

Malattia refrattaria e/o TP53 prima del trapianto allogenico

Corso di Formazione **GITMO**

Trapianto e terapie cellulari: cellule, donatori e condizionamenti

Udine, 8-9 Ottobre 2026

Aula Polifunzionale Ospedale di Udine

Malattia refrattaria e/o TP53 prima del trapianto allogenico

Come preparare il paziente ad altissimo rischio: disease control, timing e strategie peri-trapianto

Prof.ssa Simona Sica
Ematologia UCSC
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Disclosures of SIMONA SICA

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
ALEXION					X	X	
AMGEN					X		
NOVARTIS					X	X	
ROCHE						X	
SOBI					X	X	
KITE GILEAD							
BMS					X	X	
ASTELLAS							

Perché è una relazione difficile

clinical question

Il problema non è solo “fare o non fare il trapianto”

Malattia refrattaria

Non tutte le refrattarietà sono biologicamente equivalenti

TP53 alterato

Spesso è un indicatore di instabilità genomica e chemioresistenza

Trapianto

È una piattaforma immunologica, non una terapia “salvifica” autonoma

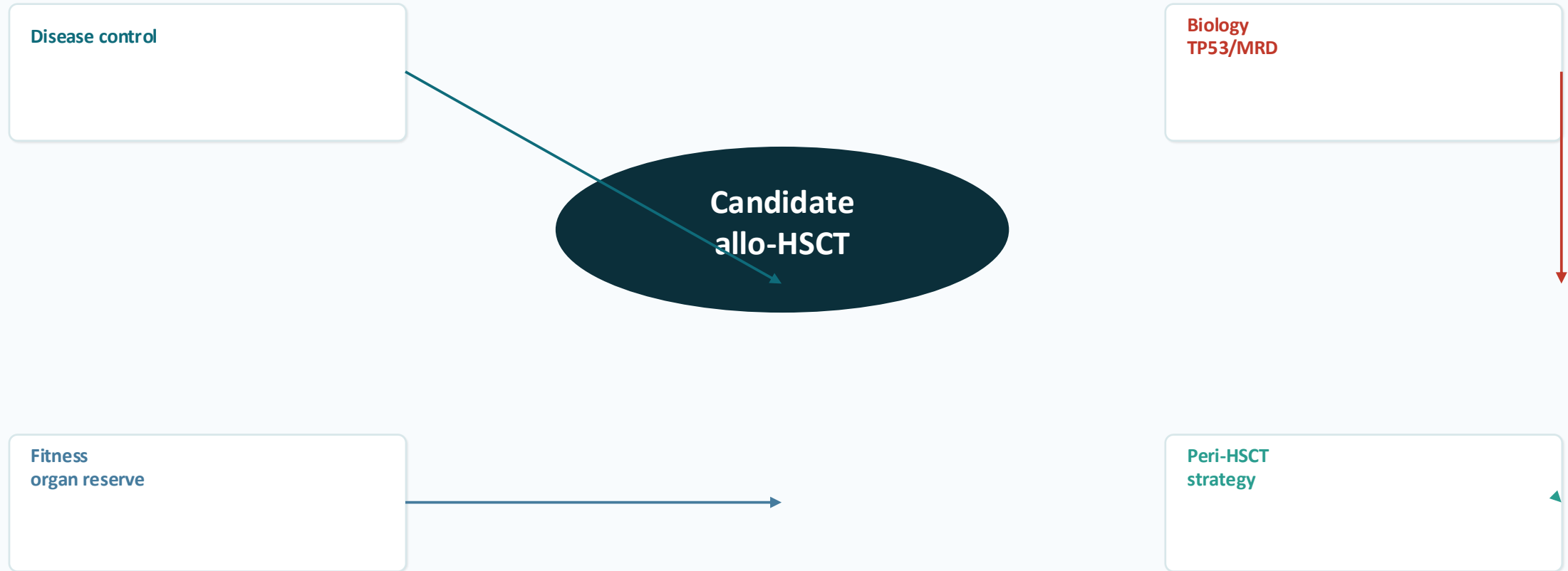
Post-HSCT

Il rischio di ricaduta richiede strategie precoci e pianificate

Messaggio guida: il trapianto deve essere preparato prima, personalizzato durante e sostenuto dopo.

La domanda corretta: “come arrivare al trapianto?”

framework



La preparazione è un equilibrio tra biologia della malattia, tempo disponibile e rischio trapiantologico.

Definizioni operative: prima di decidere, chiarire il rischio

definitions

Scenario	Perché conta
Refrattaria primaria	Mancata CR/CRi dopo terapia di induzione appropriata
Recidiva precoce	Ricaduta rapida dopo CR: spesso indice di chemioresistenza biologica
MRD positiva	Malattia residua misurabile: rischio di ricaduta post-HSCT
TP53 alterato	VAF, allelic state, cariotipo complesso e co-mutazioni ne modulano il significato

non tutte le “malattie refrattarie” hanno la stessa probabilità di beneficio dal trapianto.

GANDALF-01: cosa insegna la malattia attiva al trapianto

GITMO prospective trial

Messaggio chiave: intensificare il condizionamento non basta se non esiste una strategia di relapse prevention.

Disegno

- Studio prospettico GITMO
- Leucemie acute R/R o attive
- Donatori alternativi
- Condizionamento MAC omogeneo: thiotepa–busulfan–fludarabina

Popolazione

101 pazienti arruolati
90 con donatore identificato
87 sottoposti ad allo-HSCT
endpoint primario: OS a 2 anni

Risultati

OS a 2 anni: 22% nei trapiantati
PFS a 2 anni: 17%
Relapse: 49%
NRM: 33%
GVHD acuta II–IV: 23 pazienti

nel paziente con malattia attiva, il trapianto deve includere fin dall’inizio un piano pre-emptive/post-HSCT.

TP53 nel rischio ELN: non un semplice “marker”

ELN 2022: TP53 mutato = adverse risk

Spesso associato a cariotipo complesso/monosomico
Elevata probabilità di refrattarietà primaria
Clearance molecolare meno frequente
Rischio di recidiva precoce anche dopo allo-HSCT

Il punto clinico

TP53 identifica una malattia con resistenza intrinseca al danno genotossico, instabilità genomica e alta probabilità di recidiva precoce.

La stratificazione genetica va integrata con MRD e risposta alla terapia.

TP53 non è un'entità unica: allelic state, VAF, co-mutazioni

precision

Monoallelico / low VAF

spesso più eterogeneo
valutare contesto clonale

Multi-hit / high VAF

instabilità genomica
cariotipo complesso
rischio molto elevato

Co-mutazioni

possono orientare terapia
e rischio post-HSCT

Domanda pratica prima del trapianto

È un clone dominante o subclone?
È stata ottenuta clearance molecolare?
Il cariotipo è complesso/monosomico?
Esistono target actionable?

La mutazione TP53 va interpretata come architettura clonale, non solo come “presente/assente”.

TP53 monoallelico vs biallelico/multi-hit: prognosi non equivalente

Lo stato allelico è particolarmente informativo nelle MDS; nell'AML avanzata il contesto biologico può attenuarne la discriminazione.

Monoallelico / single-hit

Una sola alterazione TP53, senza evidenza di perdita del secondo allele.

Nelle MDS può avere outcome vicino a TP53 wild-type, soprattutto senza cariotipo complesso e con VAF bassa.

È un gruppo eterogeneo: VAF, co-mutazioni e architettura clonale restano decisivi.

Biallelico / multi-hit

Due mutazioni oppure mutazione associata a delezione 17p, LOH o cnLOH.

Fortemente associato a cariotipo complesso, instabilità genomica e resistenza terapeutica.

Nelle MDS identifica un fenotipo uniformemente ad altissimo rischio.

Cosa cambia prima dell'HSCT?

Non usare "TP53 positivo" come categoria unica.

Definire stato allelico, VAF, cariotipo complesso, burden e clearance pre-HSCT.

Dati post-HSCT 2026: multi-hit associato a maggior rischio di ricaduta e mortalità rispetto a single-hit.

il rischio non è determinato dalla sola mutazione, ma dalla configurazione TP53 + cariotipo + burden di malattia.

Refrattario ≠ sempre uguale

clinical phenotypes

Chemiorefrattario ma stabile

tempo per bridge e donor work-up

Progressione rapida

rischio di non arrivare al trapianto

MRD+ in CR morfologica

candidato a strategia pre-emptive/post-HSCT

Con infezione/organ damage

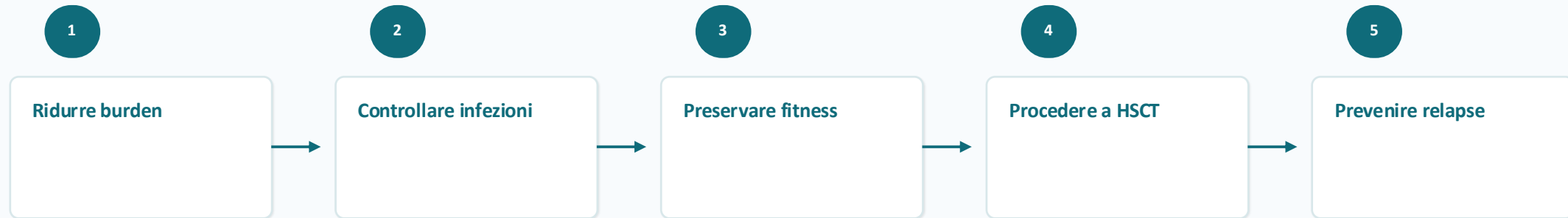
prima stabilizzare, poi decidere

L'obiettivo non è “normalizzare” il paziente, ma arrivare al trapianto con un rischio accettabile e una strategia post -HSCT già definita.

Obiettivo prima del trapianto: CR, MLFS o disease control?

pre-HSCT goal

La profondità della risposta conta, ma il tempo conta altrettanto.



Da evitare

“Chasing CR” fino a compromettere fitness e finestra trapiantologica.

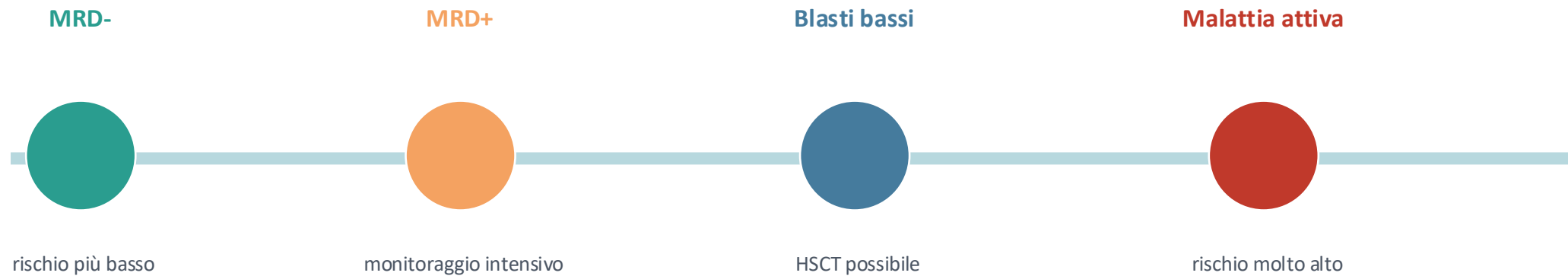
Da privilegiare

Disease control sufficiente + piano post-HSCT aggressivo e precoce.

Burden di malattia pre-HSCT: il “numero” che guida il rischio

disease burden

Più alto il burden, maggiore la probabilità che la recidiva preceda un GVL efficace.



Udine, 8-9 Ottobre 2026

References: Versluis Hematology ASH 2022; Poonsombudiert EJHaem 2024

Corso di Formazione GITMO Trapianto e terapie cellulari: cellule donatori e condizionamenti

Aula Polifunzionale Ospedale di Udine

Malattia refrattaria e/o TP53 prima del trapianto allogenico

MRD e clearance di TP53: quanto ci aiutano?

MRD

MRD citofluorimetrica

utile per definire burden residuo e rischio post-HSCT, ma non intercetta sempre il clone TP53.

NGS / TP53 VAF

consente di seguire la dinamica clonale; soglie e tecniche non sempre standardizzate.

Dopo HSCT

monitoraggio ravvicinato può guidare taper immunosoppressione, mantenimento o DLI.

la remissione morfologica senza informazione molecolare è insufficiente nel paziente TP53-mutato.

Udine, 8-9 Ottobre 2026

Chemioterapia intensiva: quando ha ancora senso?

Non è abolita, ma deve essere selettiva.

Può avere senso	Da evitare
Paziente fit con tempo breve al trapianto	TP53 multi-hit/complesso con bassa probabilità di risposta
Co-mutazioni target trattabili dopo debulking	Infezioni non controllate o organ damage
Obiettivo: cytoreduction rapida	Multipli fallimenti con tossicità cumulativa

Messaggio

La terapia più “intensa” non è necessariamente la terapia più utile se compromette l’accesso al trapianto.

References: ELN 2022; ASH Education 2022

Se esiste un target: usarlo per guadagnare tempo biologico

actionable mutations

FLT3

inibitore FLT3
± chemo/HMA/VEN

IDH1/2

ivosidenib/enasidenib
± combinazioni

NPM1/MRD

monitoraggio molecolare
pre/post-HSCT

No target

trial clinico
strategia immunologica

Nel paziente TP53, il target co-mutazionale può essere un ponte al trapianto, non necessariamente la soluzione del rischio TP53.

HMA + venetoclax: bridge realistico o falsa sicurezza?

pre-HSCT treatment

Buona attività citoreducente in pazienti non fit
Può consentire transizione a HSCT
Attenzione a citopenie e infezioni
TP53 resta associato a remissioni meno durature

Quando lo uso come bridge

- per ottenere disease control
- se il paziente non è candidato a intensiva
- se il timing del donatore è vicino
- con programma post-HSCT già definito

Attenzione: la risposta morfologica non elimina automaticamente il rischio biologico di TP53.

Condizionamento pre-HSCT: cosa dicono i dati aggiornati?

conditioning | TP53/refrattarietà

Messaggio chiave: intensificare il condizionamento può aiutare pazienti selezionati, ma non compensa da solo TP53-MRD persistente o malattia attiva.

MAC vs RIC

- Nessun chiaro vantaggio universale di MAC su RIC nei pazienti TP53-mutati.
- Il rischio è dominato da MRD/VAF e burden pre-HSCT.
- TP53 VAF pre-HCT >0,1%: relapse risk marcatamente più alto.

Regimi “modulati”

- Decitabina incorporata nel conditioning: segnale di riduzione della CIR nei pazienti con TP53 VAF >0,1%.
- 2y CIR: 23,8% vs 63,4%; trend EFS: 58,9% vs 32,5%.
- Dato promettente, non ancora standard.

Melphalan / Treosulfan

- Melphalan-based conditioning associato a migliore RFS in una coorte TP53-mutata.
- Fludarabina/treosulfan: 3y OS 58%, LFS 46% nel report 2026.
- Ipotesi: beneficio in pazienti con low blasts e migliore disease control.

scegliere il conditioning significa integrare fitness, burden, TP53-MRD e strategia post-HSCT; non semplicemente “fare più intensità”.

Se esiste un target: usarlo per guadagnare tempo biologico

actionable mutations

FLT3

inibitore FLT3
± chemo/HMA/VEN

IDH1/2

ivosidenib/enasidenib
± combinazioni

NPM1/MRD

monitoraggio molecolare
pre/post-HSCT

No target

trial clinico
strategia immunologica

Nel paziente TP53, il target co-mutazionale può essere un ponte al trapianto, non necessariamente la soluzione del rischio TP53.

Trapianto in TP53: beneficio possibile, rischio elevatissimo

outcomes

Referral center 2024

HSCT: OS mediana 15,9 mesi
Non-HSCT: OS mediana 5,7 mesi
NRM 12 mesi: 22% vs 44%

Meta-analisi MDS 2024

OS 3 anni pooled: 21%
Relapse rate: 58,9%
PFS 4 anni: 34,8%

Co-mutazioni 2026

3-y OS: 47,2%
3-y PFS: 39,7%
CIR: 37,3%

Il trapianto può offrire sopravvivenza a lungo termine in un sottogruppo, ma la recidiva resta il principale ostacolo.

Allo-HSCT in TP53: because we can or because we should?

controversy

Risposta breve: sì, ma non come procedura isolata.

Perché “sì”

- unica opzione potenzialmente curativa
- alcuni pazienti hanno sopravvivenza prolungata
- possibilità di GVL e interventi post-HSCT

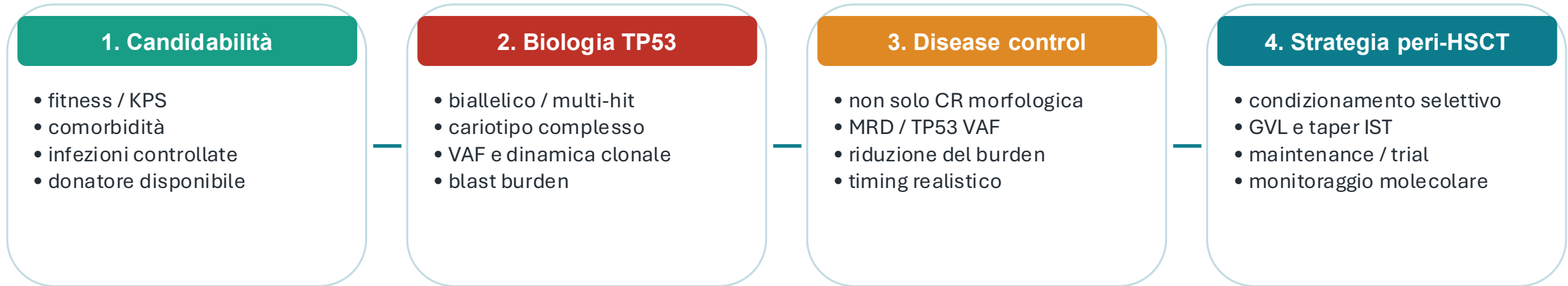
Perché “con cautela”

- alto rischio di recidiva precoce
- NRM non trascurabile
- assenza di standard per mantenimento efficace

La domanda non è “trapiantare?”, ma “con quale strategia peri-trapianto?”.

TP53 myeloid neoplasms: cosa aggiunge la review Lancet Haematology?

Il trapianto resta l'unica opzione potenzialmente curativa, ma non può essere considerato una procedura “stand-alone”.



La domanda clinica non è più “fare o non fare il trapianto”, ma “come costruire una strategia pre- e post-trapianto contro il rischio di ricaduta”.

Messaggio degli autori: l'interazione tra stato allelico TP53, citogenetica e blast burden definisce il rischio biologico; sdo una piccola quota monoallelica senza blast increase o cariotipo complesso sembra comportarsi diversamente.

Condizionamento: intensificare basta?

conditioning

MAC	RIC
Maggior potenza citotossica	Migliore tollerabilità in pazienti fragili
Tossicità più elevata	Rischio di recidiva non necessariamente inferiore
Non supera da solo la biologia TP53	Richiede forte strategia post-HSCT

L'intensità del condizionamento può ridurre burden residuo, ma raramente compensa da sola la resistenza biologica di TP53.

References: ASH Education 2022; EBMT analyses cited therein

Donatore e piattaforma: scegliere anche per il post-trapianto

donor/platform

MSD/MUD

standard se disponibile
rapido accesso a DLI

MMUD/aplo

maggior complessità immunologica
GVHD prophylaxis decisiva

Cord blood

GVL potenziale
meno flessibilità per DLI

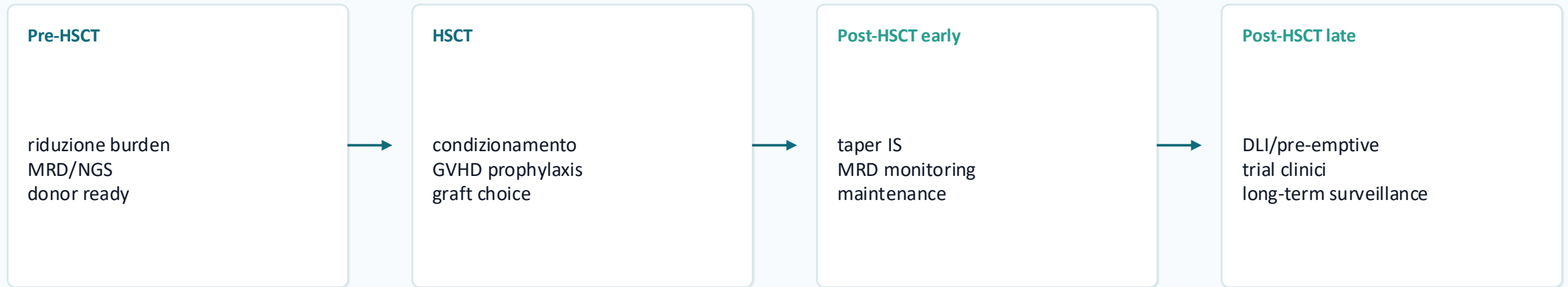
Donor availability

il tempo può essere determinante
nel refrattario

Nella malattia ad alto rischio, la scelta del donatore deve anticipare la strategia di relapse prevention.

La prevenzione della ricaduta inizia prima del trapianto

strategy



Non aspettare la ricidiva per decidere il mantenimento.

Saraceni et al. 2026: real-life GITMO sulla prevenzione della ricaduta post-HSCT

real-world evidence

Messaggio chiave: nel paziente refrattario/TP53, il trapianto deve essere pensato come piattaforma per prevenzione e intervento precoce della ricaduta, non come procedura isolata.

Contesto clinico

La ricaduta AML resta la principale causa di fallimento dopo allo-HSCT

Pazienti high-risk o con ricaduta overt: gestione ancora difficile

Mancanza di consensus uniformi → pratica clinica eterogenea

Cosa fotografa il survey

Studio nazionale GITMO: approcci real-world dei Centri italiani

Strategie: maintenance, pre-emptive e salvage

Scelte stratificate anche per rischio molecolare/FLT3 status

Implicazione pratica

Definire prima del trapianto il piano post-HSCT

MRD/chimerismo come trigger di intervento precoce

TP53/refrattarietà: sorveglianza stretta e strategia personalizzata

Pre-HSCT plan



Allo-HSCT



MRD / chimerismo



Maintenance / pre-emptive



Salvage

la “relapse prevention” deve essere scritta nel piano trapiantologico prima del Conditioning.

Maintenance post-HSCT: opzioni, limiti, domande aperte

maintenance

Strategia	Razionale	Limiti
HMA	immunomodulazione + controllo residuo	dati eterogenei, citopenie
Venetoclax-based	attività anti-leucemica, combinabile	mielosoppressione/infezioni
Targeted therapy	FLT3/IDH se mutati	non risolve TP53
DLI/taper IS	potenziare GVL	GVHD, timing, burden

Nel paziente TP53, maintenance non è un optional: è parte del disegno trapiantologico.

References: JCO 2022; Blood Adv 2025; EBMT Handbook 2024

Revumenib Maintenance in KMT2A-rearranged AML

Revu post-allo (N=21; adults, n=11; KMT2A-r, n=16)

Most common AE: Thrombocytopenia -> dose mod/ dose discontinuation; No ↑ QTc noted

	N	1-yr OS (%)	2-yr OS (%)	1-year CIR (%)	Median F/U (mos)
Rev	21	89	89	11	18.2
Rev CR2+	17	93	93	13	33.3
Hist.	320	60	51	39	76
Hist. CR2+	124	45	33	46	92

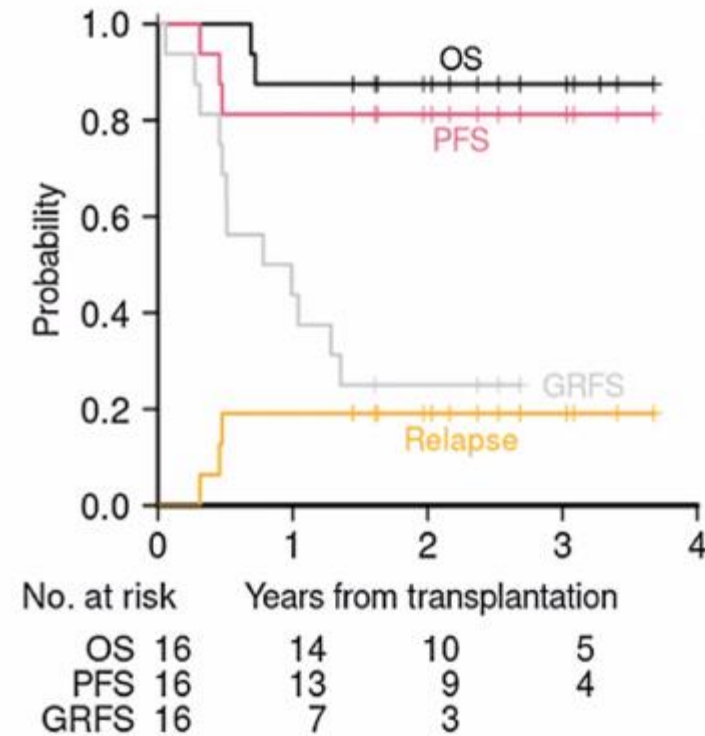


Recommended Options: Revumenib or HMA

mIDH1-AML: Targeted Rx with Ivo Maintenance

P1 Trial (N=18)

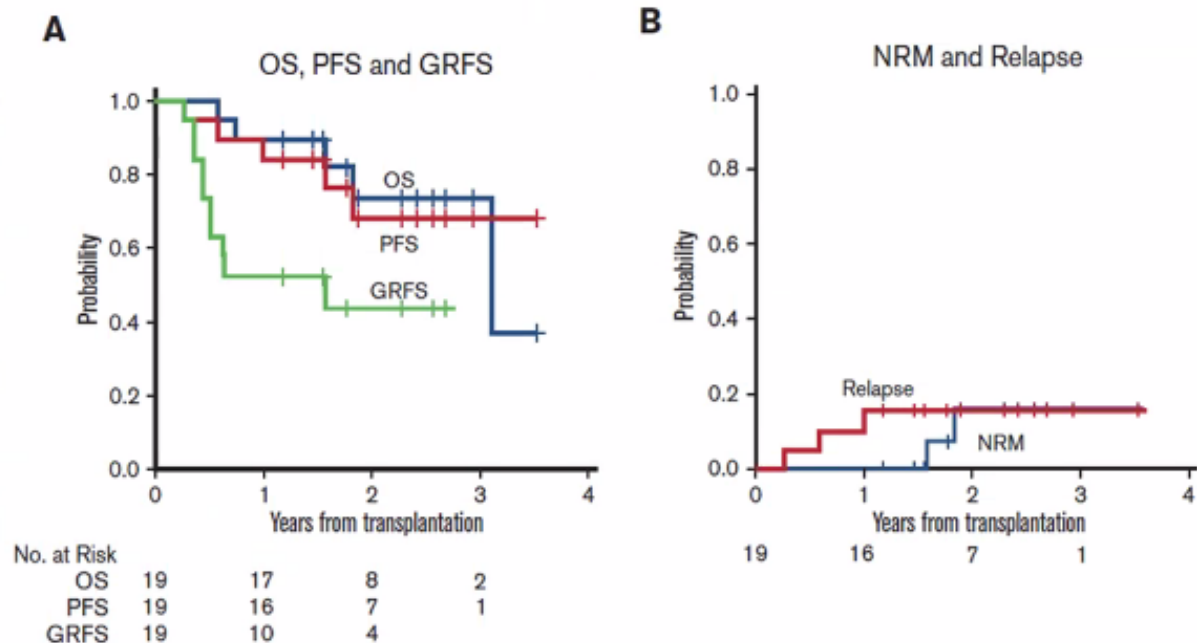
	Estimate (95% CI)
2-year OS	88% (59-97)
2-year PFS	81% (52-94)
2-year GRFS	25% (8-47)
2-year CINRM	0% (NA)
2-year CIR	19% (4-41)
6 m cum inc of Gr II-IV aGVHD	6.3% (0.4-25)
6 m cum inc of Gr III-IV aGVHD	0% (NA)
2-yr cGVHD	63% (32-82)
2-yr mod/severe cGVHD	56% (28-77)



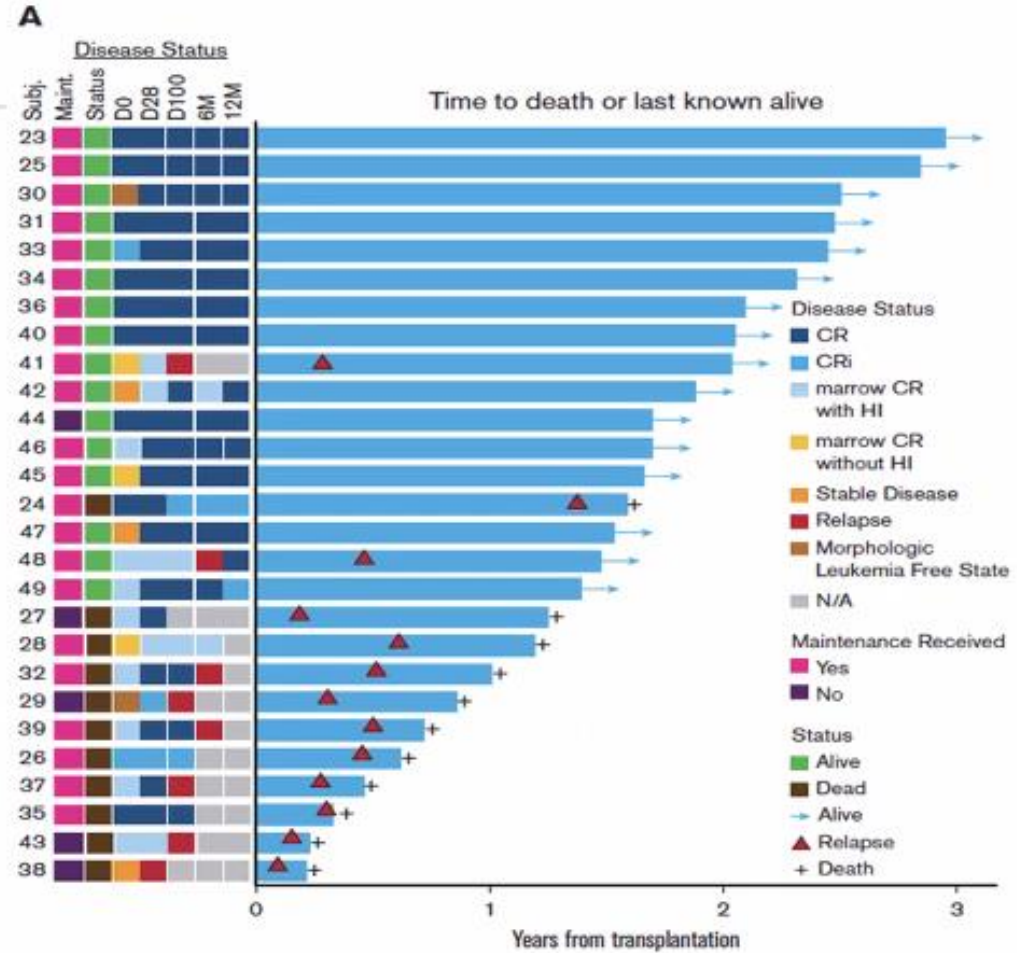
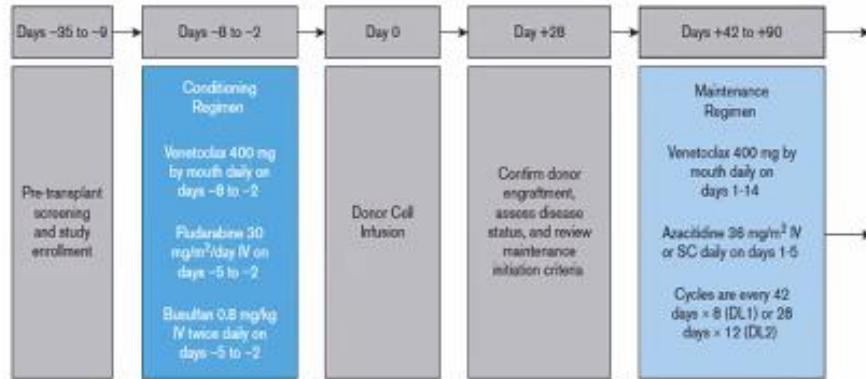
Enasidenib Maintenance for mIDH2 MDS-EB2/AML

P1 Trial of Ena Post-SCT (N=19)

	Estimate (95% CI)
2-y OS	74% (44-90)
2-y PFS	69% (39-86)
2-y GRFS	44% (20-66)
2-y NRM	16% (2.3-42)
2-y relapse	16% (3.7-36)
6 m Gr II aGVHD	16% (3.7-36)
1-y cGVHD	68% (41-85)
1-y mod/severe cGVHC	42% (20-63)

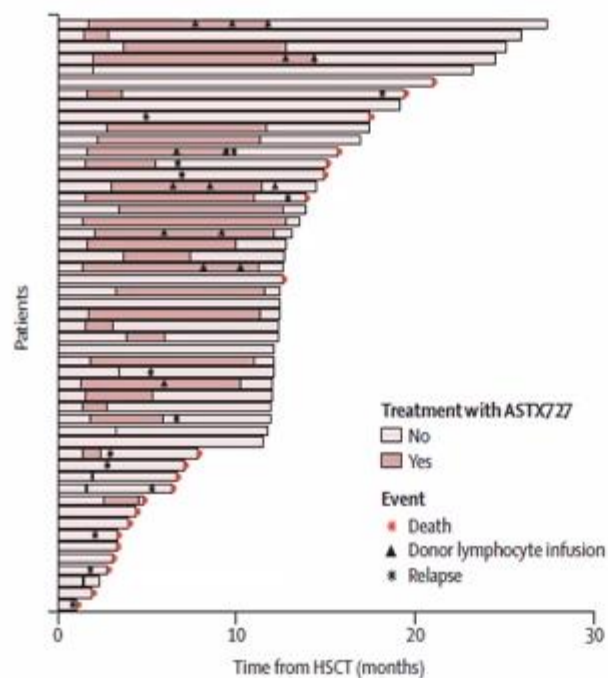


HMA-Ven Maintenance Feasible but Complex

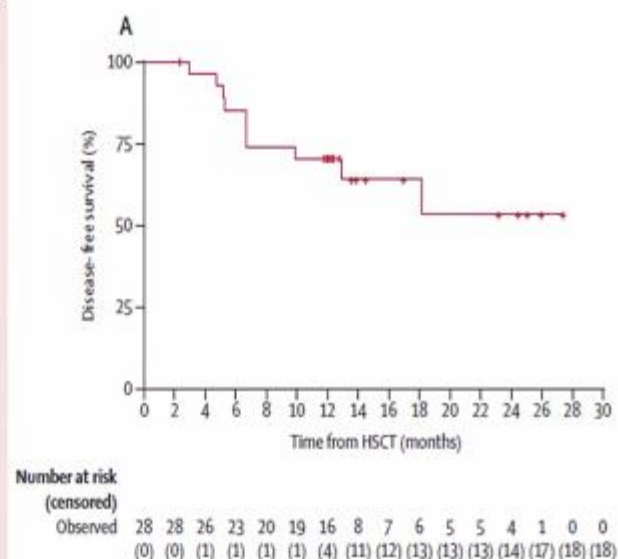


Convenience of Oral Dec-C Maintenance

P2 single arm Trial : up to 3 days of Dec-C q4-6weeks (N=28)



	Grade 1-2*	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematological disorders	4 (12%)	13 (38%)	11 (32%)	1 (3%)
Anaemia	2 (6%)	4 (12%)	0	0
Pancytopenia	0	1 (3%)	0	0
Lymphopenia	0	1 (3%)	0	0
Neutropenia	2 (6%)	12 (35%)	9 (26%)	0
Thrombocytopenia	5 (15%)	5 (15%)	2 (6%)	1 (3%)
Thrombotic microangiopathy	1 (3%)	1 (3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	8 (24%)	3 (9%)	0	0
Acute rectocolitis	1 (3%)	0	0	0
Diarrhoea	1 (3%)	0	0	0
Digestive heaviness	1 (3%)	0	0	0
Dysgeusia	1 (3%)	0	0	0
Digestive GVHD	0	3 (9%)	0	0
Haemorrhoids	1 (3%)	0	0	0
Nausea	6 (18%)	0	0	0



Eprenetapopt + azacitidina: dati incoraggianti, non definitivi

TP53-directed

Studio fase II post-HCT

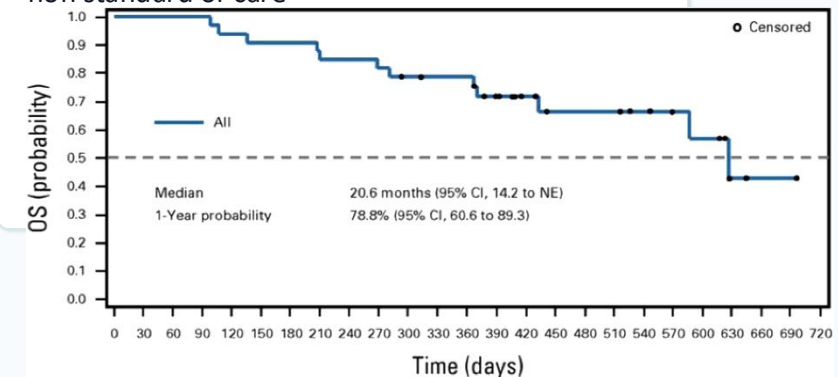
33 pazienti trattati
AML/MDS TP53-mutati
maintenance fino a 12 cicli
profilo di sicurezza accettabile

Risultati

mRFS 12,5 mesi
1-y RFS 59,9%
mOS 20,6 mesi
1-y OS 78,8%

Limiti

fase II single-arm
numeri piccoli
necessità di randomizzazione
non standard of care



Messaggio: promettente come proof-of-concept di maintenance TP53-directed, ma non risolve il problema delle evidenze definitive.

“The likelihood of eprenetapopt moving forward in the posttransplant setting is slim based on the negative phase 3 results”

Magrolimab: aspettative alte, realtà complessa

Il fallimento degli studi di fase III è un messaggio importante per la pratica clinica.

Perché era interessante

target CD47/SIRPα
razionale immunologico
segnali iniziali in TP53 AML/MDS

Cosa è successo

ENHANCE-2 interrotto per futility
nessun beneficio OS vs standard
problemi di safety/futility in programmi AML/MDS

Lesson learned: nel TP53-mutato, i segnali di fase precoce devono essere validati prima di cambiare lo standard.

Nuovi farmaci nelle neoplasie mieloidi TP53-mutated

therapeutic
landscape

non esiste ancora un “single-agent solution”; serve una strategia integrata pre- e post-trapianto.

1. P53 reactivation

ripristinare la funzione

- APR-246/eprenetapopt: segnale biologico
- sviluppo complesso dopo fase III non conclusiva
- interesse come bridge/maintenance in studi selezionati

2. CD47 / macrophage checkpoint

immune clearance

- magrolimab: razionale forte, segnali iniziali
- fase III negative: nessun beneficio OS
- lezione: endpoint e biomarcatori più robusti

3. HMA + venetoclax

bridge realistico

- cyto-reduction e transizione al trapianto
- risposte spesso non durature nel multi-hit T
- nessun chiaro vantaggio post-HSCT da solo

4. Strategie post-HSCT

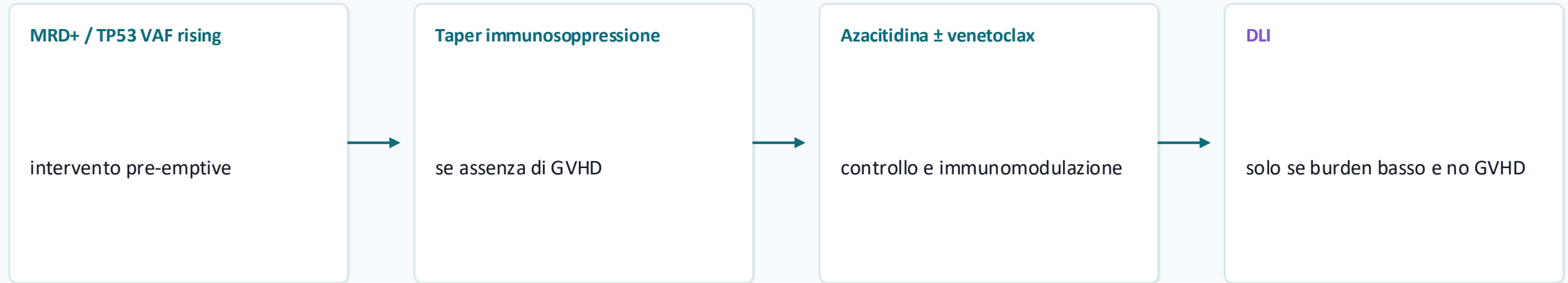
prevenire la ricaduta

- maintenance con HMA ± venetoclax in t
- eprenetapopt + azacitidina: dati non de
- MRD/TP53 VAF per intervento precoce

Clinical implication: nel TP53 multi-hit il farmaco non sostituisce il trapianto; deve aumentare la probabilità di arrivare al trapianto con burden basso e costruire una strategia anti-ricaduta.

Attenzione: la maggior parte dei dati deriva da studi precoci, sottogruppi TP53 o programmi interrotti; la priorità resta arruolare in trial clinici con endpoint transplant-specific.

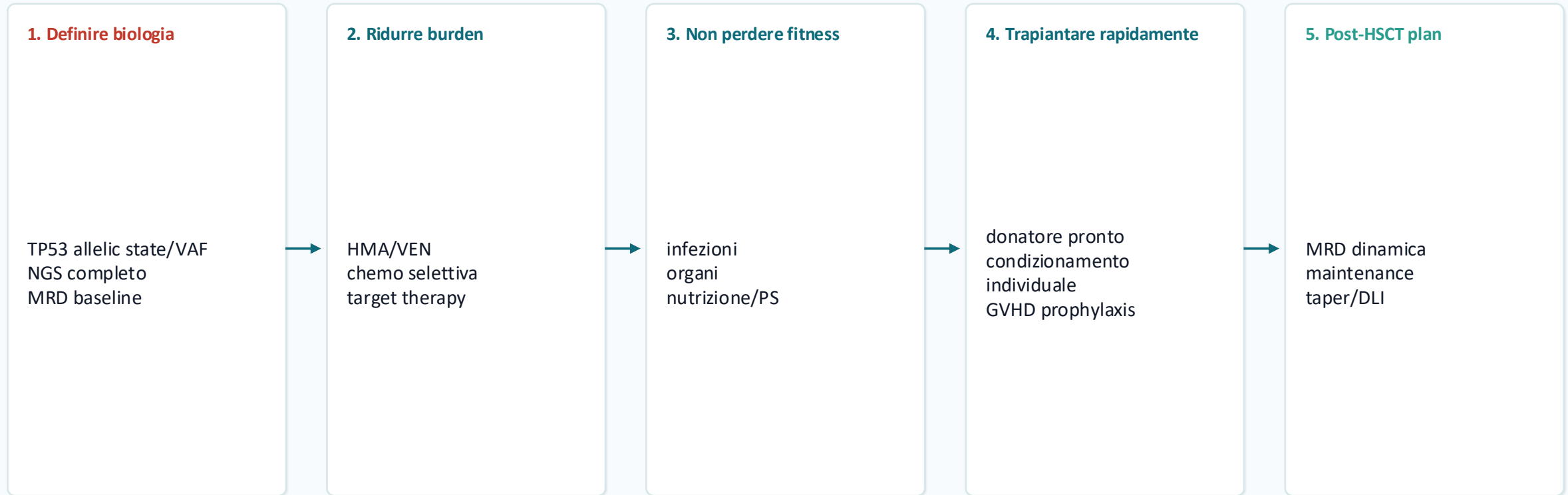
Immunomodulazione post-HSCT: taper, DLI, azacitidina



DLI nella recidiva ematologica ad alto burden raramente basta: serve prima controllo di malattia.

Algoritmo pratico: come preparo il paziente

clinical algorithm



La preparazione al trapianto è un processo continuo, non un momento decisionale isolato.

Domande ancora aperte

unanswered questions

- ? Quale soglia di TP53 VAF è realmente accettabile prima del trapianto?
- ? È meglio ridurre burden o procedere rapidamente con malattia controllata?
- ? Quale maintenance post-HSCT è realmente efficace nel TP53-mutato?
- ? Come integrare MRD, NGS e chimerismo nelle decisioni pre-emptive?
- ? Quali pazienti non dovrebbero essere esposti a HSCT convenzionale?

Messaggio

Le evidenze stanno evolvendo più rapidamente delle linee guida.

Take-home messages

conclusion

- 1 TP53/refrattarietà richiedono realismo biologico, non nichilismo terapeutico.
- 2 L'obiettivo pre-HSCT è disease control + fitness, non sempre CR a ogni costo.
- 3 MRD e dinamica TP53 devono guidare timing e interventi post-trapianto.
- 4 Il trapianto è una piattaforma: maintenance, taper e DLI vanno pianificati prima.
- 5 La ricerca deve spostarsi da “chi trapiantare” a “come rendere il trapianto più efficace”.

Grazie

