



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE **LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):**

dove siamo e dove stiamo andando?

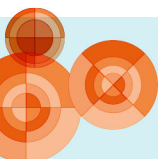


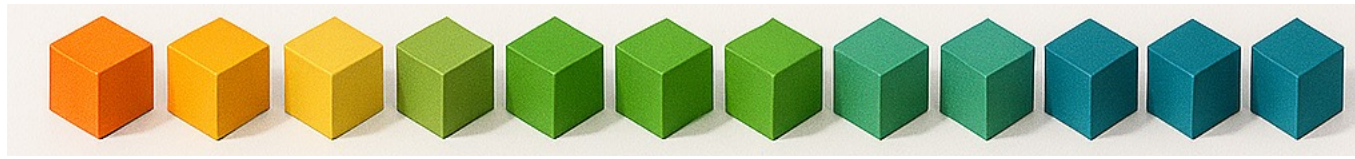
Venezia | 20 novembre 2025 Ospedale SS. Giovanni & Paolo, Sala S. Domenico

LAL resistenti/refrattarie: quali terapie oggi?
C. Gurrieri (Padova)

Disclosures of Carmela Gurrieri

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
AbbVie						X	
JAZZ						X	
Menarini StemLine						X	





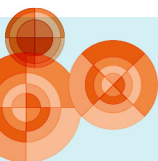
Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



- Donna 28 anni
- Allergia: trimetoprim/sulfametossazolo (rash cutaneo)
- Intervento: miomectomia (due anni prima)

Gravidanza: 13^a settimana

Esami di controllo: linfocitosi atipica



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

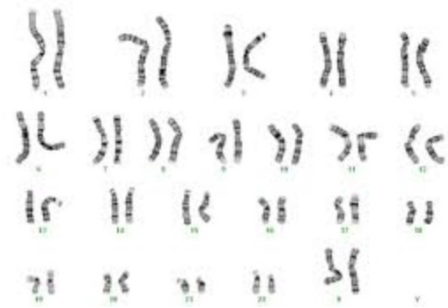
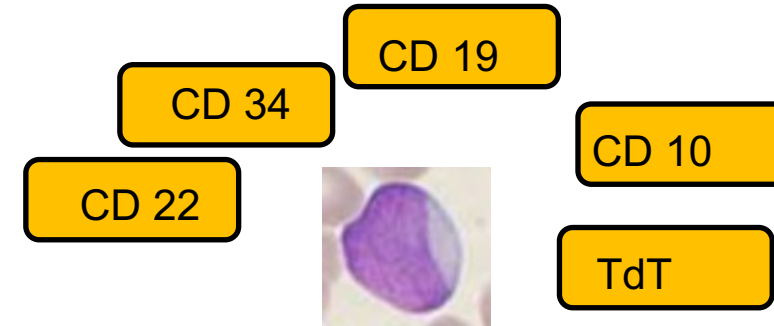
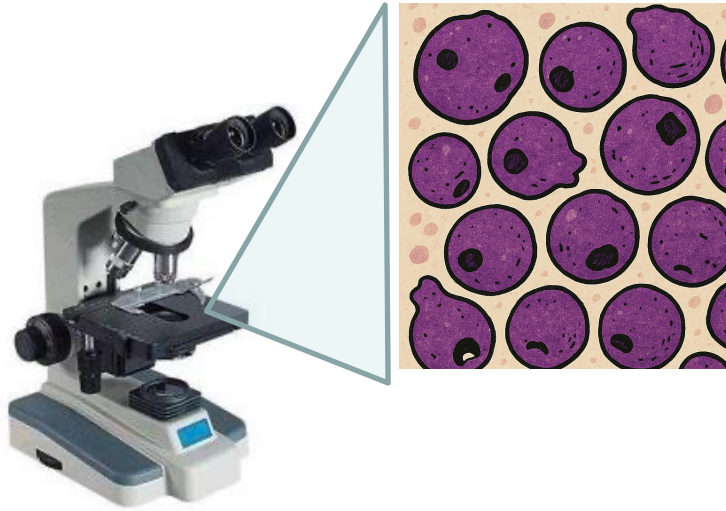
LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

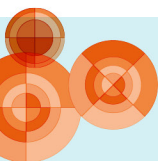
Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Add(14)(q32), +21

Leucemia linfoblastica acuta B common Ph negativa



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



Paziente determinata a portare avanti la gravidanza.....



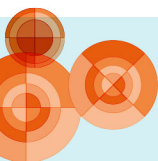
Terapia secondo schema LAL1913 (modificato per gravidanza)



- Omissione MTX e PegAsparaginasi
- Idarubicina sostituita con Doxorubicina 30 mg/m²

1° ciclo di induzione

Valutazione midollare post induzione: CR MRD pos



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

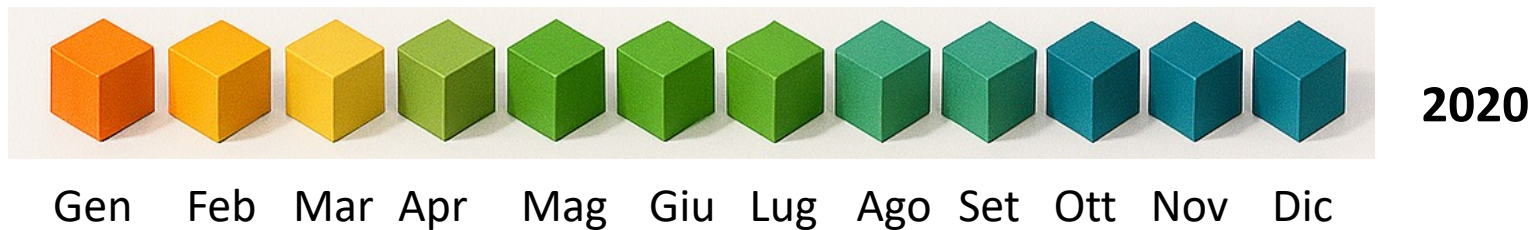
LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Tra agosto e novembre 2020: solo cicli pari (2, 4, 6) LAL1913

Valutazione midollare tra 4° e 6° ciclo : CR MRD PNQ

34° settimana di gravidanza: parto cesareo

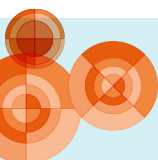


Valutazione midollare dopo 6° ciclo LAL1913 : CR MRD PNQ

Ciclo 5 LAL1913 (MTX+ PegAsp)

Ciclo 8 LAL1913

Ciclo 7 LAL1913 (MTX + AraC)



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

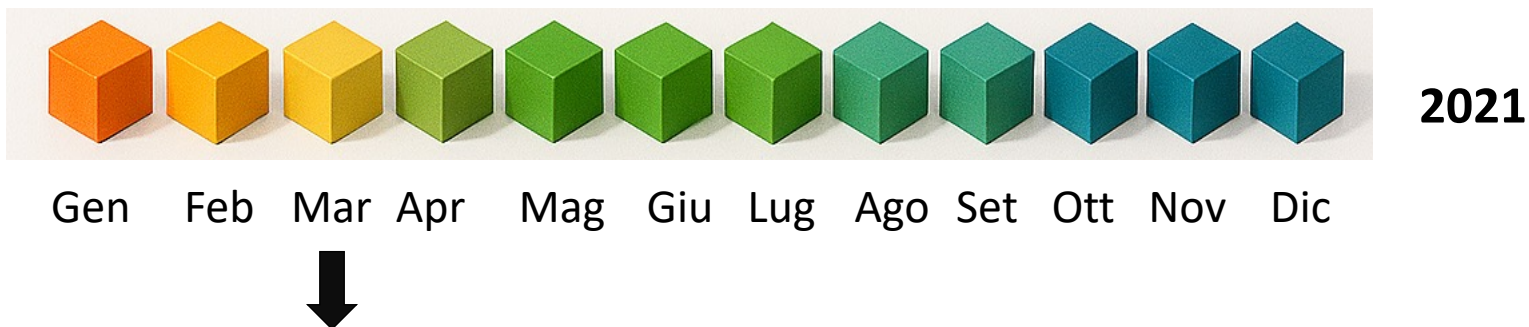
LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



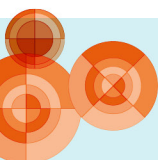


Valutazione midollare a fine terapia LAL1913: CR MRD negativa



Iniziava Terapia di mantenimento sec. protocollo LAL1913

Valutazione a 12 mesi di mantenimento : CR MRD negativa



.....2 anni dopo....



2023

Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



Rivalutazione midollare

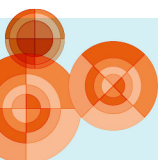
- 95% Blasti
- IF: CD34+, CD19+, CD10+, CD22+, CD20-
- Citogenetica: +8, del(9p), add(14q)



Rachicentesi: negativa per localizzazione di malattia



Generata nuova sonda molecolare per shift clonale



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



Leucemia linfoblastica B Recidivata/Refrattaria

5–10% → resistenza primaria alla terapia di prima linea

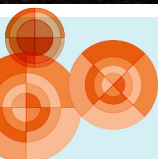
30–60% → recidiva (più frequente midollare)

Tassi di sopravvivenza a lungo termine 10-25%

Studio retrospettivo multicentrico (1990–2013)

- CR 2: **40%** mOS **5,8** mesi
- CR 3: **21%** mOS **3,9** mesi
- CR ≥3: **11%** mOS **2,9** mesi

Gökbuget, et al *Blood* 2024; Gökbuget, et al *Haematologica* 2016, Kantarjian Ther Adv Hematol 2023



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



BLINATUMOMAB

NEW IMMUNOTHERAPY

TISAGENLECLEUCEL

INOTUZUMAB

**BREXUCABTAGENE
AUTOLEUCEL**

MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

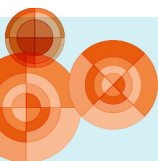
dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



Quale terapia di salvataggio



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

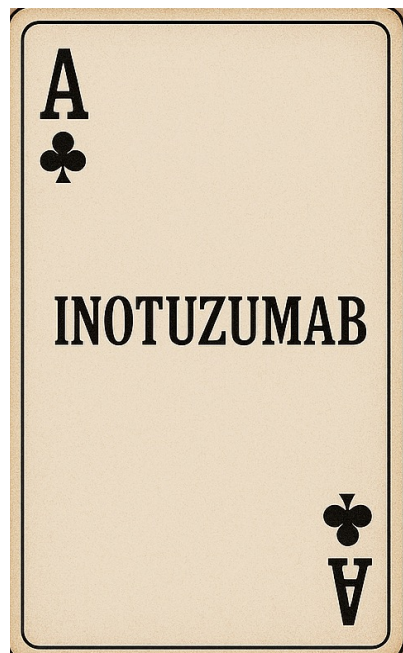
Ospedale SS. Giovanni & Paolo





	Risultati TOWER	Evidenze successive / Real-world
CR/CRh	44% vs 25%	CR/CRh 40–50%
MRD negatività	76% vs 48%	70–80%
Ruolo nel bridge a HSCT	24% HSCT	Usato con successo come bridge a HSCT
OS mediana	7.7 mesi (blina) vs 4.0 mesi (SOC)	OS mediana ~8–9 mesi
Sicurezza	Neutropenia 37% (vs 58% SOC) Neurotossicità 13% CRS 5%	Profilo confermato; riduzione AE grazie a protocolli di gestione
Miglior setting di utilizzo	CR e OS migliori S1 vs >S2 CR e OS migliori <35 vs >35 aa CR migliore se <50% blasti CR MRD pos bridge to HSCT Bridge to CAR T?	Profilo confermato

Kantarjian et al. NEJM 2017
 Kantarjian et al Front Onc 2023
 Boissel et al BCJ 2023
 Fracchiolla et al Cancers 2023
 Stelmach et al CLML 2020



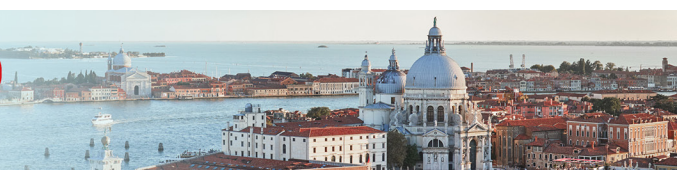
Parametro	Risultati principali con InO	Riferimento
CR/CRi (vs SOC)	73.8%* vs 30.9% (MRD neg 78.4% vs 28.1%)	INO-VATE
Bridge to HSCT	48%* vs 22%	INO-VATE
Età ≥/<55 anni	CR/CRi simile	INO-VATE
Linea S1 vs S2	CR/CRi 78% vs 64% (HSCT 52% vs 39%)	INO-VATE
CD22 ≥90% vs CD22<90%	CR/CRi 78,5% vs 65,7%	INO-VATE
Malattia extramidollare	CR/CRi ≈ 55%	Studi retrospettivi
KMT2A+ / t(4;11)	CR e OS peggiori**	Analisi post-hoc
mOS (vs SOC)	OS 3 aa: 20% vs 6.5%*** OS > se <55aa (8,6 vs 5,6 mesi) OS >se HSCT in CR (12,6 vs 7,1 mesi)	INO-VATE

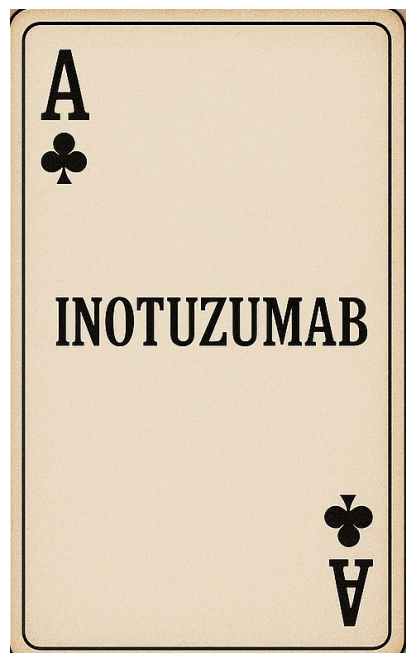
Marks et al, Ex Rev Hem 2025
 Kantarjian et al, NEJM 2016
 Jabbour et al, Leuk Lymp 2020
 Jabbour et al, Leuk Res 2020
 Jabbour et al, Cancer 2018
 Kantarjian et al, Cancer2019
 Kantarjian et al, Cl Canc Res 2021

*indipendentemente dal burden di malattia

** tassi di CR/CRi e OS simili nei diversi sottogruppi citogenetici

***se CR MRD neg PFS e OS significativamente più lunghe





Tollerabilità generale	InO ben tollerato; la maggior parte degli eventi di grado 1–2
Eventi avversi principali[§]	<u>Citopenie* e epatotossicità** (inclusi VOD/SOS)</u> Trombocitopenia (57%) Neutropenia febbrile (35%) AST/ALT/GGT ~ 20–30% (per lo più di grado 1–2).
VOD/SOS - incidenza complessiva	14 % qualsiasi grado; 11% grado ≥3
Fattori di rischio per VOD/SOS	• doppio alchilante nel regime condizionamento • bilirubina ≥ ULN pre-HSCT • HSCT precedente a ino • >2 cicli InO

Jabbour et al, Cancer 2018

Kantarjian et al, NEJM 2016

Jabbour et al JAMA Onc 2018

Kantarjian et al, Cancer 2019

Kantarjian et al, Lancet Hem 2017

De Lima Blood Target Onc 2025

[§] più frequenti nei pz anziani

* dipendente da burden malattia

** indipendente da burden malattia

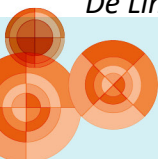
MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

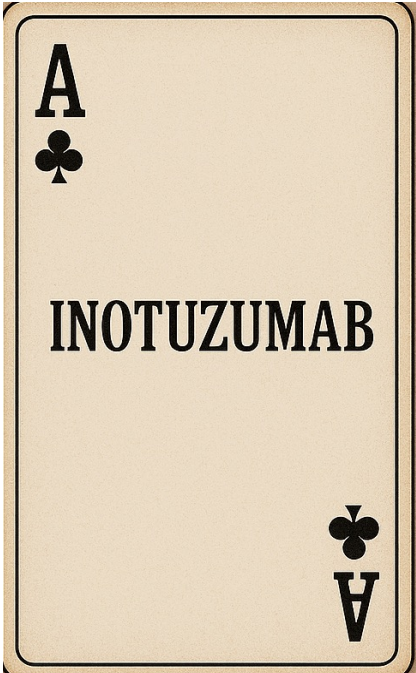
dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

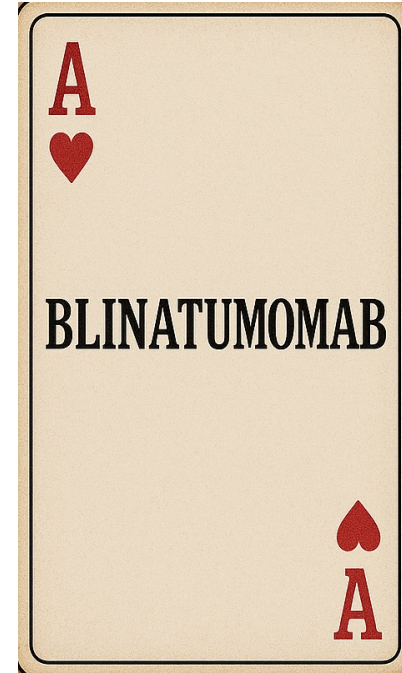
Ospedale SS. Giovanni & Paolo



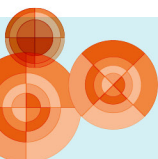
Profilo ideale per INOTUZUMAB vs BLINATUMOMAB



- CD22-positivi
- transaminasi e bilirubina nella norma (no pregressa epatopatia)
- prima recidiva (S1)
- no precedente HSCT
- efficacia anche nei pazienti con alto burden di malattia



- CD19-positivi
- assenza di compromissione neurologica
- prima recidiva (S1)
- malattia a basso burden (blasti midollari <50%)
- bridge to HSCT in CR MRD positiva (prolunga DFS)





2023

Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic

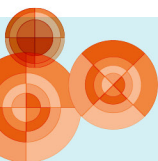


Terapia salvataggio 1^a linea :

Inotuzumab ozogamicin

TOX: Tossicità epatica ($AST/ALT > 2,5 \times ULN$) dopo prima infusione risolta nel giro di una settimana

Valutazione midollare dopo 1° e 2° e 3° ciclo ciclo: CR MRD PNQ



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic

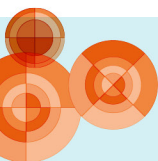


Trapianto allogenico MUD 10/10

- Condizionamento: TBI + Fludarabina
- Complicanze post-trapianto: poor graft function

Valutazione midollare +30, +60, +90 giorni: ■ CR MRD negativa

■ Chimerismo full donor



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





2024

Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



Valutazione midollare a **6 mesi post HSCT** : CR MRD PNQ

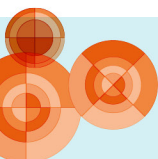


Valutazione midollare a **9 mesi post HSCT** : CR MRD PNQ

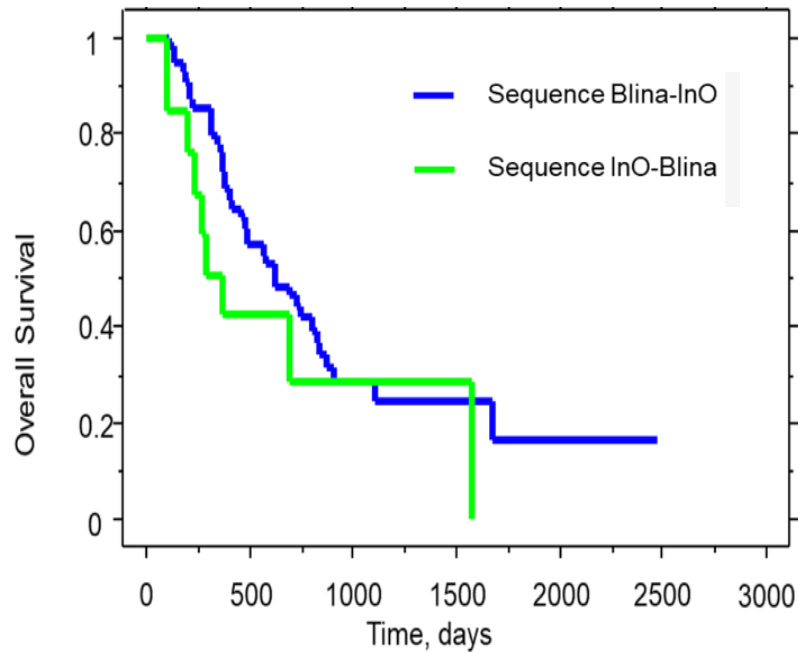


Valutazione midollare a **10 mesi post HSCT** :

recidiva di malattia (blasti 1%)



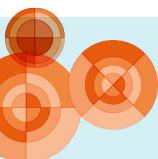
Blinatumomab e inotuzumab ozogamicin possono avere un'efficacia comparabile come prima o seconda terapia nella LAL R/R



- **>50% pazienti** che progrediscono dopo la prima immunoterapia ottiene **CR/CRi** con una seconda immunoterapia
- **~40%** dei pazienti arriva all'**allo-HSCT** dopo la sequenza.
- allo-HSCT associa con **OS/DFS migliore**
- Le sequenze **Blina→InO** e **InO→Blina** sono entrambe **fattibili con efficacia comparabile** in termini di risposta e sopravvivenza.

Fracchiolla et al Cancer 2023

Badar et al Cancer 2020



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



2024



Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



Terapia con **Blinatumomab** 9 > 28 mcg/die

TOX: CRS grado 1 limitata ai primi 2 giorni di terapia

Valutazione midollare dopo primo ciclo: **CR MRD negativa**



C1



C2



C3



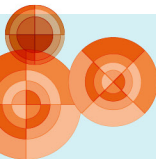
C4

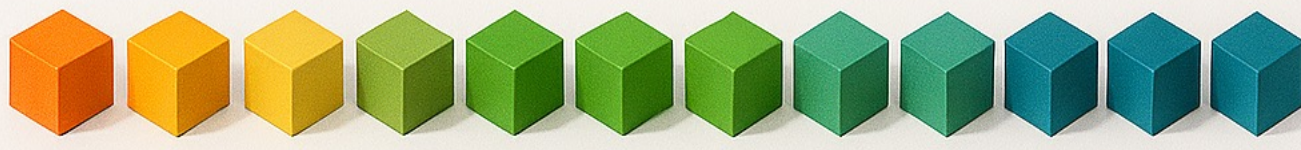


Blinatumomab

DLI

DLI





2025

Gen Feb Mar Apr Mag Giu Lug Ago Set Ott Nov Dic



C5



Blinatumomab

**Valutazione
midollare
post 5° ciclo:
CR MRD negativa**



DLI

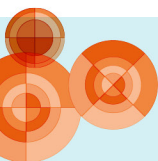


**Follow up a
20 mesi
dalla recidiva**



Paziente in buone condizioni generali

- No segni o sintomi di GVHD
- ANC 1400/uL
- Hb 116 gr/L
- PLT 40.000/uL



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

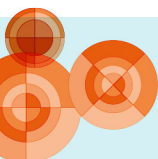
Ospedale SS. Giovanni & Paolo



CONCLUSIONI



- ☐ L'approvazione dei **nuovi agenti immunoterapici** ha migliorato significativamente l'**outcome** dei pazienti con **LAL B R/R**.
- ☐ La **scelta tra Ino e Blina** richiede la considerazione di molteplici fattori, includendo sia le **caratteristiche del paziente** sia quelle **specifiche della malattia**. In assenza di trial di confronto diretto definitivo **la scelta** rimane guidata da **burden di malattia**, **target antigen** e **profilo di tossicità**
- ☐ **Blina e InO sono entrambi efficaci, safe e sequenziabili**, con possibilità di recupero anche dopo il fallimento della prima scelta



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

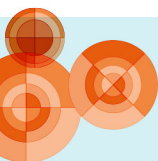
dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



THANK YOU



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

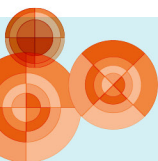
LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Leucemia linfoblastica B Recidivata/Refrattaria

5–10% → resistenza primaria alla terapia di prima linea

30–60% → recidiva (più frequente midollare)

Tassi di sopravvivenza a lungo termine 10-25%

Studio retrospettivo multicentrico (n=17.060; 1990–2013)

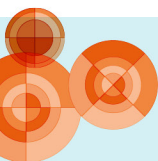
- CR dopo 1^a linea: **40%** mOS **5,8** mesi
- CR dopo 2^a linea: **21%** mOS **3,9** mesi
- CR dopo ≥3^a linea: **11%** mOS **2,9** mesi

! Recidive extramidollari in aumento
con immunoterapie precoci

Fattori prognostici favorevoli

- ✓ Lunga durata della CR1
- ✓ Giovane età
- ✓ WBC < 30.000/mL alla diagnosi
- ✓ Fitness per allo HSCT
- ✓ CR2

Gökbuget, et al *Blood* 2024; Gökbuget, et al *Haematologica* 2016, Kantarjian Ther Adv Hematol 2023



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

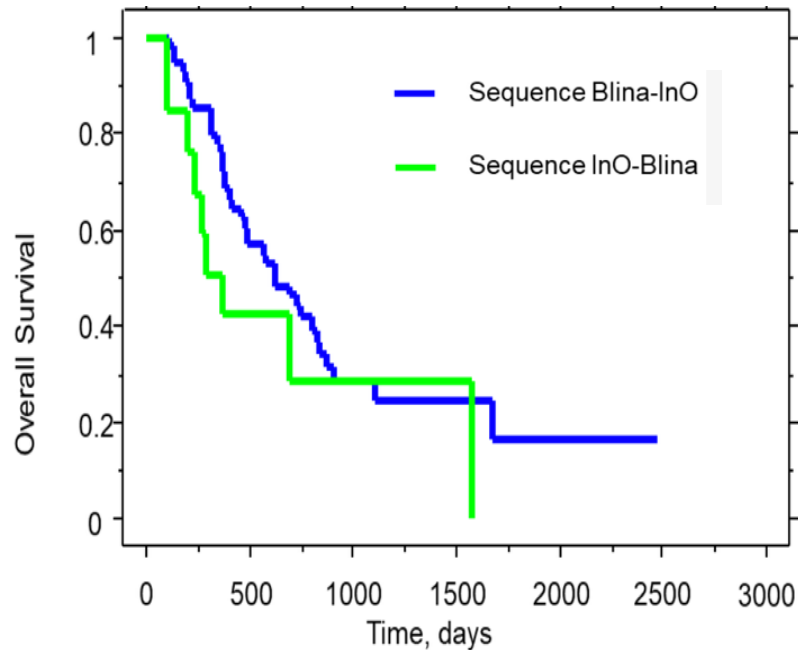
Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Blinatumomab e inotuzumab ozogamicin possono avere un'efficacia comparabile come prima o seconda terapia nella LAL R/R

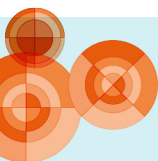


Fracchiolla et al Cancer 2023

Badar et al Cancer 2020

Habib Blood 2024

- Le sequenze **Blina→InO** e **InO→Blina** sono entrambe **fattibili con efficacia comparabile** in termini di risposta e sopravvivenza.
- **>50% pazienti** che progrediscono dopo la prima immunoterapia ottiene **CR/CRi** con una seconda immunoterapia
- **~40%** dei pazienti arriva all'**allo-HSCT** dopo la sequenza.
- L'allo-HSCT sembra **prolungare OS/DFS**
- Interruzioni del trattamento dovute ad AE (4% -7%) non differiscono in modo significativo tra blinatumomab e inotuzumab
- Combo **mini-Hyper-CVD+ ino+blina**: CR **81%** (95%MRD neg) OS 3 aa 45%
- Combo **InO → Blina** per debulking + mantenimento (NCT03739814)



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo





Terapia di salvataggio post HSCT Blinatumomab + DLI

Evidenze disponibili: prevalentemente studi retrospettivi e case reports

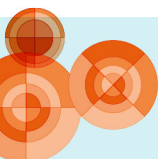
- **Studio multicentrico** 72 pazienti post-allo con recidiva trattati con blinatumomab (50) o blinatumomab + DLI (22). A 2 anni OS 31% vs 43% ($p = ns$); DLI non fattore prognostico indipendente per OS/PFS; eventi avversi e tassi di GVHD comparabili.
- **Case report/series:** risposte complete e periodi di controllo della malattia dopo somministrazione contemporanea o sequenziale di blinatumomab e DLI. Incidenza variabile di GVHD

Chauvet et al. Bone Marrow Transplant 2023

Giammarco S. et al, 2024 BMT

Antonucci et al., Frontiers 2024

Ueda et al., BMT 2016



MEDICINA DI PRECISIONE NELLE

LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE (LAL):

dove siamo e dove stiamo andando?

Venezia | 20 novembre 2025

Ospedale SS. Giovanni & Paolo



Nuove strategie terapeutiche ad oggi disponibili

Blinatumomab

- LLA B R/R positiva per CD19 (LLA Ph+ refrattari ad almeno 2 TKI)
- LLA B Ph-, positiva per il CD19, in prima o seconda CR con MRD superiore o uguale allo 0,1%.

Inotuzumab

- LLA B R/R positiva per B CD22 (LLA Ph+R/R dopo fallimento di almeno un TKI)

Tisagenlecleucel

- Pazienti fino a 25 anni di età con LLA B refrattaria, in seconda o successiva recidiva, oppure in recidiva post HSCT

Brexucabtagene autoleucel

- Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni affetti da LLA B, recidivante o refrattaria

