

RECIDIVA DOPO IMMUNOTERAPIA CON BLINATUMOMAB E/O INOTUZUMAB OZOGAMICIN NELLA LLA-B PEDIATRICA: ESPRESSIONE ANTIGENICA E STRATEGIE DI SALVATAGGIO

Dott. Michele Marinelli

Dipartimento di Onco-ematologia, Terapia cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Disclosures of Michele Marinelli

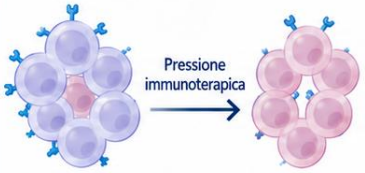
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

Antigen escape: non esiste un solo meccanismo

Diversi percorsi, stesso risultato: vantaggio della leucemia sotto pressione immunoterapica

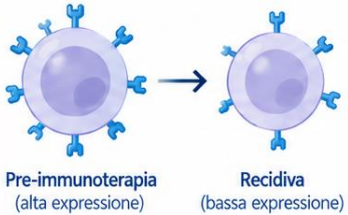
1 SELEZIONE CLONALE

Clone CD-dim/neg pre-esistente con vantaggio sotto pressione immunoterapica



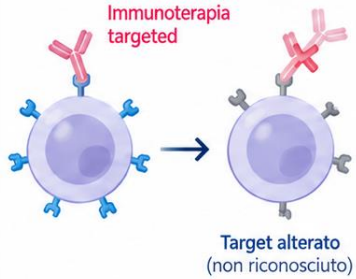
2 MODULAZIONE DEL TARGET

Riduzione della densità antigenica → soglia di riconoscimento insufficiente



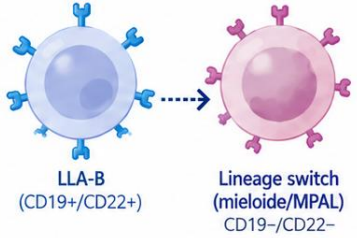
3 ALTERAZIONI DEI MARCATORI DI SUPERFICIE

Splicing / mutazioni / frameshift → epitope loss o mancata expressione di membrana



4 LINEAGE SWITCH

Plasticità B → mieloide/MPAL più tipica in KMT2A-r / TCF3::ZNF384



L'escape antigenico non comporta necessariamente la perdita del target: l'antigene può rimanere presente, con una espressione modificata.

Locatelli et al. | *Leuk Lymphoma.* 2023 *CD19-negative relapse after CD19-targeted immunotherapy*
Huang et al. | *Front Immunol.* 2026 *Antigen escape and lineage switch after CAR-T cell therapy*

Recidiva CD19 negativa dopo immunoterapia target anti-CD19

Incidence of CD19-negative relapse after CD19-targeted immunotherapy in R/R BCP acute lymphoblastic leukemia: a review

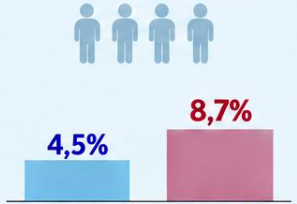
Locatelli F et al. Leukemia & Lymphoma. 2023;64(10):1615–1633.

Revisione sistematica • 92 pubblicazioni analizzate • 39 studi non sovrapposti inclusi nelle analisi principali.

La recidiva CD19– è riportata dopo entrambe le strategie, con frequere numericamente maggiori nelle casistiche CAR-T.

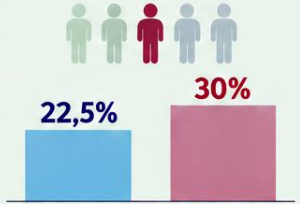
SU TUTTI I PAZIENTI TRATTATI

Pazienti con recidiva CD19– sul totale dei pazienti trattati



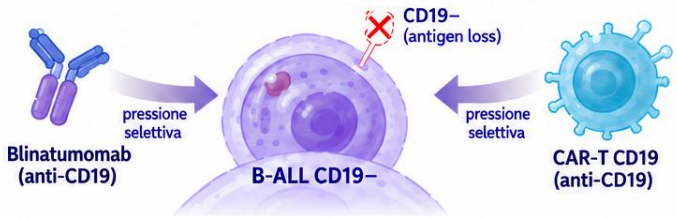
TRA I PAZIENTI CHE RECIDIVANO

Pazienti con recidiva CD19– sul totale dei pazienti recidivati



COME INTERPRETARE IL CONFRONTO

Analisi derivate da studi eterogenei per popolazioni, definizione e metodologie di valutazione di CD19, reporting degli eventi e durata del follow-up.



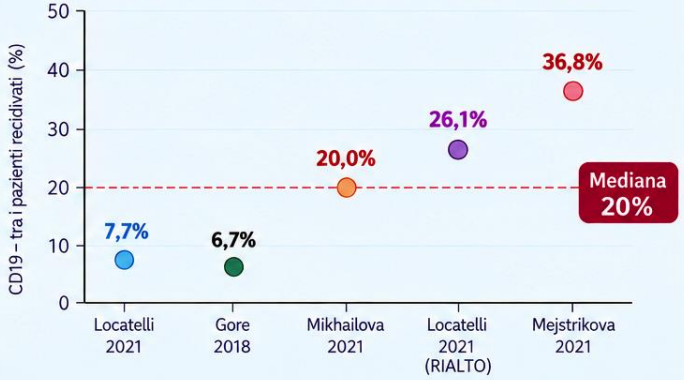
Nei pazienti pediatrici trattati con blinatumomab?

La review mostra una marcata variabilità tra le singole casistiche

MEDIANA NEGLI STUDI PEDIATRICI

20%

CD19– tra i pazienti recidivati (range 7,7 – 36,8%)



Dopo blinatumomab la perdita di CD19 è possibile, ma la sua frequenza non è definita con precisione e varia notevolmente tra gli studi.

RECIDIVE DOPO BLINATUMOMAB NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA DELLA LLA-B HR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Blinatumomab for Replacing Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

M. Schrappe,[1] F. Locatelli,[2,3] M.G. Valsecchi,[4,5] G. Zugmaier,[6,7] M. Vossen-Gajcy,[1] J. Starý,[8,9] A. Attarbaschi,[10,11] A. Möricke,[1] J.-P. Bourquin,[12] D. Barbaric,[13,14] S. Elitzur,[15-17] D. Silvestri,[5,18] A. Kolenova,[19] L. Dalla-Pozza,[20] N. Bodmer,[12] M. Stanulla,[21] J. Alten,[1] F. Zaman,[22] A. Bergmann,[23] G. Cazzaniga,[4,5] M. Brüggemann,[24] B. Buldini,[25,26] R. Köhler,[27] G. Fazio,[4,5] C. Rössig,[28] L. Sramkova,[8,9] R. Parasole,[29] P. Hundsdörfer,[30] M.C. Putti,[31] A. Borkhardt,[32] F. Fagioli,[33,34] L.R. Bettini,[4,35] F. Poyer,[10,11] A. von Stackelberg,[36] L. Vinti,[2,3] V. Conter,[5] M. Zimmermann,[21] C. Rizzari,[35] G. Cario,[1] and A. Biondi,[4,5] for the AIEOP-BFM ALL 2017 Consortium*

Published September 16, 2026 | N Engl J Med 2026;395:1075-1089 | DOI: 10.1056/NEJMoa2604166
VOL. 395 NO. 11 | Copyright © 2026

Incidenza di recidiva

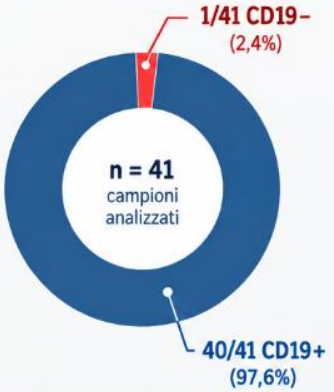
(Intention-to-treat population)

Blinatumomab (n = 358)	Chemioterapia (n = 351)
31 recidive	57 recidive
8,7% (31/358)	16,2% (57/351)

Hazard ratio per recidiva **0,49** (95% CI 0,32–0,74) | p < 0,001

Espressione di CD19 alla recidiva

Campioni disponibili dei due bracci combinati



Sedi di recidiva dopo blinatumomab

(n = 31 recidive)



Complessivamente, 3 recidive (9,7%) nel braccio blinatumomab hanno coinvolto il SNC (1 SNC isolato + 2 con altra sede).

Nel trial AIEOP-BFM ALL 2017, le recidive dopo blinatumomab sono prevalentemente midollari.
CD19 risulta quasi sempre rilevabile nei campioni analizzati, anche se il dato fenotipico non è separato per braccio.

CD22 ALLA RECIDIVA DOPO INOTUZUMAB:
evidenze pediatriche, tra perdita e modulazione dell'antigene

BHOJWANI et al.
Leukemia 2019

Studio monocentrico pediatrico/young adults

51 pazienti trattati con InO → **28/42 (67%)** risposta completa (RC) → **12 recidive**

VALUTAZIONE DI CD22 ALLA RECIDIVA
(in 3 pazienti)

CD22 ALTERATO IN TUTTI I PAZIENTI (3/3)



1/3	1/3	1/3
parzialmente CD22+	CD22−	↓ CD22

ITCC-059
Pennesi et al. • Leukemia 2022

Studio multicentrico pediatrico (ITCC)

70 pazienti trattati con InO → **17** recidive → CD22 valutabile alla recidiva in **10/17 (59%)**

STATO DI CD22 ALLA RECIDIVA
(n = 10 pazienti)



- **CD22− 3/10 (30%)**
- **CD22 parzialmente negativo 2/10 (20%)**
- **CD22 positivo 5/10 (50%)**

5/10 (50%) con perdita completa o **parziale di CD22**

La modulazione/perdita di CD22 dopo InO è documentata in età pediatrica, ma la sua frequenza reale rimane tuttavia poco definita.

Bhojwani D, Pui C-H, Pei D, et al.
CD22 expression and incidence of CD22 loss in children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin. *Leukemia.* 2019;33:884–892.

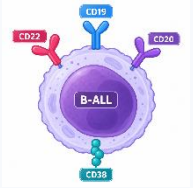
Pennesi E, Orciuolo E, Evangelista M, et al. (ITCC-059 study group).
Characterization of CD22 antigen expression at relapse in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin: results from the ITCC-059 study. *Leukemia.* 2022;36:1516–1524.

RECIDIVA DOPO IMMUNOTERAPIA: IL FENOTIPO GUIDA LA SCELTA TERAPEUTICA

Dall'immunofenotipo al trattamento: un percorso decisionale integrato

ALLA RECIDIVA: COSA RIVALUTARE?

1 IL FENOTIPO

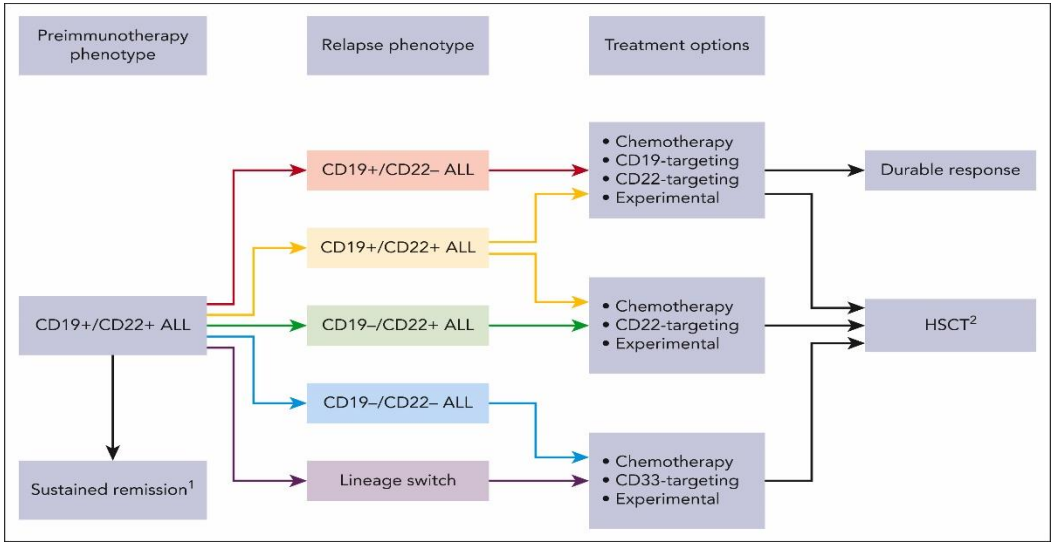


Quali target sono ancora disponibili?

2 INTEGRARE IL CONTESTO CLINICO

- Carico di malattia attuale
- Timing della recidiva (precoce vs tardiva)
- Malattia extramidollare / CNS
- Terapie precedenti e storia di HSCT
- Tossicità pregresse (neurotossicità, epatotossicità, ecc.)
- Bersagli molecolari azionabili (es. TKI in Ph+)

STRATEGIE TERAPEUTICHE POST-IMMUNOTERAPIA IN BASE AL FENOTIPO DI RECIDIVA



Lamble AJ, Kovach AE, Shah NN. How I treat postimmunotherapy relapsed B-ALL. Blood. 2025;145(1):64–75.

IL FENOTIPO DELLA RECIDIVA DEFINISCE LE OPZIONI TERAPEUTICHE.
IL CONTESTO CLINICO GUIDA LA SCELTA DELLA STRATEGIA OTTIMALE.

DALL'IMMUNOTERAPIA ALLA RECIDIVA: LA COORTE OPBG

Studio osservazionale retrospettivo monocentrico - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

CRITERI DI INCLUSIONE

ETÀ
<18 anni alla diagnosi

DIAGNOSI
LLA-B Ph−, CD19+ e CD22+

IMMUNOTERAPIA PRECEDENTE
Blinatumomab e/o Inotuzumab ozogamicin

RECIDIVA
Recidiva di LLA-B dopo l'immunoterapia

PERIODO DI INCLUSIONE
Gennaio 2020 – aprile 2026

CRITERIO DI ESCLUSIONE

PRECEDENTE TERAPIA con
CAR-T cells

COORTE ANALIZZATA

n = 22

OBIETTIVO

Caratterizzare la recidiva dopo blinatumomab e/o inotuzumab

pattern anatomici • espressione di CD19/CD22 • strategie di salvataggio • *outcome*

CARATTERISTICHE DELLA COORTE

Pazienti con LLA-B recidivata dopo precedente immunoterapia

COORTE
22
pazienti

ETÀ ALL'INIZIO DELL'IMMUNOTERAPIA
8 anni
mediana (range 1,8–19,5)

INDICAZIONE ALL'IMMUNOTERAPIA
R/R 12/22 (54,5%)
1ª linea 10/22 (45,5 %)

IMMUNOTERAPIA RICEVUTA

Solo blinatumomab	12/22	54,5%
Blinatumomab + InO	9/22	41%
Solo inotuzumab	1/22	4,5%

RISPOSTA ALL'IMMUNOTERAPIA

Remissione completa 22/22 (100%)

MRD molecolare negativa 18/22 (82%)

CONSOLIDAMENTO

TCSE allogenico 9/22 (41%)

8/9 dopo R/R • 1/9 in prima remissione HR

RECIDIVE DOPO IMMUNOTERAPIA: QUANDO E DOVE?

Timing e localizzazione della recidiva nella coorte OPBG

Bambino Gesù OSPEDALE PEDIATRICO

QUANDO

DALLA FINE DELL'IMMUNOTERAPIA ALLA RECIDIVA

390

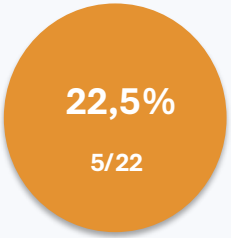
giorni

mediana (range 10–896)

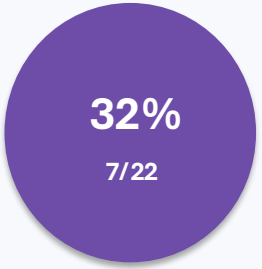
DOVE



MIDOLLARE (BM) ISOLATA



EXTRAMIDOLLARE (EMD) ISOLATA



COMBINATA (BM+EMD)

54,5% (12/22)
con componente extramidollare
EMD isolata + recidiva combinata

9/12
Immunoterapia per malattia R/R

DOVE RECIDIVA LA MALATTIA EXTRAMIDOLLARE?

PATTERN DELLA RECIDIVA EXTRAMIDOLLARE

EMD ISOLATA
5/12

COMBINATA (BM + EMD)
7/12

SEDE PIÙ FREQUENTE
SNC 8/12
delle recidive con EMD

SEDI EMD SECONDO LA PRECEDENTE ESPOSIZIONE

ESPOSIZIONE	SNC	OSSO	RENE
BLINA 5/12 EMD	5	1	—
BLINA + InO 6/9 EMD	3	3	1
InO 1/1 EMD	—	1	1

un paziente può contribuire a più localizzazioni EMD

SEDE GIÀ COINVOLTA PRIMA DELL'IMMUNOTERAPIA

3/8	4/5	2/2
SNC	OSSO	RENE

Una quota rilevante delle EMD interessa sedi già coinvolte in precedenza

TARGET CONSERVATO, ESPRESSIONE MODULATA

Dalla presenza/assenza alla caratterizzazione qualitativa di CD19 e CD22 alla recidiva

Bambino Gesù OSPEDALE PEDIATRICO

1 | IL TARGET È ANCORA PRESENTE ALLA RECIDIVA?

21/22 — 95,5%

CD19 e CD22 conservati alla recidiva

1/22 — 4,5%

lineage switch mieloide

CD19– / CD22– • KMT2A-r

recidiva BM isolata dopo Blina

2 | SE E' PRESENTE, COME CAMBIA L'ESPRESSIONE?

CD19

20/21

espressione conservata

→

Blinatumomab • 20 esposti

1/21

CD19-dim

Unica modulazione di CD19 osservata dopo esposizione a Blina

CD22

15/21

espressione conservata

→

Inotuzumab • 10 esposti

6/21

espressione modulata

5 dim • 1 parziale

Tutte le modulazioni di CD22 osservate dopo esposizione a InO

MESSAGGIO CHIAVE

I target restano quasi sempre rilevabili, ma la loro espressione può modificarsi alla recidiva.

Le modificazioni qualitative sono state osservate solo nei pazienti esposti alla terapia diretta contro quello specifico target.

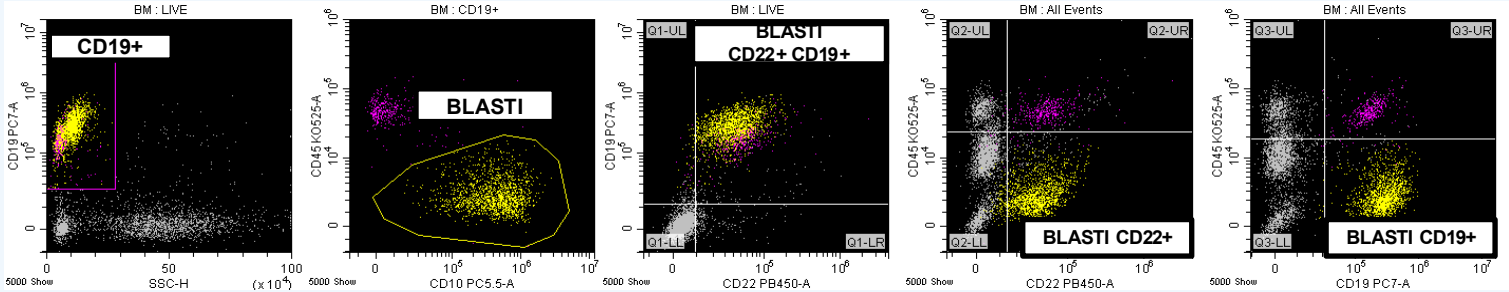
CD19 E CD22 ANCORA PRESENTI ALLA RECIDIVA

Confronto citofluorimetrico su aspirato midollare alla diagnosi e alla recidiva in un paziente della coorte

Bambino Gesù OSPEDALE PEDIATRICO

DIAGNOSI

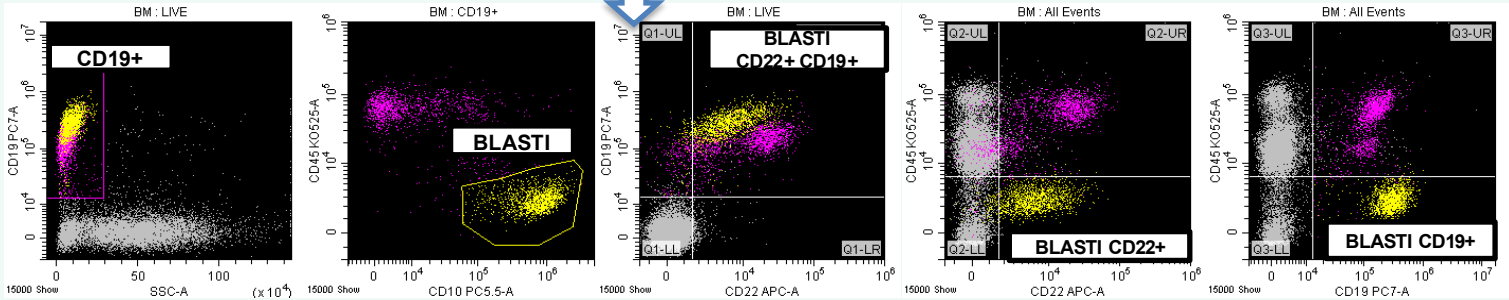
CD19+ • CD22+



DOPO INOTUZUMAB e BLINATUMOMAB

RECIDIVA

CD19+ • CD22+



TARGET PRESERVATI

Nello stesso paziente, CD19 e CD22 rimangono identificabili sui blasti alla recidiva

Immagini gentilmente fornite dalla Dott.ssa Valentina Bertaina – Laboratorio di Citofluorimetria, OPBG

IL TARGET: UNA SECONDA OPPORTUNITÀ

Strategie di salvataggio e risposta nella coorte OPBG

Bambino Gesù OSPEDALE PEDIATRICO

TRATTAMENTO DI SALVATAGGIO

19/22 (86%) — Immunoterapia /chemio-immunoterapia

- **10** CD19-CAR-T
- **4** Blinatumomab
- **3** Blina + InO
- **2** Inotuzumab

3/22 (14%) — chemioterapia e/o radioterapia

RISPOSTA

REMISSIONE COMPLETA

21/22

95,5%

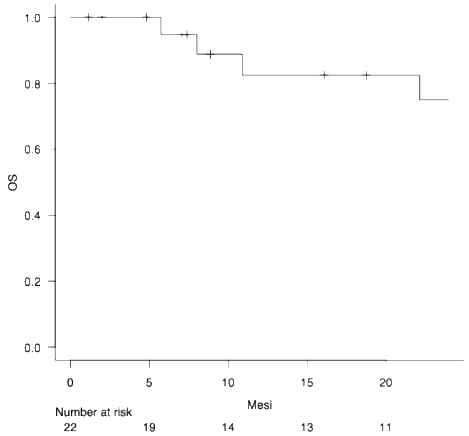
dopo il trattamento di salvataggio

DOPO LA REMISSIONE | **13/21** — TCSE allogenico • 62%

Target preservato → possibilità di un nuovo salvataggio immunoterapico nella maggior parte dei pazienti

OS e EFS dalla recidiva

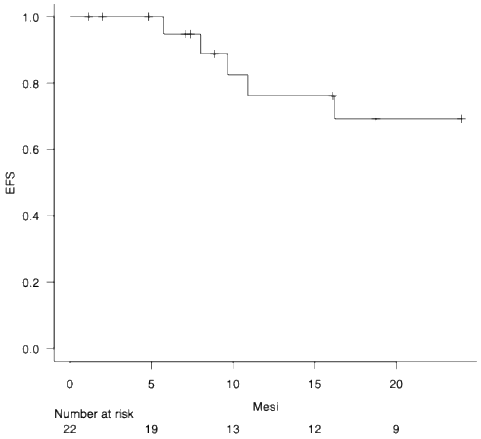
OS



75%

95% CI 45,6–90,0%

EFS



69.2%

95% CI 40,7–86,0%

Analisi delle curve di sopravvivenza stimate con metodo Kaplan-Meier utilizzando R (v4.2.2)

2 ANNI

5/22 DECESSI

- 3 — recidive
- 1 — refrattarietà
- 1 — infezione

I NUOVI CASI CONFERMANO IL MESSAGGIO

5 nuove recidive da maggio a settembre 2026

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

ESPOSIZIONE PRECEDENTE

5 nuovi pazienti

- 2 BLINA
- 3 BLINA + InO

ALLA RECIDIVA

4/5
CD19+ / CD22+
TARGET PRESERVATI

1/5
CD19- / CD22-
SWITCH MIELOIDE
(KMT2Ar)

SEDI DI RECIDIVA

BM ISOLATO
3/5

BM + EMD
2/5

RENE 1 • OSSO 1

Rene e osso:
sedi già coinvolte
precedentemente

TERAPIA DI SALVATAGGIO

CD19 CAR-T
4

Chemio-immuno
(FLA+GO+Menin inhib.)
1

DOPO LA TERAPIA DI SALVATAGGIO

4/5 REMISSIONE COMPLETA (CD19-CAR-T)

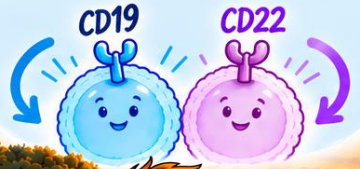
1/5 In corso il trattamento (FLA+GO+Menin inhib.)

TAKE-HOME MESSAGE

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

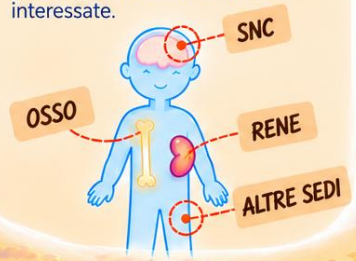
01 I TARGET POSSONO ESSERE RIUTILIZZATI

- CD19 e CD22 sono generalmente ancora espressi alla recidiva.
- L'espressione del target può **modificarsi**.
- È spesso possibile **riutilizzare strategie dirette contro gli stessi target.**



02 LA RECIDIVA PUÒ ESSERE EXTRAMIDOLLARE

- Il SNC è una sede frequente.
- Possono essere coinvolte altre sedi (osso, rene, cute, ecc.).
- Talvolta la recidiva si manifesta in sedi già precedentemente interessate.

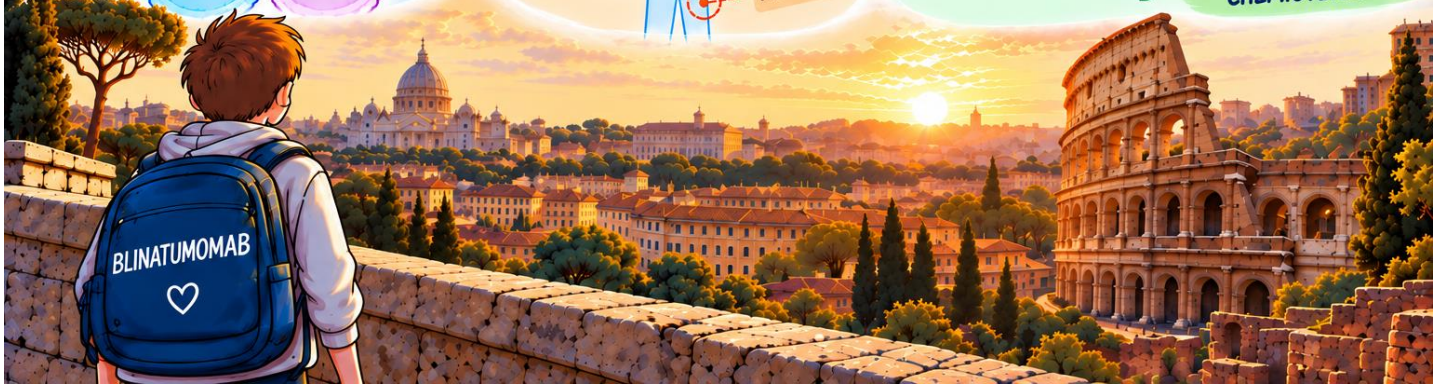


03 ALLA RECIDIVA RIVALUTARE LA MALATTIA

PER SCEGLIERE LA STRATEGIA MIGLIORE

- **Fenotipo** (CD19, CD22, altri target)
- **Profilo molecolare**
- **Sedi di recidiva**
- **Storia di malattia** (precedenti terapie/TCSE)

→ PRIVILEGIARE APPROCCI IMMUNOTERAPICI
NUOVA REMISSIONE
ELEVATA EFFICACIA
RIDUZIONE DELLA TOSSICITÀ DELLA CHEMIOTERAPIA



Pediatric Hematology/Oncology and Cell and Gene Therapy
IRCCS "Bambino Gesù" Children's Hospital - Rome

Director: Prof. Franco Locatelli

Hematology Unit
Roberta Caruso
Luciana Vinti
Luisa Strocchio
Valeria Paganelli
Michele Marinelli
Elena Mariggiò
Giacomina Megaro
Katia Girardi
Mariateresa Romano
Valentina Coletti
Francesca Stocchi
Giuseppe Palumbo
Matteo Luciani
Maria Paola Bevacqua



Clinical Trial Center
Maria Giuseppina Cefalo
Vito Andrea Dell'Anna
Matteo Amicucci

Flow Cytometry Lab
Valentina Bertaina
Raffaella Sborgia
Marco Emili

Hematopoietic Stem Cell Transplant and Cell/Gene Therapy Unit
Pietro Merli
Daria Pagliara
Mattia Algeri
Marco Becilli
Francesca Del Bufalo
Roberto Carta
Emilia Boccieri
Federica Galaverna
Barbarella Lucarelli
Rita Maria Pinto
Francesco Quagliarella
Chiara Rosignoli
Carmen Dolores De Luca

michele.marinelli@opbg.net