



All'incontro del gruppo di studio sul **LEUCEMIE ACUTE E MIELODISPLASIE** tenutosi il **21 ottobre 2019** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. Maggiore della Carità Novara

A.O.U. S. Luigi Gonzaga Orbassano

A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

A.O. Mauriziano

ASL Città di Torino

ASL TO 4

IRCCS Candiolo

L'incontro ha avuto come argomento il ruolo del trapianto di midollo allogenico nelle leucemie acute refrattarie o recidivate dopo una prima linea di terapia;

Il ruolo del trapianto allogenico nelle sindromi mielodisplastiche.

Sono intervenuti come relatori la dr.ssa Luisa Giaccone che si è occupata del ruolo del trapianto di midollo nelle Leucemie acute mieloidi in prima linea di terapia e seconda linea e il dr Marco Cerrano che ha trattato il ruolo del trapianto nelle sindromi mielodisplastiche.

La dr.ssa Giaccone ha aperto la sua relazione sottolineando l'incremento che il trapianto allogenico ha avuto come terapia di prima e seconda linea nel trattamento delle leucemie acute negli ultimi 20 anni; ha ribadito come la patologia più trattata in ambito trapiantologico sia la leucemia mieloide acuta.

Per quanto riguarda le indicazioni al trapianto allogenico in terapia di prima linea, il trapianto è sicuramente un obiettivo per i pazienti definiti ad alto rischio sec ELN, leucemie mieloidi acute therapy related, leucemie acute secondarie a mielodisplasia. I pazienti a rischio intermedio secondo ELN si giovano del trapianto allogenico in prima linea quando il rischio di recidiva della malattia supera il rischio di tossicità del trapianto.

E' importante che tutti i pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta giudicati fit per trapianto allogenico vengano tipizzati alla diagnosi e che venga tipizzata anche la fratria disponibile.

Almeno il 30% dei pazienti a rischio intermedio e più del 50 % dei pazienti ad alto rischio recidivano post trapianto allogenico .La prognosi nelle recidive post trapianto peggiora sensibilmente quando avviene entro i primi 12 mesi dal condizionamento. E' quindi importante attuare delle strategie di mantenimento della remissione post trapianto

Tali strategie possono essere:

- riduzione veloce dell'immunosoppressione in assenza di graft nei pazienti giudicati ad alto rischio di recidiva
- aggiunta di terapia ipometilante di mantenimento con infusione di linfociti del donatore , strategia condotta da alcuni gruppi europei ma non attuabile se non in studi clinici controllati
- monitoraggio stretto della malattia minima residua con immunofenotipo se presente LAIP alla diagnosi oppure mediante biologia molecolare se presenti geni di fusione o mutazioni geniche in cui sia possibile eseguire PCR quantitativa

A tale proposito i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta FLT3 positiva hanno un' indicazione trapiantologica in prima linea. Numerosi studi stanno dimostrando il valore del mantenimento post trapianto di inibitori delle tirosin kinasi (midostaurina, sorefenib , gilteritinib) con un aumento della disease free survival e della sopravvivenza libera da malattia. Al momento nessuno degli inibitori disponibili ha l'indicazione come mantenimento post trapianto e l'utilizzo è limitato agli studi clinici..

Nelle recidive precoci (entro sei mesi dal trapianto) è stata sottolineata la importanza di una precoce riduzione della immunosoppressione quando possibile, e sono state indicate le misure precoci da intraprendere in tale situazione, generalmente costituite da infusione dei linfociti del donatore (DLI) associate a cicli di ipometilanti (azacitidina).

Per i pazienti giovani (<65 a a) e in buone condizioni generali, nelle recidive tardive può essere indicata una seconda reinduzione per l'ottenimento di una seconda RC e l'obiettivo di un secondo trapianto, possibilmente con cellule staminali ottenute da un donatore alternativo al precedente. Ovviamente la sopravvivenza sarà inferiore a quello ottenuto dopo un primo trapianto che mantenga la Remissione Completa nel tempo.

È stata affrontata altresì la problematica dei pazienti PIF (primary induction failure) che, nelle LAM, sono definite come persistenti dopo due cicli di induzione. I risultati attualmente più incoraggianti sono quelli ottenuti e pubblicati dal gruppo tedesco che prevede una terapia sequenziale con chemioterapia di salvataggio e successiva chemioterapia di condizionamento al trapianto dopo circa una settimana dal termine della terapia di salvataggio. Inoltre tale protocollo di terapia prevede delle infusioni profilattiche di linfociti del donatore associate a infusione di azacitidina dopo circa 60-90 giorni.

Il dr Marco Cerrano ha affrontato il ruolo del trapianto allogenico nelle sindromi mielodisplastiche.

Sono stati mostrati gli studi dimostranti la necessità del trapianto allogenico nelle mielodisplasie con eccesso di blasti precedute da chemioterapia se la percentuale di blasti è superiore al 10% . Rimane dibattuta quale sia la migliore terapia di debulking pre trapianto tra chemioterapia di induzione classica (3+7, FLAIG) o terapia ipometilante.



Sicuramente, in caso di presenza di donatore disponibile è auspicabile un ciclo di chemioterapia intensiva seguito da trapianto allogenico

Anche le anemia refrattarie con eccesso di blasti di tipo 1 nei giovani hanno indicazione assoluta ad una terapia eradicante come il trapianto allogenico, generalmente senza una indicazione a chemioterapia di debulking pre trapianto, soprattutto se fallimento di terapia con ipometilanti o eritropoiteina

Il ruolo del trapianto nella leucemia mielomonocitica cronica è mandatorio nei pazienti giovani in cui gli studi molecolari mostrano mutazioni geniche sfavorevoli

La letteratura è molto più incerta sul ruolo del trapianto nelle anemie refrattarie con IPSS int-2, nelle citopenia refrattarie con displasia multilineare con IPSS elevato. Le casistiche in tali casi sono piccole e i risultati non completamente riproducibili .

Certamente in un paziente giovane pur con mielodisplasia senza eccesso di blasti, ma non responsivo a terapia di prima linea è mandatorio utilizzo di tecniche di next generation sequencing che permettono di evidenziare mutazioni sfavorevoli anche con bassa carica allelica. In questi pazienti il trapianto allogenico di midollo può pertanto divenire una valida opzione terapeutica

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **02 dicembre 2019**, inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.