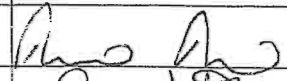
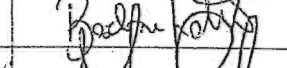
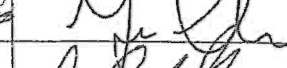
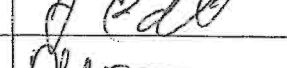

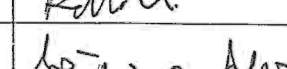

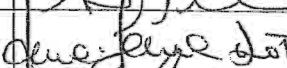
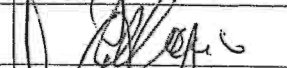


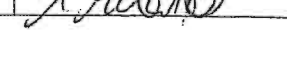




PDTA: Indicazioni per il Trapianto di Cellule Staminali ematopoietiche nel paziente adulti		
Ed. 01		
Rev.	00	
Data	01-09-2022	
Redazione	Direttore U.O.C. CTMO – Massimo Martino	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Barbara Loteta	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Filippo A. Canale	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Giuseppe Console	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Virginia Naso	
	Direttore U.O.C. Ematologia – Bruno Martino	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Caterina Alati	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Caterina Stelitano	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Iolanda D. Vincelli	
	Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management
Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità		
Direttore Medico di Presidio – Demetrio Marino		
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale – Salvatore Costarella	

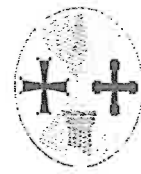
Acronimi:

- ALL: Leucemia Acuta Linfoblastica
- AML: Leucemia Acuta Mieloide
- CLL: Leucemia Linfatica Cronica
- EBMT: European Bone Marrow Transplantation
- JACIE: Joint Accreditation Committee- ISCT & EBMT
- MDT: gruppo multidisciplinare
- MRD: Malattia Minima Residua
- MSD: donatori familiari (germani) HLA-compatibili
- MM: Mieloma Multiplo
- TRM: mortalità correlata al trapianto



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

CENTRO UNICO REGIONALE TRAPIANTI CELLULE STAMINALI E TERAPIE CELLULARI "Alberto Neri"
Direttore – Dr. Massimo Martino

Alla Cortese Attenzione
Direttore Sanitario Aziendale
Direttore Sanitario Presidio
Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management
Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità

p.c.
Direttore UOC Ematologia

LORO SEDI

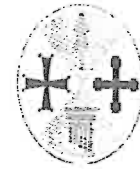
Reggio Calabria 01-10-2022

Protocollo n. 40145

OGGETTO: Trasmissione PDTA Indicazioni per il Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche nei Pazienti
Adulti

In allegato quanto in oggetto per opportuna valutazione.

Con Osservanza
Dr. Massimo Martino



PDTA: Indicazioni per il Trapianto di Cellule Staminali ematopoietiche nel paziente adulto

Ed. 01 Rev.	00	
Data	01-09-2022	
Redazione	Direttore U.O.C. CTMO – Massimo Martino	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Barbara Loteta	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Filippo A. Canale	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Giuseppe Console	
	Dirigente Medico U.O.C. CTMO – Virginia Naso	
	Direttore U.O.C. Ematologia – Bruno Martino	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Caterina Alati	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Caterina Stelitano	
	Dirigente Medico U.O.C. Ematologia – Iolanda D. Vincelli	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio – Demetrio Marino	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale – Salvatore Costarella	

Acronimi:

ALL: Leucemia Acuta Linfoblastica

AML: Leucemia Acuta Mieloide

CLL: Leucemia Linfatica Cronica

EBMT: European Bone Marrow Transplantation

JACIE: Joint Accreditation Committee- ISCT & EBMT

MDT: gruppo multidisciplinare

MRD: Malattia Minima Residua

MSD: donatori familiari (germani) HLA-compatibili

MM: Mieloma Multiplo

TRM: mortalità correlata al trapianto

MUD/UD: donatore non familiare compatibile, identico 10/10 sulla base della tipizzazione HLA ad alta risoluzione per le classi I (HLA-A, -B, -C) e II (HLA-DRB1, -DQB1).

MMUD: donatore non consanguineo non compatibile

individuazione di priorità. Sebbene l'impatto completo della pandemia debba ancora essere determinato, si raccomanda che il percorso trapiantologico sia avallato da un MDT, facendo riferimento alle indicazioni EBMT e dalle linee guida nazionali in relazione al COVID-19.

Nelle indicazioni si fa riferimento anche all'applicazione delle terapie cellulari CAR-T come opzione di trattamento nella Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) e nei linfomi e, nel prossimo futuro, nel Mieloma Multiplo (MM), nella Leucemia Linfatica Cronica (CLL) e nella Leucemia Mieloide Acuta (AML). Si segnala che, ad oggi, l'applicazione delle CAR-T in seconda linea nei pazienti affetti da linfoma, non è applicabile al di fuori di uno studio clinico e/o in un programma per uso compassionevole, in quanto AIFA non ne ha ancora autorizzato l'utilizzo.

È importante evidenziare che in alcuni casi vi è una sovrapposizione tra le indicazioni per pazienti adulti e pediatriche, in particolare nel gruppo degli "adolescenti e giovani adulti" (TYA) le cui definizioni variano livello internazionale. Nonostante il cut-off di età sia influenzato dalle definizioni dei registri EBMT, le indicazioni devono essere interpretate con flessibilità, in particolare nel gruppo di età TYA e alcune indicazioni "pediatriche" e TYA possono occasionalmente estendersi a gruppi di età più avanzata.

2. CATEGORIA D) TRAPIANTO, DEFINIZIONI E FATTORI

2.1 Trapianto di cellule ematopoietiche

Per trapianto si intende una procedura in cui le cellule staminali ematopoietiche, di qualsiasi tipo e fonte di donatore, siano somministrate a un ricevente con l'intento di ripopolare e sostituire il sistema ematopoietico, in tutto o in parte. Le fonti di cellule staminali ematopoietiche possono essere:

1. *Midollo osseo,*
2. *Sangue periferico*
3. *Sangue del cordone ombelicale*

I tre tipi di fonti, in taluni casi, possono essere utilizzate contemporaneamente.

2.2 Categorie di donatori e fonti di cellule staminali

In base al tipo di donatore il trapianto è classificato come:

1. *Autologo,*
2. *Singeno*
3. *Allogeno.*

Nel trapianto allogeno il donatore può essere:

1. Familiare (da germano) HLA-compatibile (MSD);
2. Familiare HLA- non compatibile parziale (MMSD), o compatibile al 50% (aploidentico);
3. Non familiare (MUD) HLA-compatibile;

Standard di trattamento (S)	Le indicazioni sono ragionevolmente ben definite e i risultati si confrontano positivamente (o sono superiori) agli approcci terapeutici diversi dal trapianto. Ovviamente, definire un'indicazione come standard di cura non significa che il trapianto sia necessariamente la terapia ottimale per un determinato paziente in tutte le circostanze cliniche. La procedura deve essere eseguita in un centro specializzato con esperienza nel trapianto e un'infrastruttura adeguata, come definito dagli standard JACIE.
Opzione Clinica (CO)	Indicazioni per le quali i risultati di piccole coorti di pazienti mostrano un'efficacia e una tossicità accettabile della procedura trapiantologica, ma mancano studi randomizzati di conferma, spesso a causa del basso numero di pazienti. L'ampia gamma di tecniche di trapianto disponibili, combinata con la variazione dei fattori dei pazienti, come l'età e le co-morbidità, rende difficile l'interpretazione di questi dati. L'interpretazione EBMT dei dati esistenti per le indicazioni inserite in questa categoria, sostiene che il trapianto è un'opzione valida per i singoli pazienti dopo un'attenta discussione dei rischi e dei benefici con il paziente, ma che, per gruppi standardizzati di pazienti, il valore del trapianto necessita di ulteriori valutazioni. I trapianti per le indicazioni di questa categoria devono essere eseguiti in un centro specializzato con una grande esperienza e con un'infrastruttura adeguata, come definito dagli standard JACIE.
In sperimentazione - Developmental (D)	Indicazioni dove l'esperienza è limitata e sono necessarie ulteriori ricerche per definire il ruolo del trapianto. Questi trapianti devono essere eseguiti nell'ambito di un protocollo clinico, normalmente intrapreso da unità di trapianto con riconosciuta esperienza nella gestione di quella particolare malattia o di quel tipo di trapianto. I protocolli per i trapianti da effettuare nella categoria D dovranno essere approvati dai Comitati Etici locali e dovranno essere conformi agli standard internazionali vigenti. Le indicazioni rare in cui non è possibile effettuare studi clinici formali devono essere eseguite nell'ambito di un'analisi strutturata del registro, idealmente uno studio non interventistico/osservazionale dell'EBMT. I centri che eseguono trapianti in questa categoria devono soddisfare gli standard JACIE.

Malattia	Stato della malattia - sottotipi	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	CAR-T
Tumori maligni ematologici						
AML ^a	CR1 (rischio favorevole e MRD-) ^b	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I	
	CR1 (rischio favorevole e MRD+) ^b	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II	
	CR1 (rischio intermedio) ^b	S/II	CO/II	CO/II	CO/I	
	CR (rischio alto) ^b	S/II	S/II	S/II	GNR/I	
	CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II	
	APL CR2 MOLECOLARE	S/II	CO/II	GNR/III	S/II	
	Ricaduta o Refrattarietà	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III	
^a Alcuni centri considerano l'età avanzata (ad esempio, >60 anni) come un criterio di malattia ad alto rischio nel processo decisionale per il trapianto allogenico. Al di là delle indicazioni al trapianto, la terapia di mantenimento dopo il trapianto è sempre più utilizzata con l'obiettivo di migliorare i risultati di sopravvivenza (ad esempio, gli inibitori di FLT3 nella LAM FLT3-ITD [Bazarbachi A, et al. Haematologica. 2020]), anche se non vi è consensus definitivo su questo.						
ALL ^a	Ph (-), CR1 (rischio standard e MRD-) ^b	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/III	
	Ph(-), CR1 (rischio standard e MRD+) ^b	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II	CO/II
	Ph (-), CR1 (alto rischio) ^b	S/II	S/II	CO/II	GNR/III	
	Ph (+), CR1 (MRD-)	S/II	S/II	CO/II	CO/II	
	Ph (+), CR1 (MRD+)	S/II	S/II	S/II	GNR/II	
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II	
	Ricaduta o Refrattarietà	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II*
^a Alcuni centri considerano l'età avanzata (ad esempio, >60 anni) come un criterio di malattia ad alto rischio nel processo decisionale per il trapianto allogenico per ALL. Al di là delle indicazioni al trapianto, la terapia di mantenimento dopo il trapianto è sempre più utilizzata con l'obiettivo di migliorare i risultati di sopravvivenza, anche se non vi è consensus definitivo. *Non possibili per l'Italia per motivi regolatori (AIFA)						
CML	1 ^o CP che ha fallito 2 ^o o 3 ^o linea di TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II	
	Fase accelerata, crisi blastica o 1 ^o st CP	S/II	S/II	CO/II	GNR/III	
Mielofibrosi	Primaria o secondaria con un intermedio-2 o alto DIPSS score	S/II	S/II	S/III	GNR/III	
MDS	Very low e low-risk (IPSS-R)	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III	
	Intermediate-risk senza fattori aggiuntivi ^c (IPSS-R)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II	
	Intermediate-risk con fattori aggiuntivi ^c (IPSS-R)	S/II	S/II	S/II	GNR/III	
	High-, very high-risk (IPSS-R)	S/II	S/II	S/II		
	sAML in CR1 o CR2	S/II	S/II			
^c Fattori aggiuntivi includono >5% di blasti midollari, cariotipo sfavorevole, citopenie profonde (Hb <8 g/L, ANC <0,8 × 10 ⁹ /L, piastrine <50 × 10 ⁹ /L) o grave fibrosi del BM						
CMML	CMML-2 o MP-CMML	S/II	S/II	S/II	GNR/III	
	CMML-0 o CMML-1 con addizionali fattori di rischio ^d	S/II	S/II	S/II	GNR/III	
CLL	Poor risk disease refrattaria o ricaduta dopo una precedente linea di terapia (esclusa Richter's transformation)	CO/II	CO/II	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Richter's transformation	S/II	S/II	S/II	GNR/III	CO/II
LBCL	CR1 (IPI intermedio/alto alla diagnosi)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I	GNR/III
	Ricaduta "untested"	GNR	GNR	GNR	GNR	S/I*
	Early Relapse chemiosensibile, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I	S/II
	Late Relapse chemiosensibile, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/II	CO/II
	Relapse chemiosensibile dopo fallimento dell'autotrapianto	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	S/II
	Malattia Refrattaria	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/I	S/I*
	Linfoma Primitivo CNS	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	D/III
*ancora non possibile in Italia per motivi regolatori (AIFA)						

Tabella 2 – continua						
Malattia	Stato della malattia e sottotipi	MUD Allo	MUD AIC	MM/AD Allo	Allo	BAR-T
Soft tissue Sarcoma	Avanzato	D/III	NA	NA	D/II	
Sarcoma di Ewing's	Localmente avanzato/metastatico, chemiosensibile	D/III	NA	NA	CO/II	
Renal Cell Ca	Metastatico, refrattario ai trattamenti convenzionali	D/II	NA	NA	NA	
Colon-retto, Pancreas, ed altri tumori solidi selezionati	Metastatico, refrattario ai trattamenti convenzionali	D/III	NA	NA	NA	
Malattie Autoimmuni						
Sclerosi Multipla	RR-MS altamente attiva che ha fallito DMT	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I	
	MS progressiva con AIC, e MS aggressiva ^d	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
	MS progressiva senza AIC	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	
^d Aggressive MS as per Menon et al. [Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:1192-8.]						
Sclerosi Sistemica		D/III	GNR/III	GNR/III	S/I	
SLE		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
Morbo di Crohn		D/III	D/III	D/III	CO/II	
Artrite Reumatoide		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
JIA		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II	
AD Monogenica		CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	
Vasculiti	ANCA+ve, BD, Takayasu, altre	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
PM-DM		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
Citopenie Autoimmuni		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II	
Neuromielite Ottica		D/III	D/III	D/III	CO/II	
CIDP, MG e SPS		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
Diabete di tipo 1		GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II	
RCD tipo II		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	
ID Primaria		CO/II	CO/II	CO/II	NA	

Legenda Tabella 2:

Questa classificazione non comprende i pazienti per i quali è disponibile un donatore singenico.

AA= anemia aplastica, AD= malattie autoimmuni, AIC= componente infiammatoria attiva, AL= amiloidosi, ALL= leucemia linfoblastica acuta, Allo= trapianto allogenico, AML= leucemia mieloide acuta, APL= leucemia promielocitica acuta, Auto= trapianto autologo, Ca= carcinoma, CIDP= polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, CLL= leucemia linfatica cronica, CML= leucemia mieloide cronica, CMML= leucemia mielomonocitica cronica, CO= opzione clinica (può essere effettuato dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici), CP= fase cronica, CR1, 2, 3= prima, seconda, terza remissione completa, CTCL= linfoma cutaneo a cellule T, D= sperimentale (sono in corso e necessitano ulteriori studi), DIPSS= dynamic international prognostic score system, DMT= trattamenti modificanti la malattia, FL= linfoma follicolare, GNR= generalmente non raccomandato, HL= linfoma Hodgkin, HCT= trapianto di cellule ematopoietiche, ID= immunodeficienza, IPI= indice prognostico internazionale, IPSS-R= sistema internazionale di punteggio rivisto, JIA= artrite idiopatica giovanile, LBCL= linfoma a grandi cellule B, MCL= linfoma a cellule mantellari, MDS= sindromi mielodisplastiche, MG= miastenia grave, MM= mieloma multiplo, MMAD= donatori alternativi parzialmente compatibili (sangue del cordone ombelicale, donatori aploidentici e donatori con HLA parzialmente compatibile), MP-CMML= patologia mieloproliferativa, leucemia mielomonocitica cronica, MRD= malattia minima residua, MS= sclerosi multipla, MSD= donatore germano compatibile, MUD= donatore non consanguineo (status HLA 8/8, 10/10 o 9/10 se l'incompatibilità è in DQB1), NA= non applicabile, PM-DM= polimiosite-dermatomiosite, PNH= emoglobinuria parossistica notturna, PR= remissione parziale, RA= anemia refrattaria, RAEB= anemia refrattaria con eccesso di blasti,

RCD= celiachia refrattaria, RCMD= citopenia refrattaria con displasia multilineare, RR-MS= sclerosi multipla recidivante-remittente, S= standard di cura (generalmente indicato nei pazienti idonei), Sa= sarcoma, SAA= anemia aplastica grave, sAML= leucemia mieloide acuta secondaria, SLE= lupus eritematoso sistemico, SPS= sindrome della persona rigida, TCL= linfoma a cellule T, TKI= inibitori della tirosin-chinasi, WM= macroglobulinemia di Waldenström.

chemioterapia è associato a un elevato rischio di recidiva e questi pazienti potrebbero beneficiare di un allotrapianto. I giovani adulti con AML con mutazione di NPM1 che dopo 2 cicli di chemioterapia presentano una positività della MRD, quantificata mediante RQ-PCR nel sangue periferico, hanno tassi di ricaduta più elevati e dovrebbero essere valutati per una procedura allotrapiantologica. Mentre, sebbene la scelta sia tutt'oggi controversa, l'autotrapianto può essere preso in considerazione anche per i pazienti a rischio intermedio e ai pazienti con AML-M3 che raggiungono la CR2 e la negatività della MRD (1).

4.2 Leucemia linfoblastica acuta (ALL)

Secondo il report EBMT la ALL è la seconda patologia per indicazione più comune al trapianto allogenico, rappresentando il 17% dei casi (2). Il trapianto allogenico continua ad essere considerato lo standard di cura nei pazienti affetti da ALL ad alto rischio, definito da fattori di rischio convenzionali, dallo stato della MRD (i.e. citogenetica avversa, durata della remissione, mancato ottenimento della remissione, impossibilità di ricevere un trattamento di ispirazione pediatrica) e nella malattia recidivata. Il trapianto allogenico non è indicato per le ALL a rischio standard, soprattutto se MRD negativa (13,14).

I risultati del trapianto allogenico da UD sono in costante miglioramento, così come quelli da donatori aploidentici, diventando sempre di più una valida alternativa per i pazienti affetti da ALL che non hanno una MSD (15,16).

Negli ultimi anni l'algoritmo terapeutico dell'ALL ha subito importanti cambiamenti correlati alla presenza di nuove opzioni terapeutiche e del ruolo sempre più centrale della valutazione della MRD. Nei pazienti refrattari e recidivati con malattia Ph-negativa è stato introdotto un anticorpo monoclonale (mAb) bispecifico anti-CD19 engager delle cellule T (blinatumomab) e un mAb anti CD22-calicheamicina (un coniugato farmacologico inotuzumab ozogamicin) (17,18). La terapia con cellule CAR-T anti-CD19 è stata recentemente approvata per pazienti con età inferiore ai 25 anni, ed è prossima all'approvazione nei pazienti con età > ai 26 anni. Il trattamento delle ALL Ph positive è stato rivoluzionato dagli inibitori della tirosin-chinasi (TKI)(19). Il monitoraggio della MRD ha assunto un ruolo chiave nell'algoritmo terapeutico e nel processo decisionale (20).

E'ancora oggetto di dibattito se i pazienti con ALL a rischio standard che raggiungono la negatività della MRD in I linea con protocolli di trattamento di ispirazione pediatrica debbano essere sottoposti a trapianto. Ormai consolidato l'avvio a procedura allotrapiantologica dei pazienti con persistenza di positività di MRD dopo il consolidamento (21) e pazienti che presentano citogenetica sfavorevole alla diagnosi anche se MRD-negativi(22). La citogenetica sfavorevole include (ma non solo): bassa ipodiploidia; traslocazioni KMT2A (precedentemente MLL); t(8;14);cariotipo complesso (≥5 anomalie cromosomiche); ALL Ph-positiva.

4.3 Leucemia mieloide cronica (CML)

Il trapianto allogenico non è raccomandato come trattamento di prima linea. Nei pazienti affetti da CML in fase cronica (CP), la terapia di prima linea è rappresentata da TKI di prima e seconda generazione(35,36). I pazienti che falliscono la terapia di prima linea devono iniziare una terapia di seconda linea con TKI. La ricerca di un donatore è indicata nei pazienti che falliscono due linee di TKI. Pazienti che rientrano nella fascia di rischio 0-1 dell'EBMT score devono essere trattati con TKI di terza linea e appena raggiunta la risposta ottimale procedere all'allogtrapianto, se il punteggio di rischio EBMT è 0-1 o, in caso di precedente perdita di risposta citogenetica o ematologica al TKI di seconda linea, se il punteggio di rischio EBMT è 0-4. Se non c'è risposta ematologica al trattamento di seconda linea, i pazienti sono candidati ad allogtrapianto con qualsiasi punteggio di rischio EBMT. I pazienti con mutazioni ABL, resistenti ai TKI di terza generazione o con mutazione T315I, sono candidati al trapianto allogenico con qualsiasi punteggio di rischio EBMT dopo il fallimento della seconda o terza linea di TKI. (non si capisce il concetto)

I pazienti affetti da CML in fase avanzata che si sottopongono ad un trapianto allogenico, possono ricevere TKI o TKI± terapia intensiva come preparazione al trapianto, che dovrebbe essere eseguito il prima possibile dopo il raggiungimento della CP2, senza la necessità di risposte citogenetiche o molecolari profonde (1).

4.4 Neoplasie mieloproliferative (MPN)

Il trapianto allogenico è l'unica potenziale opzione terapeutica curativa per i pazienti con MPN. La prognosi favorevole della policitemia vera e della trombocitemia essenziale fa sì che tali patologie non rientrino nelle categorie in cui considerare il trapianto allogenico come opzione terapeutica a meno che non progrediscono in mielofibrosi o leucemia secondaria(37-39). A causa della mancanza di opzioni terapeutiche valide, l'allogtrapianto è un trattamento da considerare per la mielofibrosi primaria a rischio intermedio II e alto (secondo l'indice prognostico internazionale dinamico)(40). Nei pazienti più giovani con rischio intermedio I il trapianto è da considerarsi soprattutto se presenti mutazioni sfavorevoli come EZH2 o ASXL1 o citogenetica sfavorevole(41). L'esperienza di allogtrapianto in pazienti con malattia a basso rischio è limitata e rimane controversa.

L'introduzione degli inibitori di JAK nel trattamento della mielofibrosi primaria può contribuire a migliorare i sintomi costituzionali e la splenomegalia nel pre trapianto, ma il loro ruolo definitivo deve essere ancora determinato (42). L'autotrapianto per MPN non è generalmente raccomandato al di fuori degli studi clinici (1).

19% nel BM o 5-19% nel PB). Esistono due varianti della malattia, "displastica" e "proliferativa", a seconda della conta dei leucociti circolanti ($\leq 13 \times 10^9/L$ e $>13 \times 10^9/L$, rispettivamente)(45).

Per la valutazione dei fattori correlati alla malattia, si raccomanda l'uso di un sistema di punteggio prognostico specifico per la CMML (CPSS), possibilmente scelto tra quelli che includono informazioni molecolari (CPSS-molecular, GFMscore, Molecular Mayo Score)(46).

Come per le MDS, e nonostante l'assenza di evidenze da studi prospettici e retrospettivi, il trattamento pre-trapianto con agenti ipometilanti o chemioterapia intensiva è generalmente raccomandato per le CMML-2 e le CMML concaratteristiche proliferative e/o infiltrazione extramidollare non controllate dai farmaci citoriduttivi convenzionali, mentre il trapianto precoce può essere la strategia preferita per i pazienti con basse percentuali di blasti (1). Recentemente, è stato proposto un "punteggio per il trapianto di CMML", che include il genotipo ASXL1 e/o NRAS-mutato insieme a blasti BM $>2\%$ e co-morbidità, per facilitare la consulenza personalizzata per i candidati alla CMML per allotrapianto(47).

4.7 Leucemia linfatica cronica (CLL)

L'introduzione di farmaci quali ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, e venetoclax, ha cambiato gli algoritmi di trattamento nella CLL. L'EBMT e l'ERIC (European Research Initiative in CLL) hanno proposto una nuova definizione di CLL ad alto rischio, basata su anomalie di TP53 e sulla risposta al trattamento ai nuovi farmaci(48). I pazienti con CLL resistente alla chemioimmunoterapia ma completamente responsivi ai "pathway inhibitors" (PIs)(alto rischio I) dovrebbero essere trattati con questi farmaci e l'allotrapianto rimanere un'opzione solo in pazienti selezionati con un basso rischio legato alla procedura. I pazienti con CLL resistente sia alla chemioimmunoterapia che ai PIs (rischio elevato II) hanno esaurito le principali opzioni terapeutiche farmacologiche pertanto dovrebbero essere presi in considerazione per terapie più intensive quali terapie cellulari, comprese CAR-T, etrapiantologiche, se idonei. Le terapie cellulari e molecolari non si escludono a vicenda e potrebbero essere utilizzate in modo sinergico per sfruttarne appieno il loro potenziale (1).

I pazienti con CLL e una concomitante MDS e quelli con trasformazione clonale aggressiva della CLL dovrebbero essere considerati per allotrapianto, indipendentemente dallo stadio di trattamento della loro CLL(49). L'autotrapianto non è generalmente raccomandato nella CLL. Tuttavia, potrebbe essere considerata un'opzione clinica nei pazienti con una trasformazione istologica clonalmente non correlata alla CLL(50).

trattamento primario o successivo è equivoco e non può essere generalmente raccomandato (1, 104). La raccomandazione per l'autotrapianto come consolidamento dopo la terapia di prima linea contenente rituximab in situazioni ad alto rischio (ad esempio, pazienti che rispondono lentamente alla terapia di prima linea definita dalla PET ad interim necessita di ulteriori conferme da parte di studi comparativi (1).

Nel linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC), una serie di studi non comparativi e due studi randomizzati e controllati dimostrano che il consolidamento con autotrapianto in prima remissione è sicuro ed efficace e giustifica la classificazione come S/II(1,58).

4.8.2 Linfoma follicolare (FL)

Non ci sono prove scientifiche del beneficio del trapianto in CR1 nei pazienti con FL non trasformato e in quelli con trasformazione in alto grado che non hanno ricevuto un trattamento sistemico prima della trasformazione istologica. Al contrario, il consolidamento con autologo può essere un'opzione clinica nei pazienti chemio sensibili con trasformazione in alto grado, se hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, in particolare l'immunochemioterapia. Al di là della potenziale efficacia delle CAR-T nel FL(59), i nuovi farmaci, come idelalisib, non hanno modificato la storia naturale della malattia e le indicazioni al trapianto per il FL oltre la CR1 rimangono invariate (1). Il CAR-T anti-CD19 axicabtagene ciloleucel determina un elevato numero di risposte in terza e oltre linee di trattamento. Si tratta di un'opzione clinica il cui ruolo deve essere ancora ben definito.

4.8.3 Macroglobulinemia di Waldenström (linfoma linfoplasmacitico con gammopatia IgM; WM)

Con l'avvento di nuove strategie che prevedono l'utilizzo di agenti quali anticorpi monoclonale, gli analoghi delle purine, gli inibitori del proteasoma e gli inibitori delle chinasi, le strategie che utilizzano l'autotrapianto in prima linea nella WM sono sempre più messe in discussione e non sono raccomandate al di fuori degli studi clinici (1). L'autologo dovrebbe essere considerato come un'opzione clinica alla prima ricaduta e per i pazienti che richiedono più di una linea di terapia per ottenere una risposta. L'autotrapianto è stato raccomandato come opzione clinica per i soggetti più giovani affetti da WM con decorso clinico aggressivo o malattia ad alto rischio secondo l'IPSSWM. Sebbene non sia stata formalmente concordata una chiara definizione di WM aggressivo, l'allograpianto potrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con risposte di breve durata o refrattari all'immunochemioterapia, al trattamento con inibitore del proteasoma e/o agli inibitori della chinasi (60).

Il HL a predominanza linfocitaria nodulare comprende solo il 5% di tutti i pazienti con diagnosi di HL; il trapianto è limitato ai pazienti ad alto rischio con malattia recidivata(64).

4.9. Mieloma multiplo (MM)

L'introduzione e lo sviluppo dei nuovi agenti, come inibitori del proteasoma, farmaci immunomodulanti ed anticorpi monoclonali potrebbe cambiare la posizione del trapianto nella strategia di trattamento (65). Attualmente, l'autotrapianto in prima linea è lo standard di cura per i pazienti con nuova diagnosi ed eleggibili alla procedura (1). L'età deve essere considerata insieme alle co-morbidità, per cui non vi è un limite cronologico assoluto di diniego. È stato dimostrato che l'autotrapianto doppio o "tandem" è superiore a un singolo autotrapianto, anche se il beneficio della "seconda" procedura sembra essere limitato ai pazienti che non raggiungono la CR o la VGPR con la prima procedura di trapianto(66). Poiché la stragrande maggioranza dei pazienti ha, comunque, una ricaduta dopo l'autotrapianto, l'uso di un ulteriore autotrapianto, o "di salvataggio", dopo terapia di reinduzione è un'opzione e può essere di particolare beneficio nei pazienti che raggiungono un lungo intervallo libero da trattamento di almeno 18-24 mesi dopo il primo trapianto. La recidiva entro 12 mesi dal primo autotrapianto non mostra sensibilità agli alchilanti(67).

L'allogenico è un trattamento con potenziale curativo ma associato a notevole TRM e potrebbe essere utilizzato in pazienti selezionati ad alto rischio. La combinazione di autologo seguito da allotrapianto RIC ("auto-allo") ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti ad alto rischio (68), anche se con risultati difformi tra i diversi studi clinici. Recentemente, l'allogenico con PTCy si è dimostrato fattibile nel MM (69).

La terapia con CAR-T ha mostrato risultati promettenti nei pazienti con R/R MM che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un mAb anti-CD38(70,71). La possibilità che le CAR-T possano sostituire l'autotrapianto è oggetto di studi randomizzati di fase III (Karmma-3, NCT03651128, e Cartitude -4; NCT04181827).

4.10 Amiloidosi - AL

I pazienti con amiloidosi sistemica da immunoglobuline a catena leggera (AL) senza insufficienza cardiaca grave possono trarre beneficio da terapia di consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche(72). Tuttavia, il beneficio non è stato confermato in uno studio prospettico randomizzato che includeva pazienti con amiloidosi cardiaca avanzata(73). L'allotrapianto potrebbe essere considerato un'opzione clinica nei pazienti più giovani che hanno

a un ciclo di terapia immunosoppressiva in caso di MUD HCT) e (ii) evoluzione clonale della PNH a MDS/AM. I pazienti con scarsa risposta all'eculizumab che rimangono gravemente trasfusione-dipendenti possono essere presi in considerazione per il trapianto, a seconda della disponibilità di nuovi inibitori prossimali del complemento.

4.13 Tumori solidi

Il ruolo dell'autologo nel tumore della mammella ad alto rischio di recidiva e metastatico è stato valutato in diversi studi randomizzati e meta-analisi(76,77). La conclusione generale è che l'autotrapianto migliora la PFS ma non la OS. Tuttavia, l'autotrapianto può ancora rappresentare un'opzione clinica per pazienti selezionati con caratteristiche biologiche specifiche e/o con coinvolgimento grossolano dei linfonodi ascellari (setting adiuvante) o con malattia altamente chemiosensibile (setting avanzato).

Nel tumore germinale (GCT), l'autotrapianto è uno standard di cura per i pazienti con malattia refrattaria alla chemioterapia a base di platino o con una seconda o successiva recidiva, un'opzione clinica di seconda linea nei pazienti ad alto rischio dove però non è raccomandata come terapia di prima linea (78). Infine, l'autologo può essere considerata una potenziale opzione clinica in pazienti selezionati con sarcomi di Ewing e dei tessuti molli, medulloblastoma (1).

4.14 Malattie autoimmuni (AD)

Il trapianto autologo ed allogenico rappresentano un approccio terapeutico valido per molte forme gravi resistenti alle terapie standard dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi(79). La maggior parte delle procedure di trapianto per la AD sono state eseguite per la sclerosi multipla (SM), seguita dalla sclerosi sistemica (SSc), che attualmente rappresentano le due indicazioni standard per l'auto-trapianto. Esistono prove a sostegno del trattamento di pazienti accuratamente selezionati con malattia di Crohn, lupus eritematoso sistemico, neuromielite optica, poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica, miastenia grave, sindrome della persona rigida, vasculite sistemica (ANCA positiva, Takayasu, malattia di Behçet e celiachia refrattaria.

Nonostante il miglioramento della sopravvivenza nel tempo, l'allogotrapianto è rimasto prevalentemente utilizzato nei pazienti più giovani. Secondo i recenti dati del registro EBMT, questa strategia può potenzialmente fornire un controllo a lungo termine della malattia nell'AD refrattaria, il che giustifica ulteriori indagini soprattutto nei pazienti più giovani, soprattutto nei pazienti adulti più giovani con AD meno ben definite.

Bibliografia

1. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Cámara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Aug;57(8):1217-1239
2. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020. A report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022:1–11
3. Gooptu M, Romee R, St Martin A, Arora M, Al Malki M, Antin JH, et al. HLA- haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood.* 2021;138:273–82
4. Sanz J, Galimard JA, Labopin M, Afanasyev B, Angelucci E, Ciceri F, et al. Post- transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploiden- tical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol.* 2020;13:46
5. Sanz J, Galimard JE, Labopin M, Afanasyev B, Sergeevich MI, Angelucci E, et al. Post- transplant cyclophosphamide containing regimens after matched sibling, matched unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, a comparative study of the ALWP of the EBMT. *J Hematol Oncol.* 2021;14:84
6. Battipaglia G, Galimard JE, Labopin M, Raiola AM, Blaise D, Ruggeri A, et al. Post- transplant cyclophosphamide in one-antigen mismatched unrelated donor transplantation versus haploidentical transplantation in acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:562–71
7. Shouval R, Fein JA, Shouval A, Danylesko I, Shem-Tov N, Zlotnik M, et al. External validation and comparison of multiple prognostic scores in allogeneic hema- topoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2019;3:1881–90
8. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, Sorrow M, Pergam SA, Cheng GS, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allo- geneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003-2007 versus 2013- 2017 cohorts. *Ann Intern Med.* 2020;172:229–39

18. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia*. 2021;35:3044–58.
19. Muffly L, Kebriaei P. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults: therapeutic options and dilemmas in 2020. *Semin Hematol*. 2020;57:137–41
20. Pavlů J, Labopin M, Niittyvuopio R, Socié G, Yakoub-Agha I, Wu D, et al. Measurable residual disease at myeloablative allogeneic transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective registry study on 2780 patients from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol*. 2019;12:108
21. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133:1548–59
22. Lazaryan A, Dolan M, Zhang MJ, Wang HL, Kharfan-Dabaja MA, Marks DI, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcomes of adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Haematologica*. 2021;106:2295–6
23. Brissot E, Labopin M, Russo D, Martin S, Schmid C, Glass B, et al. Alternative donors provide comparable results to matched unrelated donors in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in second complete remission: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:1763–72
24. Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer*. 2017;123:1965–70
25. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439–48
26. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE- X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398:491–502
27. Dholaria B, Savani BN, Huang XJ, Nagler A, Perales MA, Mohty M. The evolving role of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of chimaeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2021;193:1060–75

- myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114:5264–70
39. McLornan DP, Sirait T, Hernández-Boluda JC, Czerw T, Hayden P, Yakoub-Agha I. European wide survey on allogeneic haematopoietic cell transplantation practice for myelofibrosis on behalf of the EBMT chronic malignancies working party. *Curr Res Transl Med*. 2021;69:103267
40. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, Ditschkowski M, Alchalby H, Cervantes F, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 2015;125:3347–50
41. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29:2126–33.
42. Stübiger T, Alchalby H, Ditschkowski M, Wolf D, Wulf G, Zabelina T, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28:1736–8.
43. Gagelmann N, Eikema DJ, Stelljes M, Beelen D, de Wreede L, Mufti G, et al. Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogeneic stem-cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104:929–36.
44. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753–62.
45. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia*. 2008;22:1308–19.
46. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortés J, De Witte T, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. *Hemasphere*. 2018;2:e150
47. Gagelmann N, Badbaran A, Beelen DW, Salit RB, Stölzel F, Rautenberg C, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2021;5:1760–9
48. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132:892–902

58. Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2016;127:1642–9.
59. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal A, William BM, Munoz J, Salles GA, et al. Out- comes in ZUMA-5 with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) who had the high-risk feature of progression within 24 months from initiation of first anti- CD20-containing chemoimmunotherapy (POD24). *J Clin Oncol*. 2021;39:7515
60. Dimopoulos M, Kastrdis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macro- globulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124:1404–11.
61. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1331–42.
62. Domingo-Domenech E, Duarte RF, Boumedil A, Onida F, Gabriel J, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fun- goides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1391–401.
63. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:3794–804.
64. Eichenauer DA, Engert A. Current treatment options for nodular lymphocyte- predominant Hodgkin Lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2021;33:395–9.
65. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4:343–50.
66. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, Zamagni E, Gamberi B, Crippa C, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:991.
67. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:773–9.
68. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:1110–20.

79. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jul;57(7):1055-1062.
80. Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, et al. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1367-71.