LAL e LAM DAY
Stato dell'arte delle Leucemie Acute
ED. CENTRO
22 maggio 2025 Roma

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA PH+
CASI CLINICI

Dr.ssa Marzia Defina

U.O.C Ematologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

CASO CLINICO 1

D.L. donna cilena di 63 anni

- **2 fratelli, 2 figli, 2 aborti**
- **APR: all'età di 30aa malattia infiammatoria pelvica, ernie discali**
- **Settembre 2019: a seguito di malessere ed ecchimosi esegue esami: Hb 6.7g/dl, PLT 24.000/mmc, WBC 5.600/mmc con inversione della formula e presenza di linfociti atipici**
- **Diagnosi di LAL Ph+ p190 con monosomia cr 11**
- **Induzione secondo NILG 10/07+Imatinib per 7 gg poi Dasatinib 100mg/die: scarsa tolleranza al trattamento per stipsi, nausea e vomito**
- **Rivalutazione: RC morfologica, IF: MMR 0.001%, BCR/ABL: 0.001**
- **II e III ciclo secondo NILG 10/07+Dasatinib**
- **Rivalutazione: CMR**
- **Da Gennaio 2020: Prosegue solo TKI (Dasatinib 140mg/die)**

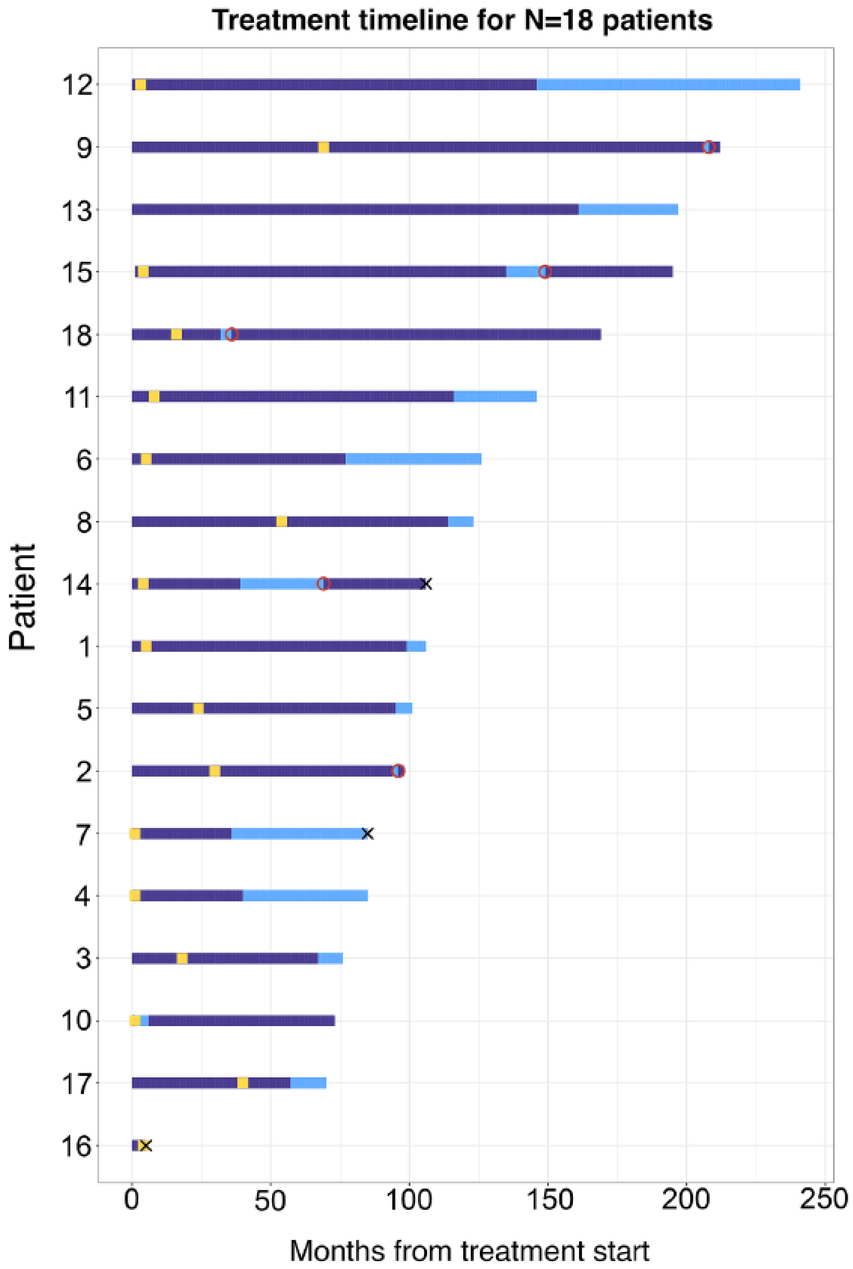
CASO CLINICO 1

- Profilassi SNC : eseguite 9 PL con molta difficoltà
- Si decide di eseguire HD-MTX per ulteriore profilassi SNC
- Aprile 2020: rettorragia per cui sospende Dasatinib con risoluzione del quadro, quindi lo riprende a dose ridotta (80mg) con ricomparsa dell'AE
- Agosto 2020: inizia Ponatinib 30mg/die + profilassi con cardioaspirina
- Dal 2021 progressiva leuco-piastrinosi per cui viene indagata ed esclusa SMC (JAK-2, CALR ed MPL neg, BOM non compatibile con SMC)
- Inizia antipertensivo per ipertensione arteriosa e statina per ipercolesterolemia
- Proposta riduzione/sospensione del TKI ma la pz rifiuta
- Confermata CMR a tutte le rivalutazioni eseguite ogni 3-4 mesi
- Da ultimo compare anche eosinofilia: IgE tot nella norma, parassitologico neg, FIPL1-PDGFRa neg
- Ottobre 2024: ridotto Ponatinib a 15mg/die

SOSPENSIONE DEI TKIS NEI PZ NON TRAPIANTATI IN CMR

Tyrosine kinase inhibitor discontinuation in non-allografted Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients: a Campus ALL real-life study

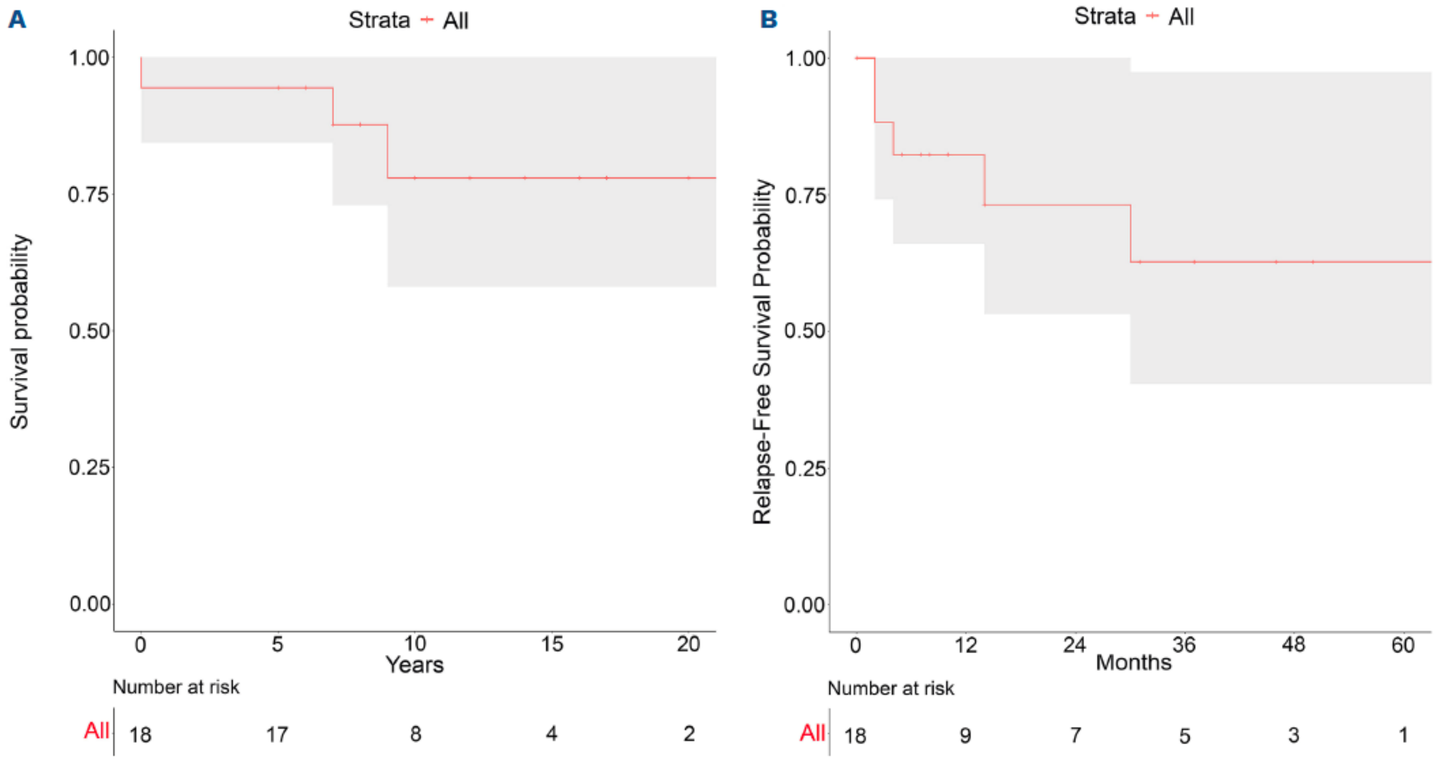
- 17/18 pts were in CMR at the time of discontinuation
- Median time of TKI exoposure: 84.5 mos
- Median time of TFR: 14 mos (1-96)
- 5 pts (28%): molecular relapse
- Median time of relapse after discontinuation: 4 mos
- 4/5 pts restarted TKI:
  - 3 alive
  - 1 died from gastric cancer



Dragani M. et al Haematol, 2024

SOSPENSIONE DEI TKIS NEI PZ NON TRAPIANTATI IN CMR

Tyrosine kinase inhibitor discontinuation in non-allografted Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients: a Campus ALL real-life study



- **Median follow-up: 10 years**
- **5-years OS estimated: 74%**
- **5-years RFS estimated: 63%**

Dragani M. et al Haematol, 2024

SOSPENSIONE DEI TKIs NEI PZ NON TRAPIANTATI IN CMR

Treatment-free remission in nontransplanted patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

14 pts totali

- **Hyper-CVad in 12 pts**
- **14% Imatinib**
- **43%Dasatinib**
- **29% Ponatinib**
- **2 pts Pona+Blina**

- **Median duration of TKI: 60 mos**
- **Median CMR duration befor discontinuation: 46.1 mos (2.7-121.3)**
- **Median follow-up after discontinuation: 42.5 mos**
- **3 pts (21%): relapse**
- **11 pts (79%): TFR**
- **Median time to relapse: 6.4 mos (4-16)**

Kugler E. et al, Cancer 2025

SOSPENSIONE DEI TKIS NEI PZ NON TRAPIANTATI IN CMR

Treatment-free remission in nontransplanted patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

- **2/3 ricaduti hanno riottenuto la CMR**
- **Nessun pts in CMR>48 mos prima della interruzione è ricaduto**

TKI discontinuation may be safe for highly selected patients with Ph-positive ALL in first CR who maintain CMR for at least 48 months.

Kugler E. et al, Cancer 2025

CASO CLINICO 2

S.C.A. donna svedese di 55 anni

- **4 fratelli, 1 figlio, ex fumatrice, discreto consumo di alcolici**
- **APR: intervento di mastoplastica additiva nel 1998**
- **Febbraio 2017: a seguito di astenia ed ecchimosi esegue esami: Hb 11g/dl, PLT 35.000/mmc, WBC 44.000 con presenza di linfoblasti, richiesta visita ematologica non urgente che la pz prenota al CUP ed esegue da noi dopo 10 gg!**
- **Diagnosi di LAL Ph+ p190 (CD22-)**
- **Induzione secondo NILG 10/07+Imatinib per 7 gg poi Dasatinib 100mg/die**
- **Rivalutazione: RC morfologica, IF: MMR 0.2%, BCR/ABL: 0.2**
- **II, III e IV ciclo secondo NILG 10/07+Dasatinib complicati da tossicità epatica G3**
- **Rivalutazione: RC morfologica, IF: MMR 0.0018%, BCR/ABL: 0.015**
- **Profilassi SNC : eseguite 5 PL**

CASO CLINICO 2

- Luglio 2017: TMO da donatore familiare HLA identico, condizionamento mieloablativo
- IRA da CSA per cui viene sostituita con tacrolimus
- Settembre 2017: GVHDa cutanea G3 trattata con fotaferesi
- Novembre 2017 (+4 mesi): riprende Dasatinib 100 mg per incremento di BCR/ABL (pre-emptive)
- Gennaio 2018: versamento pleurico bilaterale per cui sospende dasatinib (BCR/ABL: 0.007)
- Maggio 2018: inizia Ponatinib 45mg/die (BCR/ABL: 0.001), riduce a 30mg/die da novembre 2018 poi sospende ad ottobre 2019 (BCR/ABL: 0)
- Non ulteriori dati molecolari nel follow-up successivo

CASO CLINICO 2

- Novembre 2023: comparsa di ecchimosi e dolori osteo-articolari per cui esegue emocromo: Hb 8.8g/dl, PLT 4.000/mmc, WBC 8.000/mmc (allo striscio 75% di blasti linfoidi)
- Confermato relapse di LAL Ph+ dopo 6 anni da TMO (assenza di mutazioni in Sanger)
- Dicembre 2023: re-induzione con steroide+Ponatinib 45mg+Blinatumumab
- I rivalutazione: CMR
- Esegue altri 4 cicli di Blinatumumab + Ponatinib 30mg
- Ripresa profilassi SNC: eseguite in totale 11 PL dopo la ricaduta
- Ultimo follow-up (14/4/25, +9 mesi da fine Blina): confermata CMR, chimerismo: 99% donor
- Prosegue Ponatinib 30mg+profilassi con cardioaspirina

DOMANDE

- **Riduzione/Sospensione Ponatinib?**
- **Mantenimento post-trapianto in profilassi?**
- **Atro TKI in mantenimento?**
- **Durata diversa del mantenimento?**

Mantenimento post-trapianto

Le raccomandazioni attuali per l'uso dei TKI post-trapianto allogenico nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta Philadelphia-positiva (Ph+ ALL) includono:

1. Uso post-HSCT: I TKI sono raccomandati sia come terapia profilattica sia come terapia pre-emptive

2. Scelta del TKI: Imatinib è raccomandato come prima scelta a una dose di 600 mg/die. Tuttavia, il passaggio a TKI di seconda generazione (es. dasatinib o nilotinib) può essere considerato in caso di tossicità o resistenza a imatinib

3. Durata della terapia:
- almeno 12 mesi di MRD negatività se il trapianto è stato effettuato in CR1
- continuazione indefinita della terapia se il trapianto è stato effettuato in remissione superiore a CR1 (>CR2)

Canichella M. et al, Curr. Issues Mol. Biol. 2025

Mantenimento post-trapianto

4. Monitoraggio della MRD: La terapia con TKI dovrebbe essere guidata dal monitoraggio della MRD utilizzando tecniche avanzate come digital PCR

5. Personalizzazione della terapia: con l'introduzione di TKI di nuova generazione e regimi combinati con blinatumumab, la decisione di procedere con HSCT e la scelta del TKI per la terapia di mantenimento sono sempre più basate su fattori prognostici, come la presenza di lesioni genomiche (es. IKZF1plus) e la risposta molecolare precoce

Queste raccomandazioni sono in evoluzione e richiedono ulteriori studi prospettici per definire meglio la durata ottimale della terapia e i criteri per la sospensione dei TKI nei pazienti con MRD negativa

Canichella M. et al, Curr. Issues Mol. Biol. 2025