti dello Standard Storico: L'Eredità di Interfant-06

La massima intensificazione chemioterapica non si traduce in un vantaggio di sopravvivenza

Il Protocollo Interfant-06	Risultati e Limiti
<p>Tentativo di superare la chemioresistenza aggiungendo blocchi chemioterapici intensivi di tipo mieloide (ADE, MAE).</p> <p>L'aggiunta di consolidamenti simil-mieloidi non ha ridotto il rischio di recidiva.</p>	<p>Sopravvivenza deludente: Event-Free Survival (EFS) a 6 anni per la coorte KMT2A-r ferma al 36% (OS 58%).</p> <p>Tossicità inaccettabile: Aumento significativo della mortalità legata al trattamento (TRM) e tasso di eventi avversi gravi (SAE) del 37%.</p>

**Il plateau terapeutico della chemioterapia convenzionale è stato raggiunto.
È imperativo un cambio di paradigma verso terapie mirate.**

Rif: Pieters R et al., J Clin Oncol 2019; 37:2246-2256

Il cambio di paradigma: Blinatumomab frontline - razionale

Schema terapeutico:

Induzione → Blinatumomab

Razionale

- Sfruttare il basso burden tumorale post-induzione per massimizzare l'efficacia del T-cell engagement e ridurre la CRS.

Dosaggio Standardizzato

- 15 µg/m²/die in infusione continua per 28 giorni.
- Nessuna riduzione di dose per età; inizio immediato post-induzione.

L'Avvento dell'Immunoterapia: Blinatumomab in Prima Linea

Integrazione sicura di un BiTE (CD19/CD3) nel backbone Interfant-06



Razionale Terapeutico	Disegno dello Studio (NEJM 2023)	Profilo di Sicurezza
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sfruttare l'espressione di CD19 (presente nonostante l'immaturità del blasto) per bypassare la chemio-resistenza. ▪ Intervento precoce (post-induzione) quando il burden leucemico è basso, per massimizzare la clearance della Malattia Residua Minima (MRD) e minimizzare la CRS. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N=30 lattanti (<1 anno) con LLA KMT2A-r di nuova diagnosi. ▪ Sostituzione di un blocco chemioterapico con 1 ciclo continuo di blinatumomab (15 µg/m²/die per 28 giorni). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eccellente tollerabilità rispetto alla chemioterapia standard. ▪ Nessun caso di CRS severa (solo grado 1); nessun evento neurologico (ICANS) registrato; nessun lineage switch indotto nel trial iniziale.

Rif: van der Sluis IM et al., N Engl J Med 2023; 388:1572-1581

Il cambio di paradigma: Blinatumomab frontline – dati di efficacia

DFS a 2 anni: 81.6% (vs 49.4% storico Interfant-06)

OS a 2 anni: 93.3%

Risposta MRD

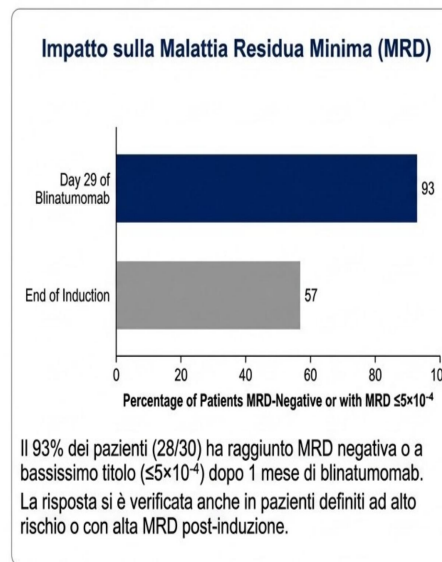
- Oltre il 90% dei pazienti MRD-negativi o con MRD $<5 \times 10^{-4}$ dopo un ciclo di Blinatumomab.

Miglioramento significativo della sopravvivenza: superamento dell'altissimo tasso di ricadute precoci storiche.

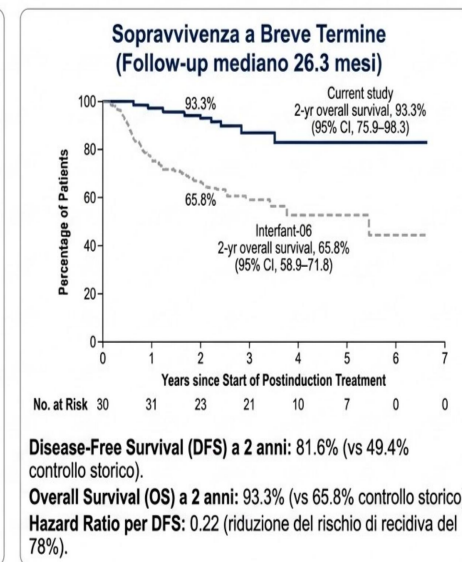
van der Sluis IM, et al. *N Engl J Med* 2023.

Risposte Profonde: Dati di Sopravvivenza e Clearance MRD

Un netto miglioramento rispetto alla coorte storica (Interfant-06 vs Blinatumomab)



Rif: van der Sluis IM et al., *N Engl J Med* 2023; 388:1572-1581



© NotebookLM

Sicurezza e tollerabilità nella coorte pilota

CRS (Sindrome da Rilascio Citochinico)

- Bassa incidenza e severità.
- Il timing post-induzione previene la CRS grave grazie al basso burden leucemico.

Tossicità neurologica

- Nessun evento neurologico severo riportato nella coorte pilota.

Lineage switch

- Assenza di lineage switch mieloide (0 casi su 30) nonostante la pressione selettiva anti-CD19.

Profilo di tossicità significativamente inferiore rispetto ai blocchi chemioterapici ad alte dosi.

L'Avvento dell'Immunoterapia: Blinatumomab in Prima Linea

Integrazione sicura di un BiTE (CD19/CD3) nel backbone Interfant-06



Razionale Terapeutico	Disegno dello Studio (NEJM 2023)	Profilo di Sicurezza
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sfruttare l'espressione di CD19 (presente nonostante l'imaturità del blasto) per bypassare la chemio-resistenza. ▪ Intervento precoce (post-induzione) quando il burden leucemico è basso, per massimizzare la clearance della Malattia Residua Minima (MRD) e minimizzare la CRS. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N=30 lattanti (<1 anno) con LLA KMT2A-r di nuova diagnosi. ▪ Sostituzione di un blocco chemioterapico con 1 ciclo continuo di blinatumomab (15 µg/m²/die per 28 giorni). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eccellente tollerabilità rispetto alla chemioterapia standard. ▪ Nessun caso di CRS severa (solo grado 1); nessun evento neurologico (ICANS) registrato; nessun lineage switch indotto nel trial iniziale.

Rif: van der Sluis IM et al., N Engl J Med 2023; 388:1572-1581

Il protocollo Interfant-21 e la de-intensificazione mirata

Algoritmo decisionale

- Diagnosi e induzione → Sostituzione dei blocchi chemioterapici con maggiore tossicità con Blinatumomab frontline.
- Valutazione MRD di precisione (target KMT2A).
- Medium Risk → Consolidamento de-intensificato + Mantenimento.
- High Risk → TCSE in CR1 con condizionamento radiation-free (FORUM 2) → consolidamento Post-TCSE con Blinatumomab.

L'Algoritmo Interfant-21

De-intensificazione e terapia guidata dalla risposta MRD

Il nuovo studio Interfant-21 formalizza il passaggio a regimi a minore tossicità, guidati dalla risposta immunologica.



Innovazioni Principali:

- Eliminazione degli elementi chemioterapici più tossici e responsabili della mortalità storica.
- Obiettivo: Raggiungere cure universali massimizzando la Quality of Life (QoL) e azzerando le morti tossiche.

Rif. Protocollo Interfant-21 (NCT05327894)

L'Indicazione al TCSE in CR1: algoritmo Interfant-21

HIGH RISK (HR) → TCSE in CR1

- Età <6 mesi + WBC $\geq 300 \times 10^9/L$, oppure
- prednisione poor response (PPR), oppure
- MRD $\geq 1\%$ post-induzione, oppure
- MRD > 0.01% post-Blinatumomab.

MEDIUM RISK (MR)

- Procedono a TCSE solo se MRD $\geq 0.05\%$ pre-OCTADAD (fallimento del consolidamento).

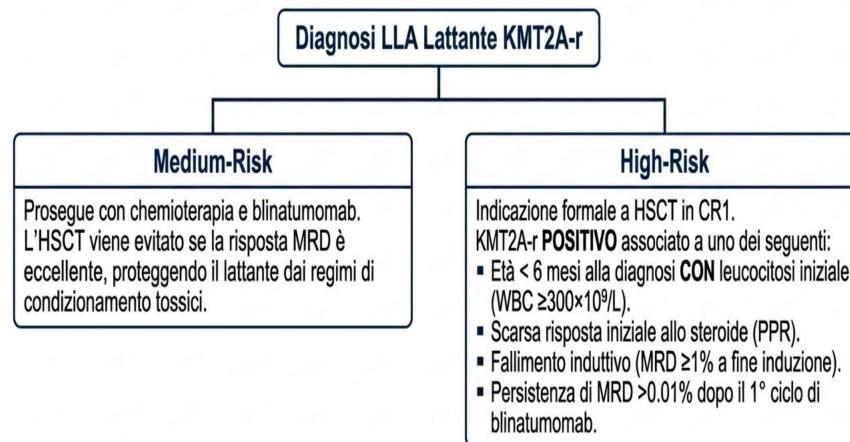
L'HSCT in CR1 è riservato e strettamente guidato dalla biologia (HR) e dalla cinetica di risposta MRD.

Protocollo Interfant-21.

Il Ruolo Attuale del Trapianto Allogeneico (HSCT) in CR1

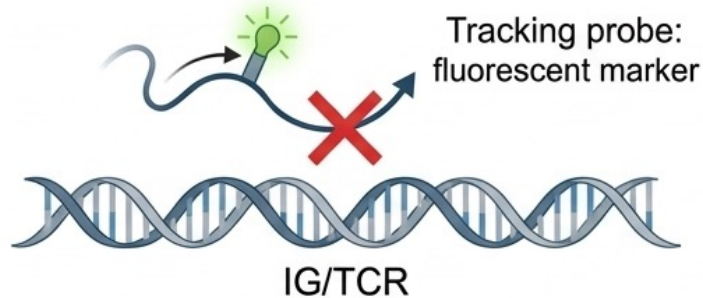
Criteri di stratificazione del rischio per l'indicazione trapiantologica

L'HSCT in prima remissione completa (CR1) rimane curativo, ma è rigorosamente riservato ai sottogruppi a rischio più elevato per limitare le severe sequele a lungo termine nei lattanti.

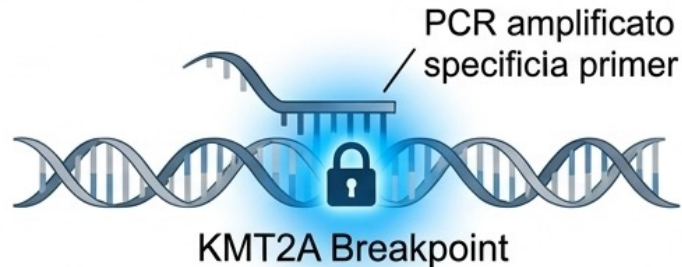


Monitoraggio MRD: il target KMT2A

Metodo Standard IG/TCR



Metodo Target KMT2A



Il Problema

La LLA Infant è una leucemia estremamente immatura; frequentemente manca di riarrangiamenti IG/TCR stabili per la citometria o la PCR standard.

La Soluzione

Sequenziamento del target di fusione genomica KMT2A.

Vantaggio

Elevata sensibilità e specificità, non soggetta a fluttuazioni fenotipiche post-blinatumomab (es. falsa positività del midollo rigenerante).

TCSE: condizionamento radiation-free < 2 anni:

Il protocollo FORUM 2

TBI: controindicata nel lattante

- Deficit neurocognitivi gravi;
- Ritardo dell'accrescimento;
- Disfunzioni endocrine.

Chemo-conditioning (FORUM 2)

- Risparmio del SNC in rapida evoluzione.
- Tossicità a lungo termine mitigata.
- Mortalità non-relapse (NRM) controllata.



Ottimizzazione del Condizionamento: Il Protocollo FORUM 2

Abbandono della TBI nei pazienti <2 anni e standardizzazione dei regimi mieloablativi

Eredità FORUM 1: La Total Body Irradiation (TBI) ha dimostrato superiorità nei bambini >4 anni, ma nei lattanti (<2 anni) **causa tossicità inaccettabili** (neurocognitive, endocrine, anomalie della crescita).

Il Master Protocol FORUM 2: Proibisce formalmente la TBI per i pazienti <2 anni alla data dell'HSCT.

Standardizza regimi di condizionamento chemo-basati mieloablativi progettati per minimizzare la TRM mantenendo l'efficacia anti-leucemica.

Scelta del Condizionamento (basata sull'età e tipo di donatore):

Busulfano + Fludarabina +
Tiotepa

Treosulfano + Fludarabina +
Tiotepa

Focus clinico: Attenzione assoluta alla gestione **farmacocinetica** per prevenire complicanze letali come VOD/SOS ed encefalopatie.

Rif: Bader P et al., Blood Adv 2024 (FORUM trial) | Protocollo FORUM2 v2.0

Gestione del Busulfano: TDM e frazionamento

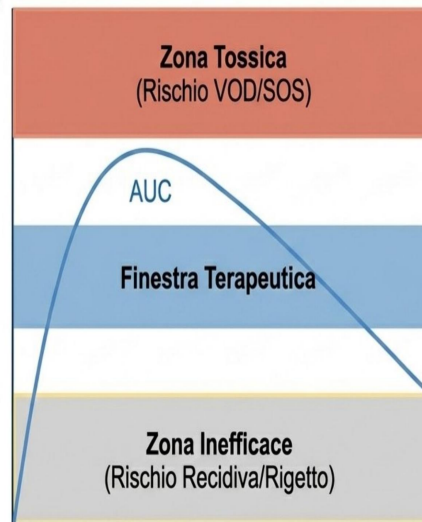
Target Window Busulfano: 90 mg·h/L

- Target AUC: a 90 mg·h/L (per 4 giorni cumulativi).
- Therapeutic drug monitoring (TDM): obbligatorio per aggiustamenti farmacocinetici in tempo reale.
- Frazionamento pediatrico: nei pazienti <2 anni somministrazione ogni 6 ore (q6h) anziché singola dose giornaliera, per prevenire picchi tossici (C_{max}) e minimizzare il rischio di SOS.

Protocollo FORUM 2.

Precisione Farmacologica in FORUM 2: Treosulfano e Busulfano

Farmacocinetica mirata per massimizzare l'engraftment e minimizzare la tossicità



Rif: Protocollo FORUM2 v2.0 (2025)

Gestione del Busulfano (TDM Obbligatorio):

- Il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) è strettamente mandatorio.
- Target: Area Under the Curve (AUC) cumulativa di 90 mg·h/L (o 74-78 mg·h/L in specifici sottogruppi ad alto rischio di tossicità).
- Essenziale per limitare la malattia veno-occlusiva epato-sinusoidale (VOD/SOS), particolarmente fatale nei lattanti.

Gestione del Treosulfano:

- Dosaggio stratificato rigorosamente per Body Surface Area (BSA):
 - BSA < 0.5 m²: 10 g/m²/die (x 3 giorni)
 - BSA > 0.5 m²: 12-14 g/m²/die (x 3 giorni)
- Vantaggio: Il Treosulfano offre un profilo di tossicità epato-venosa inferiore, rendendolo ideale per le coorti pediatriche più vulnerabili.

Consolidamento Post-TCSE: Sottostudio Pilota P1 (FORUM 2)

Sequenza temporale

- TCSE (Day 0)
- Attecchimento e risoluzione tossicità acuta
- Intervento P1: 4 cicli di mantenimento con Blinatumomab post-trapianto

Razionale:

I lattanti, che non possono ricevere la TBI,

hanno un rischio di ricaduta >40% TCSE.

Il sottostudio P1 introduce l'immunoterapia di consolidamento per eradicare la malattia residua, sfruttando l'immunità emergente.

Protocollo FORUM 2.

Prevenzione della Recidiva Post-HSCT: Il Sottostudio P1

Blinatumomab come mantenimento post-trapianto nei lattanti



Il Razionale (Sottostudio P1 FORUM 2):

- I pazienti <2 anni che ricevono un condizionamento chemio-basato (senza TBI) presentano un tasso di recidiva inaccettabilmente alto (fino al 40-45% a 3 anni nel FORUM 1).
- L'intervento post-HSCT con immunoterapia mira a eradicare i cloni leucemici chemio-resistenti residui sfruttando il nuovo sistema immunitario del donatore.

Disegno del Sottostudio P1:

- **Intervento:** Somministrazione di Blinatumomab post-alloHSCT in pazienti <2 anni con B-ALL CD19+.
- **Requisiti di Sicurezza:** Remissione morfologica midollare post-trapianto, assenza di GvHD attiva severa, assenza di SOS.
- **Obiettivo Finale:** Ottimizzare l'EFS post-trapianto senza sommare le tossicità d'organo (epatiche o neurologiche) tipiche dei cicli chemioterapici aggiuntivi.

Rif: Protocollo FORUM2 v2.0 Sottostudio P1

CAR-T Tisagenlecleucel: fattibilità tecnica nella popolazione infant

38 patient screenati, di cui 35 (92%) hanno ricevuto CAR-T.

Mediana età alla diagnosi: 5 mesi

Mediana età all'infusione: 17 mesi

Aferesi

- Raccolta linfocitaria confermata fattibile anche in pazienti di basso peso.

Produzione cellulare (fasi 2-5)

- T-cell enrichment → Lentiviral transduction → CAR-T expansion → Final isolation.
- Nessun limite tecnico importante per la manifattura di Tisagenlecleucel autologo.

Infusione sicura

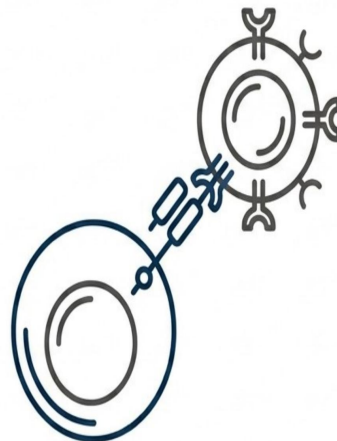
- Profilo di tossicità (CRS/ICANS) gestibile analogamente alle coorti pediatriche più adulte.

L'età e il peso corporeo non rappresentano una controindicazione assoluta alla terapia cellulare.

Ghorashian et al. Lancet Haematol 2022.

Terapie Cellulari: Il Ruolo delle CAR-T (Tisagenlecleucel)

Recupero nelle forme refrattarie e bridge-to-transplant



Evidenze nei Lattanti (Dati Ghorashian et al., 2022)

Le CAR-T anti-CD19 (es. Tisagenlecleucel) sono un'opzione fondamentale per la LLA KMT2A-r refrattaria o in ricaduta.

- **Efficacia:** Tassi di remissione comparabili ai bambini più grandi.
- **Limite Biologico:** Limitata persistenza a lungo termine delle cellule CAR-T nel lattante. Causa una perdita precoce dell'aplasia B-cellulare, esponendo ad alto rischio di recidiva CD19+.

Impiego Clinico Attuale (Algoritmi)

Utilizzate prevalentemente come ponte al trapianto (Bridge-to-HSCT) nei pazienti ad alto rischio che non raggiungono la negatività MRD (<0.01%) post-blinatumomab.

- **Criticità Logistica:** Tempi di produzione (vein-to-vein time) spesso incompatibili con la cinetica fulminante della LLA del lattante.

CAR-T Tisagenlecleucel: risultati clinici (coorte infant)

OS a 12 mesi = 84%

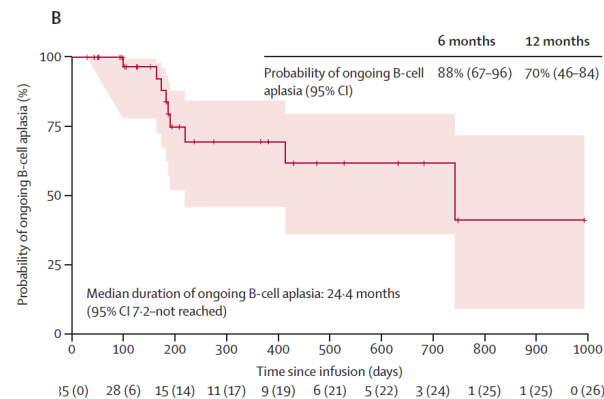
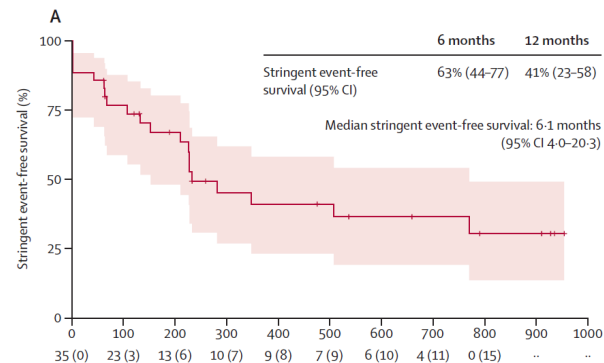
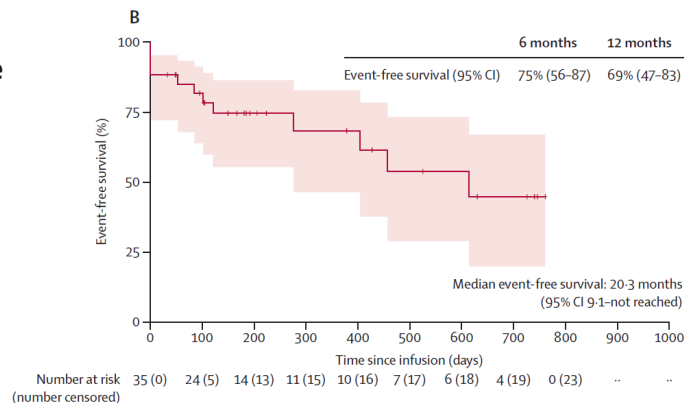
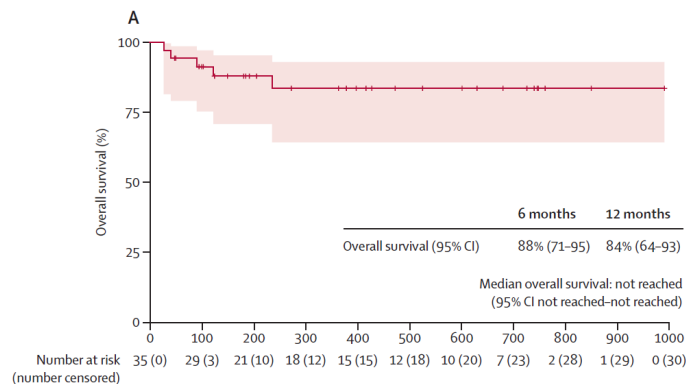
EFS a 12 mesi = 69%

Contesto della coorte:

- Pazienti pesantemente pre-trattati: 82% post-protocollo Interfant-06, 66% in ricaduta TCSE allogenico (SCT).

Stringent EFS (sEFS):

- Include tutti gli elementi clinicamente rilevanti (positivizzazione MRD, perdita B-cell aplasia, inizio altra terapia).
- EFS a 12 mesi 69% vs sEFS 41% → necessità di ulteriori interventi terapeutici (TCSE).



Il problema dell'antigen escape e del lineage switch

Fase 1 – Binding

- La cellula CAR-T si lega al recettore CD19 del blasto linfoide. Clearance iniziale profonda.

Fase 2 – Pressione Selettiva

- Le CAR-T eradicano i cloni CD19+.
- I cloni KMT2A+ sopravvissuti iniziano la riprogrammazione mieloide.

Fase 3 – Immune Escape

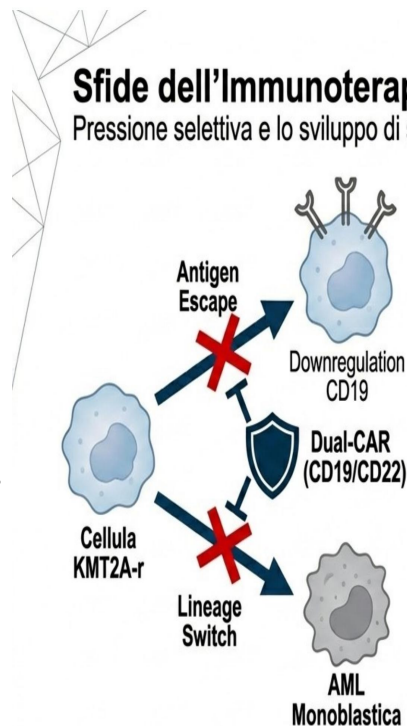
- Il blasto perde l'espressione di CD19 (CD19-negativo).
- Il blasto muta verso un fenotipo mieloide.

Il lineage switch come una strategia di evoluzione adattativa sotto la pressione selettiva dell'immunoterapia.

Ghorashian et al. Lancet Haematol 2022; Maude et al. NEJM 2018.

Sfide dell'Immunoterapia: Antigen Escape e Lineage Switch

Pressione selettiva e lo sviluppo di strategie Dual Targeting CD19/CD22



- La Vulnerabilità KMT2A-r:**
- L'estrema plasticità del clone leucemico KMT2A-r lo rende incline a sfuggire all'immunoterapia mirata al singolo antigene sotto forte pressione selettiva (Blinatumomab o CAR-T CD19).
- Meccanismi di Fuga:**
- Lineage Switch:** La malattia può silenziare l'espressione linfoide e virare verso un fenotipo francamente mieloide, perdendo completamente il target CD19.
- Antigen Escape:** La downregulation isolata del CD19 senza cambio di linea è una frequente causa di fallimento delle CAR-T.
- Nuove Frontiere:**
- Soluzione:** Sviluppo e impiego di CAR-T Dual Targeting (CD19/CD22) per chiudere simultaneamente le vie di fuga fenotipiche e migliorare la durata della remissione senza necessità di consolidamento immediato.

Rif: Bartram J et al., Blood 2024; 145(1):35-46

Farmaci molecolari: inibitori della menina (Revumenib)

Studio AUGMENT-101 nelle leucemie KMT2A-r ORR = 63.2%

Issa GC, et al. Nature 2024 (AUGMENT-101).

Meccanismo d'azione

- Revumenib blocca l'interazione KMT2A-Menina, interrompendo il complesso epigenetico di trascrizione oncogenico.

Importanza

- Terapia a bersaglio puramente molecolare, insensibile alle mutazioni di superficie (bypass dell'antigen escape CD19/CD22).
- Prospettiva di rapida integrazione in combinazione con l'immunoterapia per bloccare molteplici pathway leucemici.

A Study of Revumenib in Combination With Chemotherapy for Patients Diagnosed With Relapsed or Refractory Leukemia

ClinicalTrials.gov ID [NCT05761171](#)

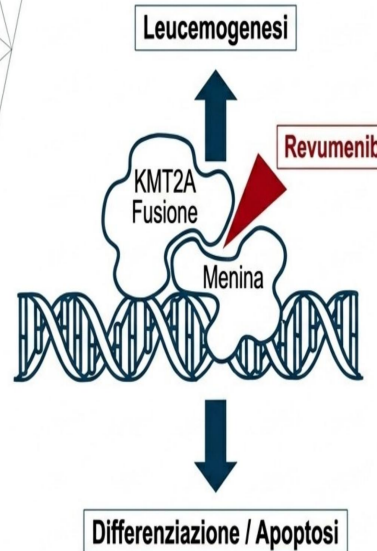
Sponsor [Children's Oncology Group](#)

Information provided by [Children's Oncology Group \(Responsible Party\)](#)

Last Update Posted [2026-04-21](#)

Terapie Target a Bersaglio Molecolare: Inibitori della Menina

Colpire il cuore epigenetico del complesso KMT2A



- **Razionale Biologico:**
 - La proteina di fusione KMT2A richiede l'interazione obbligata con la proteina scaffold Menina per reclutare i complessi trascrizionali sui geni target (es. HOXA9, MEIS1) che guidano e mantengono la leucemogenesi.
- **Il Ruolo di Revumenib:**
 - Piccola molecola orale che disgrega fisicamente l'interazione proteica KMT2A-Menina. Spegne i programmi di staminalità leucemica, inducendo rapida differenziazione cellulare o apoptosi.
- **Potenziale Clinico Futuro:**
 - Altamente specifico per la biologia intrinseca KMT2A-r. Non dipende dall'espressione di antigeni di superficie (totalmente immune-escape proof). Promette di diventare il backbone chemio-free del futuro, possibilmente in combinazione sinergica con l'immunoterapia.

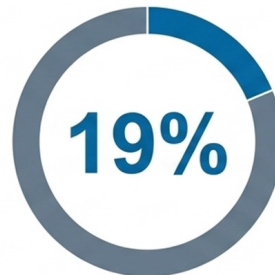
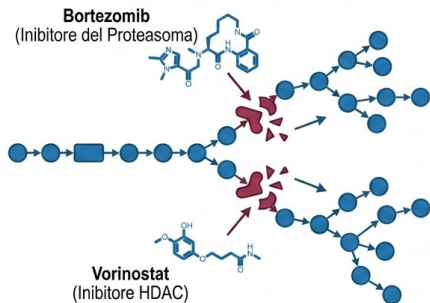
Rif: Kamens JL et al., Nat Commun 2023 | Kotecha RS, Hematology 2022

Bortezomib and vorinostat in combination with mitoxantrone, dexamethasone, and pegasparginase during induction and reinduction for infants with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre single-arm phase 1/2 study

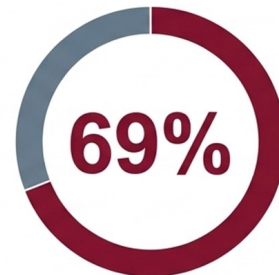
Tanja A Gruber, Sima Jeha, Rebecca J Deyell, Victor Lewis, Bill H Chang, Eric J Lowe, Jamie Frediani, Catherine Vezina, Bruno Michon, Michael Richards, Erin H Breese, Thai-Hoa Tran, Norman Lacayo, Christine Bolen, Sunil Desai, Jennifer L Pauley, Minxuan Huang, Emily Ashcraft, Cheng Cheng, Kirk R Schultz, Linda Stork, Krysta Schlis, Van T Huynh, Nathan Gossai, Yoav H Messinger, Henrique Bittencourt, Terzah M Horton, Uma Athale, Duncan Stearns, Deborah Schiff, Paul S Gaynon

Lancet Haematol 2026; 13: e144–56

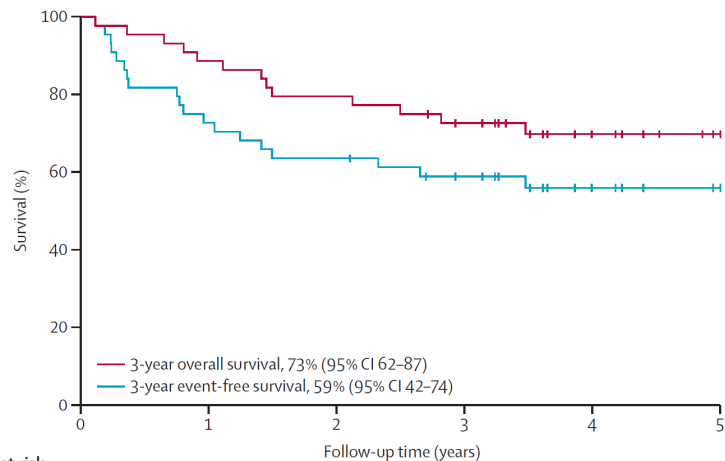
Razionale	Superare i meccanismi intrinseci di chemioresistenza delle cellule KMT2A-r
Intervento	Bortezomib + Vorinostat integrati nella polichemioterapia di induzione.
Sicurezza	Nessuna DLT inaccettabile; profilo di sicurezza comparabile allo standard a 4 farmaci.



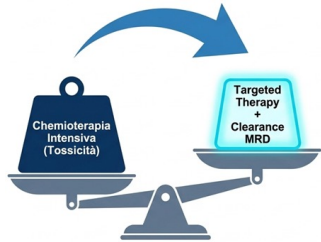
Storico (Interfant-06)
Solo il 19% dei pazienti KMT2A-r raggiunge MRD negativa a fine induzione.



Studio TINI
Il 69% (20/29) raggiunge MRD 10^{-4} post-induzione.



Number at risk (censored)	0	1	2	3	4	5
Overall survival	44 (0)	39 (0)	35 (0)	30 (2)	20 (9)	14 (6)
Event-free survival	44 (0)	32 (0)	28 (0)	23 (3)	14 (8)	10 (5)



Prospettive future e *hot questions*

Immunoterapia vs. chemioterapia

- Superamento dei limiti biologici della tossicità da chemioterapia convenzionale

L'immunoterapia

- Il blinatumomab in prima linea può indurre risposte MRD profonde, modificando radicalmente le curve di EFS e DFS.

TCSE allogeneo

- Rimane essenziale per i pazienti High Risk, ma necessita di un regime di condizionamento farmacologico ottimizzato (e mantenimento immunoterapico post-trapianto?).

Aree di miglioramento

- Ridurre la tossicità (VOD), prevenire il lineage switch integrando nuovi bersagli epigenetici (revumenib)

Il TCSE è sempre necessario?

- Possiamo evitare il trapianto allogenico nei pazienti che mantengono una MRD-negatività profonda e prolungata post-immunoterapia?

Il timing ottimale di blinatumomab?

- Qual è il momento esatto e la posologia migliore per il blinatumomab post-SCT (Protocollo FORUM 2) in un midollo in attiva rigenerazione?

Monitoraggio del lineage switch?

- Come standardizzare la sorveglianza fenotipica sotto la pressione sistemica e continua del target anti-CD19?

Terapie combinate

- Quale sarà il ruolo degli inibitori della menina nella fase pre-trapianto per ottenere un debulking efficace senza incorrere nella tossicità chemio-relata?