

CONVEGNO INTERREGIONALE SIE

Delegazioni Umbria e Marche

Società Italiana di Ematologia

NOVITÀ TERAPEUTICHE NEI LINFOMI NON-HODGKIN E MIELOMA MULTIPLO: FOCUS SU ANTICORPI BISPECIFICI E CAR-T

Assisi, Sala Conciliazione, Comune di Assisi
4 Novembre 2026

Ruolo dell'intelligenza artificiale nella scelta della terapia T-Cell engaging nel mieloma multiplo

Dott. ssa Lucia Mannucci

Department of Clinical and Molecular Sciences (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Italy

Scegliere tra CAR-T e bispecifico:
una decisione a più variabili

Malattia
- Carico di malattia e cinetica
- Rischio citogenetico
- Linee precedenti e refrattarietà

Paziente
- Età, fragilità, comorbidità
- Funzione d'organo
- Anamnesi di infezioni e citopenie

Terapia
- Target (BCMA, GPRC5D)
- Profilo di tossicità

Sistema
- Disponibilità dei farmaci
- Tempi di accesso e produzione CAR-T
- Logistica del centro

L'evidenza di popolazione non definisce una gerarchia di efficacia

Cosa dicono i trial

- Nessun confronto diretto CAR-T vs bispecifici
- Ogni trial confronta la propria terapia con un controllo standard (es. DPd)
- Popolazioni arruolate diverse tra gli studi

Cosa servirebbe

- Una scelta mirata sul singolo paziente
- Strumenti che integrino variabili cliniche e biologiche

La domanda clinica resta aperta: a chi, quando, con quale terapia?

Fonte: Merz et al., J Hematol Oncol 2026

Il tempo conta: l'esempio del Functional High Risk

CAR-T in seconda linea (CARTITUDE-4, sottogruppo FHR)

- FHR = progressione entro 18 mesi da trapianto o inizio della prima linea
- 79 pazienti FHR (40 cilta-cel, 39 terapia standard)

PFS mediana:
Non raggiunta vs 12 mesi
≥ RC:
68% vs 39%
MDR negativa:
65% vs 10%

CAR-T in linee avanzate (Hashmi, Blood Cancer J, 2026)

- 208 pazienti, 56% FHR (progressione entro 24 mesi dalla prima linea)
- Mediana di 5 linee precedenti

PFS mediana:
11 vs 13 mesi (p=0.15)
OS:
34 vs 55 mesi (p=0.025)

Il timing della CAR-T potrebbe influenzare gli esiti: **l'IA può aiutarci?**
confronto indiretto, definizioni di FHR diverse

Fonte: Costa LJ et al., J Clin Oncol 2024;42(suppl 16):7504. Hashmi H et al., Blood Cancer J 2026;16(1):74

Che ruolo ha l'IA nella decisione clinica?

POTENZIALITÀ REALI

Cosa fa:

- **Sintesi multidimensionale:** aggrega in un modello coerente variabili eterogenee (carico tumorale, cinetica, comorbidità d'organo, disponibilità logistica)
- **Supporto analitico:** affianca e potenzia il giudizio clinico con stime probabilistiche personalizzate
- **Stratificazione fine:** rileva interazioni complesse non catturate dai punteggi lineari convenzionali

CONFINI E LIMITI

Cosa NON fa:

- **Non sostituisce il team multidisciplinare:** la responsabilità e la ponderazione contestuale restano umane
- **Non automatizza la gestione operativa:** non decide in autonomia timing di aferesi, bridging o infusione
- **Non rimpiazza i sistemi standard:** non cancella la stadiazione formale ISS / R-ISS, ma la integra

Intelligenza artificiale e scelta della terapia T-Cell engaging: cosa abbiamo trovato

2081	Studi su mieloma multiplo e terapie CAR-T o anticorpi bispecifici
80	Focalizzati su score o modelli prognostici
21	Con parole chiave IA/ML, di cui solo 4 con applicazione effettiva
2	Studi orientati esplicitamente a scenari di scelta terapeutica

IL VUOTO ATTUALE

Nessuno dei due studi confronta le terapie sul singolo paziente

Manca un algoritmo validato in grado di prevedere l'outcome differenziale tra CAR-T, bispecifico e terapia standard nello stesso profilo clinico.

Fonte: PubMed, 27/10/2026, titolo/abstract, esclusi i review. Query nella slide di backup.

Gli score stimano rischio e tossicità, non quale terapia scegliere

CAR-T · OUTCOME

MyCARe

- 136 pazienti per lo sviluppo, 133 per la validazione
- Malattia extramidollare, refrattarietà a lenalidomide, citogenetica, ferritina

CAR-T · TOSSICITÀ

CAR-HEMATOTOX

- 113 pazienti, 6 centri
- Tossicità ematologica e risposta

BISPECIFICI · TOSSICITÀ

Frenking 2026

- 123 pazienti di scoperta e 155 di validazione
- HTX ed EASIX: più infezioni; risposte e sopravvivenza peggiori

Modelli prognostici: con questa terapia, quanto rischia il paziente?
Modello di scelta: con quale terapia andrà meglio?

Fonte: Gagelmann JCO 2024; Rejeski J Hematol Oncol 2023; Frenking Blood Cancer Discov 2026

Validazione su coorti indipendenti

METODOLOGIA

Perché è importante

- Un modello performante su una coorte può non generalizzare a popolazioni con caratteristiche cliniche o demografiche diverse
- Non migliora direttamente le prestazioni: ne valuta la generalizzabilità

PANORAMA DELLA LETTERATURA

Cosa mostra la letteratura

- MyCARe e Frenking includono una coorte di validazione
- Jarrah (review sui modelli trattamento-specifici nel mieloma) 13 modelli, decision curve analysis in 2, nessuno implementato come strumento di supporto decisionale

Fonte: Jarrah et al., Eur J Haematol 2026

Interpretabilità: il clinico deve comprendere perché il modello produce quel risultato

Da scatola nera

- Restituisce solo una probabilità numerica isolata
- Impossibile verificare se la decisione si fondi su meccanismi biologici o bias di dataset
- Inutilizzabile nella discussione con il team multidisciplinare e nel consenso con il paziente

A modello interpretabile

- Esplicita quali parametri pesano e in quale direzione (favorevole vs sfavorevole)
- Permette al medico di convalidare la coerenza biologica del risultato
- Rende la predizione trasparente, spiegabile e deontologicamente sostenibile

Esempio: regressione logistica con coefficienti leggibili e SHAP per spiegare le singole predizioni

Il nostro modello: **Stratificazione FHR-MM alla diagnosi**

Soglia decisionale: `0.206`

Privilegia la sensibilità per ridurre al minimo i falsi negativi ad alto rischio (prevalenza FHR 22,6%)

VALORE PREDITTIVO NEGATIVO

0.876

NPV complessivo alla diagnosi
0.913 nei pazienti in stadio ISS III

VALORE PREDITTIVO POSITIVO

0.326

PPV del modello predittivo
Superiore a 0.260 dello stadio ISS ≥ 2

DISCRIMINAZIONE

0.647

ROC-AUC (95% CI: 0.564 - 0.723)
Performance globale moderata

Finalità clinica: strumento di screening basato su variabili di routine per identificare tempestivamente i pazienti candidabili a monitoraggio intensivo.

Limite intrinseco: validazione unicamente interna, nessun dato diretto relativo al tipo di trattamento T-Cell engaging erogato.

Fonte: Morè et al., Clinical machine learning model for early prediction of functional high-risk Multiple Myeloma

Applicazione del modello su un caso reale d'esempio

Profilo Clinico

- Uomo, 82 anni | Performance Status 1
- Stadiazione classica: **ISS 1 | R-ISS 1** (FISH Normal)
- Laboratorio: Emoglobina 10.5 g/dL | Piastrine 174 x10³/mm³ | LDH 136 U/L
- Funzione d'organo: Creatinina 0.85 mg/dL (Insufficienza renale: Sì)

Predizione Finale: 22.36% di probabilità

Esito: ALTO RISCHIO FUNZIONALE (FHR)

Il Ragionamento dell'Algoritmo (Oltre i Sistemi Lineari)

Perché il modello ha attivato l'allarme?
Spiegazione SHAP semplificata:
L'algoritmo rileva l'impatto del Performance Status 1, combinato con lo stadio ISS e il rischio FISH e la presenza di insufficienza renale.
Anche in presenza di esami ematochimici apparentemente stabili (Anemia lieve, Piastrine e LDH normali), la combinazione di questi fattori accende una spia.

Fonte: Morè et al., Clinical machine learning model for early prediction of functional high-risk Multiple Myeloma, 2026

Dagli score alla scelta terapeutica

CAMBIAMENTO DI PARADIGMA

Modelli di Scelta

Oggi: Usiamo score che stimano il rischio di una terapia già scelta (es. CAR-HEMATOTOX)
Domani: Servono modelli in grado di stimare quale trattamento offrirà il massimo beneficio differenziale (CAR-T vs Bispecifico) nello stesso paziente.

OLTRE IL SINGOLO CENTRO

Affidabilità Scientifica

Limite: Molti modelli attuali hanno solo validazione interna e soffrono di scarsa generalizzabilità.
Requisito: È necessaria la validazione su coorti indipendenti e popolazioni eterogenee prima dell'applicazione clinica.

NO SCATOLA NERA

Interpretabilità e Ruolo del Medico

Necessità: Il clinico deve comprendere perché il modello produce un risultato per convalidarne la coerenza biologica.
Principio: L'IA è uno strumento di supporto analitico: potenzia e affianca il team multidisciplinare, non lo sostituisce.

Strategia di ricerca PubMed (27/10/2026)

Blocco	**Termini principali**
Mieloma	multiple myeloma (MeSH, titolo/abstract), myeloma
T-cell engaging	MeSH recettori chimerici e anticorpi bispecifici; CAR-T, bispecifici, T-cell engager; teclistamab, talquetamab, elranatamab, linvoseltamab, ide-cel, cilta-cel
Score	score, nomogram, risk/prognostic model, prognostic index, risk stratification, HEMATOTOX, EASIX
AI	AI, machine/deep learning, neural network, random forest, XGBoost, gradient boosting, LASSO, elastic net, random survival forest, LLM, predictive/prediction model
Scelta terapeutica	decision support, treatment selection/decision/sequencing, therapy selection, precision medicine, personalized