



All'incontro del gruppo di studio sul **LEUCEMIE ACUTE E MIELODISPLASIE** tenutosi il **02 dicembre 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

In questo ultimo incontro dell'anno il Dr. Cignetti dell'Ematologia dell'ospedale Mauriziano ha tenuto una relazione sul trattamento delle Leucemia ACUTE Linfoblastiche recidivate/refrattarie alla terapie di I linea.

E' stato affrontato il problema del concetto di recidiva oggi basato sui criteri di Malattia Minima Residua (MRD) basata su tecnica citofluorimetrica (cut off 1×10^{-3}) o su tecnica molecolare attraverso la produzione di sonde paziente specifiche (cut off 1×10^{-4} ; 1×10^{-5}).

I farmaci che hanno l'indicazione al trattamento sono

1) Il Blinatumomab, anticorpo bifunzionale anti Cd 19-anti Cd 3 usato in monoterapia con indicazione nelle LAL B Ph negative recidive/refrattarie, oppure persistenza di malattia minima residua dopo trattamento chemioterapico.

2) Inotuzumab Ozogamicin, anticorpo anti CD 22 coniugato con Calicheamicina ha indicazione nel trattamento delle LAL B Ph negative recidive *refrattarie oppure LAL B Ph positiva recidivata/refrattaria* dopo una linea di trattamento con inibitori della tirosina kinasi. Non ha indicazione nella malattia minima residua.

3) CAR-T Tisagenlecleucel (Kimriah) LAL B Ph negativa recidivata/refrattaria oltre la II linea di chemioterapia in età pediatrica e nei giovani adulti fino a 25 anni di età

Sono stati passati in rassegna gli studi che hanno portato alla registrazione dei suddetti farmaci:



Studio TOWER per il Blinatumomab: studio randomizzato di fase 3 random 2:1 vs standard of care chemotherapy. Lo studio ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza globale (endpoint principale dello studio) nel braccio blinatumomab rispetto al comparatore, con una differenza in corrispondenza della mediana di sopravvivenza di 7,7 vs 4.0 mesi (HR 0.71, 95%CI 0.55-0.93). Il tasso di remissione completa era di 44% nel braccio blinatumomab e 25% nel braccio chemioterapia standard; dei pazienti in remissione il 76% ha ottenuto una remissione molecolare con Blinatumomab, mentre il 40% lo ha ottenuto con la sola chemioterapia.

I fattori predittivi alla risposta sono un quota blastica midollare inferiore al 50% e un utilizzo precoce alla prima recidiva.

Studio BLAST: studio internazionale a singolo braccio (BLAST; [NCT01207388](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01207388)) su adulti con leucemia acuta linfoblastica a cellule B MRD positivi, 78% (88/113) di risposta completa MRD dopo 1 ciclo di blinatumomab; eseguiti fino a 3 cicli con ottima OS con plateau a 2 aa al 35% per i pazienti globali; plateau a 5 aa fino al 60% per i pazienti trapiantati. Registrato AIFA Blincyto indicato in pazienti adulti con leucemia acuta linfoblastica B Ph negativa con persistenza di Malattia Minima Residua dopo chemioterapia.

Studio INNOVATE per Inotuzumab studio randomizzato di fase III tra inotuzomab e chemioterapia standard. I dati dello studio mostrano 80,7% di remissione completa vs 29,7% nel braccio chemioterapia. Un alto numero di pazienti che hanno ottenuto la risposta pari a 78,4% ha avuto una malattia minima residua negativa, contro il 28,1% con la sola chemioterapia. Il 41% dei pazienti arruolati nel braccio Inotuzumab sono stati avviati trapianto midollo. Purtroppo questi risultati non hanno determinato un vantaggio di sopravvivenza che è stata di 7.7 mesi nel braccio inotuzomab e 6.7 mesi nel braccio chemioterapia.

Fattori predittivi risposta: salvataggio precoce (I salvataggio meglio dei seguenti), mentre non è influente la percentuale di blastosi midollare.

Registrato AIFA **BESPONSA** è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI).

Studio ELIANA : CART anti Cd19 utilizzo di linfociti T CD3 ingegnerizzati contro antigene CD19. Risposta globale entro 3 mesi dall'infusione è stata ottenuta nel 81% dei pazienti , tutti i pazienti responsivi al trattamento hanno ottenuto una malattia minima residua negativa valutata in citofluorimetria . La percentuale di event free survival e overall survival è stata del 73% e del 90% a sei mesi; del 50% e del 76% ad un anno . La mediana di durata di remissione non è stata raggiunta

Registrato «Kymriah» nei pazienti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di età con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.

LAL B Ph pos recidive/refrattarie:

Studio ALCANTARA: multicentrico, internazionale, a braccio singolo, Arruolati 45 pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva recidivante o refrattaria, dopo fallimento di almeno una terapia con inibitore di seconda generazione della tirosin-chinasi (TKI),.Il Blinatumomab ha ottenuto una remissione completa nel 36% dei pazienti . Nella maggior parte (88%) dei pazienti che hanno risposto al trattamento, è stata rilevata remissione molecolare di malattia con recupero ematologico parziale (CR/CRh) durante i primi due cicli di trattamento. L'88% dei pazienti che hanno raggiunto CR/CRh ha ottenuto una malattia minima residua negativa

Studio D-ALBA Gimema: Dasatinib + steroide + Blinatumomab (2-5 cicli) in pazienti con leucemia linfoblastica acuta Ph pos alla diagnosi di età superiore a 18 anni. Studio in fase di pubblicazione

Per quanto riguarda le tossicità di questi farmaci sono state segnalate soprattutto neurotossicità (precoce in corso di terapia con Blinatumomab, tardive in corso di CAR-T).

Una sindrome da rilascio di citochine anche grave può aversi in circa i 2/3 dei pazienti sottoposti a terapia con Tisagenlecleucel; con il Blinatumomab tale sindrome è proporzionale alla massa neoplastica.



Frequente VOD (veno occlusive disease) sono state segnalate in pazienti condizionati con doppio alchilante e precedentemente trattati con Inotuzumab Ozogamicin

In conclusione :

- Blinatumomab risulta ben tollerato, maneggevole. maggiore efficacia è dimostrata nei pazienti MRD positiva, meno efficace in pazienti con malattia attiva ad elevata blastosi. Il farmaco viene somministrato in infusione continua con pompa infusione, non necessariamente in regime di ricovero consigliato nei primi giorni per monitorare gli effetti collaterali. La terapia infusione ha una durata di 28 giorni.

- Inotuzumab risulta ben tollerato, somministrazione endovenosa. La tossicità maggiore è la veno occlusive disease

- CAR-T anti CD 19: permette risposte durature dopo una unica somministrazione anche in malattia avanzata. La cytokine release syndrome e la tossicità neurologica possono essere rilevanti. Tempi di preparazione al momento non inferiori alle tre settimane

La riunione è poi proseguita con la relazione della dr.ssa Monia Lunghi che ha trattato il tema della terapia delle leucemie acute mieloide recidive/refrattarie.

La LAM (Leucemia Acuta Mieloide) ha attualmente una possibilità di cura globalmente di circa il 40% negli individui fino a 65 anni, di circa il 10% negli ultra settantenni. Pertanto il 60% dei giovani e la quasi totalità degli anziani sono destinati a recidivare dopo avere ottenuto una remissione completa consolidata o meno col trapianto di midollo

Ad oggi l'unica possibilità di eradicazione della malattia recidiva refrattaria è il trapianto di midollo a condizione che la recidiva non avvenga entro i primi 12 mesi da un precedente trapianto.

Le possibilità di cura di una LAM resistente recidivata dipendono anche dal rischio clinico biologico della malattia alla diagnosi secondo i criteri ELN.



Inoltre, le possibilità di utilizzare in recidiva /refrattarietà una terapia target dipendono dalle caratteristiche molecolari della malattia di base. Oggi l'elenco dei farmaci cosiddetti target è diventato molto lungo seppure, per molti di essi, gli studi in monoterapia ed in associazione, nei vari subset di età, sono in corso.

Inibitori di Flt3

Il 30% delle leucemie mieloidi acute esprimono mutazione di flt3 ITD o TKD . Sono anti Tirosina Kinasi di I ,II e III generazione: sorafenib, midostaurina, quizartinib, crenolanib, gilteritinib. Esistono attualmente studi di fase I, II, III in associazione con chemioterapia o in monoterapia nelle leucemie acute FLT3 positive recidive/refrattarie .

Sorafenib non è approvato specificatamente per il trattamento della leucemia mieloide acuta Esistono dati sull'efficacia in combinazione con chemioterapia , in mantenimento post trapianto allogenico di midollo , in combinazione con ipometilanti . Studi sperimentali evidenziano un potenziamento di effetto Graft Versus Leukemia

Quizartinib indicata nello studio QUANTUM R l'efficacia in seconda linea vs chemioterapia standard. ha un vantaggio sulla percentuale di risposte globali pur non migliorando la sopravvivenza 6,2 mesi per quiziartinib vs 4,7 mesi per la terapia standard Attualmente disponibile in uso compassionevole in monoterapia nelle recidive flt3 pos. Bassa tossicità.

Crenolanib attivo sia nella mutazione ITD sia D835 in studi di fase II ha rilevato un miglioramento della sopravvivenza con una mediana di 20.7 mesi . Attualmente è in corso studio di fase III randomizzato Crenolanib + Chemioterapia vs placebo + Chemioterapia nei pazienti FLT3 positivi recidivati o refrattari.

Gilteritinib attualmente approvato FDA nel trattamento della LAM flt3 positiva in recidiva di malattia in base ai dati del trial ADMIRAL . In tale studio il 21% dei pazienti otteneva una remissione completa o una remissione completa con incompleto recupero ematologico . In studi di fase III ha ottenuto un tasso di RC di circa il 25%. Nell'attesa dell'approvazione AIFA utilizzabile in monoterapia come uso compassionevole.

Immunoterapia

Gentuzumab Ozogamicin anti CD 33.

Attualmente registrato in Italia per Leucemia acuta mieloide Cd 33+ di nuova diagnosi in associazione con schema 3+7 (citarabina/daunorubicina)

In LAM recidivate/refrattarie come singolo agente vengono riportati risultati in studi di fase II di overall response rate del 30%

ANTI CD 123 ancora in corso studi sperimentali

CAR T anti CD 33 e anti CD 123 ancora in corso studi sperimentali

Ipometilanti

I risultati degli studi con ipometilanti, da soli o in associazione (azacitidina, guadecitabina, decitabina) soprattutto nella popolazione anziana in seconda linea hanno dato risultati non soddisfacenti.

Inibitori di IDH 1 e IDH 2

Circa 10% delle LAM è IDH 2 mutata, circa il 9% porta la mutazione di IDH 1. Le due mutazioni sono mutualmente esclusive. Il significato prognostico è incerto. Determinano una ipermetilazione del DNA con conseguente blocco della differenziazione e facilità alla proliferazione degli elementi immaturi

Le mutazioni di IDH1 e 2 sono da ritestare in caso di recidiva di malattia, per la disponibilità di farmaci inibitori

Enasidenib farmaco anti IDH2 di cui si dispone di studi di fase I e II. Risposte globali di circa il 40% in monoterapia, Overall Survival mediana di 20 mesi per i pazienti responsivi Overall Survival globale circa 9 mesi. Approvato FDA nel trattamento delle LAM IDH2 positive recidive/refrattarie in monoterapia. Al momento disponibile in Italia in studi sperimentali o in uso compassionevole

Ivosidenib inibitore di IDH1

Inibitori BCL-2

Venetoclax.

Testate in monoterapia , in associazione con acitarabina a avbasse dosi o ipometilanti nelle leucemia acute mieloidi recidive/refrattarie , con risposte complete intorno al 30%

Attualmente è approvato in prima linea da FDA per la Leucemia Acuta Mieloide del paziente Anziano unfit per chemioterapia intensiva

CPX-351 (Vyxeos).

Associazione di Citosina Arabinoside+Daunorubicina in struttura liposomiale. Studio registrativo su LAM secondarie a sindromi mielodisplastiche o a precedenti trattamenti chemioterapici. Registrazione AIFA per le stesse indicazioni di cui sopra all'esordio. Pochi studi attuali in II linea di terapia attualmente tutti in corso.

La riunione si è conclusa infine con la presentazione (dr.ssa Casorzo citogenetica di Candiolo) di un documento che a breve sarà ufficialmente promulgato sull'uso e le indicazioni della citogenetica nei vari tipi di leucemie acute e sindromi mielodisplastiche, con le indicazioni sui tempi di attesa del referto dall'arrivo del campione e sulla opportunità di associare o meno l'esecuzione contemporanea della FISH nei vari tipi di emopatia. La discussione collegiale ha evidenziato che le realtà organizzative e logistiche dei vari Centri Piemontesi potrebbero avere un impatto considerevole sulla opportunità di eseguire FISH e citogenetica classica in contemporanea in tutti i campioni o solo in casi selezionati una volta nota la citogenetica.

In ogni caso il documento riporterà le indicazioni mandatorie e consigliate sulle tecniche di utilizzo citogenetiche nei vari tipi di Leucosi Acuta Mieloide, Linfoblastica e nelle diverse tipologie di Sindromi Mielodisplastiche.