



XIX CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIES2026

**GLI SNP DI *ABCG2* E *HAVCR2* SONO ASSOCIATI AL  
MANTENIMENTO NEL TEMPO DEL TFR NEI  
PAZIENTI CON LMC**

Sara Di Giusto

Firenze | 4-6 marzo 2026  
Palazzo degli Affari

## Disclosures of Sara Di Giusto

| Company name                             | Research support | Employee | Consultant | Stockholder | Speakers bureau | Advisory board | Other |
|------------------------------------------|------------------|----------|------------|-------------|-----------------|----------------|-------|
| Nessun conflitto di interesse dichiarato |                  |          |            |             |                 |                |       |

## Background

Obiettivo terapeutico nella Leucemia Mieloide Cronica si è evoluto, passando dal raggiungimento di una risposta molecolare profonda e duratura alla **Treatment-Free Remission (TFR)**, capacità di mantenere la risposta anche dopo la sospensione dei TKIs.

Traguardo raggiungibile in circa il **60% dei pazienti**, che non siamo attualmente in grado di discriminare a priori.

I **criteri attuali** (durata della terapia, profondità di risposta e score clinici) sono utili ma **insufficienti**.

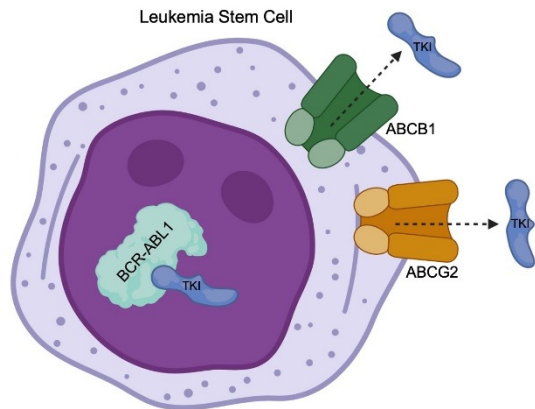
## Background

Ad oggi, non esiste uno strumento clinico in grado di prevedere la probabilità di successo del TFR.

Tra i fattori più studiati, 2 sono gli aspetti chiave che possono essere utili per la stratificazione dei pazienti:

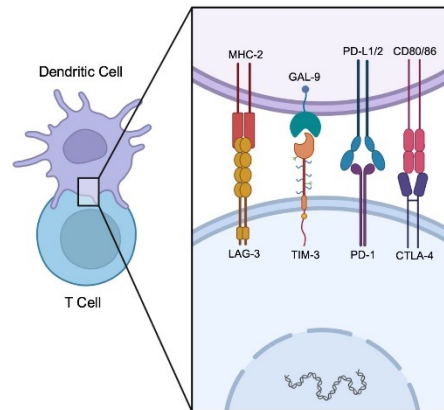
### Proteine ABC

Proteine di membrana coinvolte nel trasporto dei farmaci (compresi i TKI) e spesso implicate nel processo di farmaco-resistenza



### Checkpoints immunologici

Molecole in grado di modulare diverse classi linfocitarie. Il ripristino dell'immunità potrebbe essere condizione necessaria per mantenere la TFR.





## Aim

Valutare se **polimorfismi di ABC e immune checkpoints** possano **predire il mantenimento del TFR** dopo sospensione dei TKIs

## Methods

### Coorte Pazienti

**108 pazienti CP-CML**

**FEMMINE**  
61 (56%)

**MASCHI**  
47 (44%)

Età mediana: **66 anni (29-92)**

#### TKIs sospesi:

- Imatinib (61%)
- Nilotinib (26%)
- Dasatinib (13%)

|                                | TFR mantenuto | TFR fallito |                    |
|--------------------------------|---------------|-------------|--------------------|
| <b>Mediana anni da esordio</b> | 9 (3-25)      | 7 (3-20)    | <b>p=0,041</b>     |
| <b>Mediana mesi TFR</b>        | 66 (6-136)    | 4 (1-36)    | <b>p&lt;0,0001</b> |

|              |          | TFR mantenuto | TFR fallito |                |
|--------------|----------|---------------|-------------|----------------|
| <b>SOKAL</b> | <b>L</b> | 50%           | 10,8%       | <b>p=0,005</b> |
|              | <b>I</b> | 27%           | 5,4%        |                |
|              | <b>H</b> | 1,4%          | 5,4%        |                |

### Analisi

Endpoint: **mantenimento del TFR**

Analizzati **16 SNPs**:

ABCB1 (4), ABCG2 (2)  
PDCD1 (5), CTLA4 (2), HAVCR2 (2), LAG3 (1)

#### Statistica:

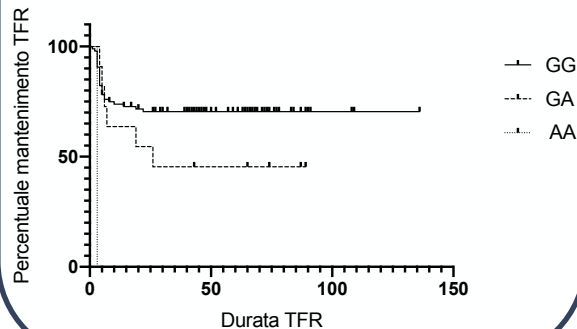
- Chi-quadro (associazione con mantenimento TFR)
- Log-rank (Mantel-Cox) (sopravvivenza)
- Regressione logistica (definizione Odds Ratio)
- Regressione di Cox (definizione Hazard Ratio)

## Results

- **68%** dei pazienti ha mantenuto il TFR
- Ripresa TKIs nel **32%**

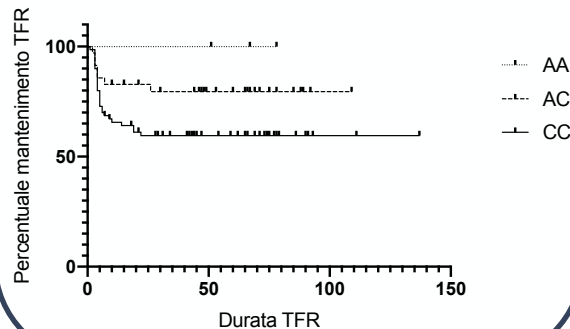
***ABCG2* rs2231137 allele G**  
( **$p=0,027$** )

Log-rank mantenimento del TFR ( **$p=0,0038$** )  
Logit **OR=2,427** e 95%CI=1,565-3,774  
( **$p=0,057$** )



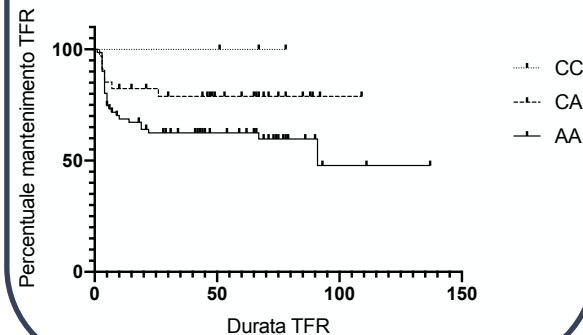
***HAVCR2* rs10515746 allele A**  
( **$p=0,017$** )

Log-rank mantenimento del TFR ( **$p=0,0245$** )  
Logit **OR=1,499** e 95%CI=0,930-2,421  
( **$p=0,033$** )



***HAVCR2* rs1036199 allele G**  
( **$p=0,023$** )

Log-rank mantenimento del TFR ( **$p=0,0327$** )  
Logit **OR=1,536** e 95%CI=0,954-2,469  
( **$p=0,044$** )

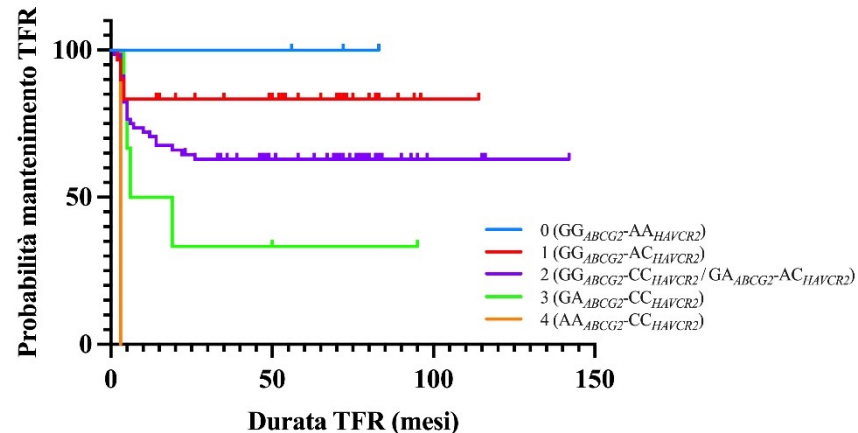


## Conclusions

### Score combinato *ABCG2-HAVCR2* ( $p=0,0047$ )

| score | <i>ABCG2</i><br>rs2231137 | <i>HAVCR2</i><br>rs10515746 | Freq. | Prob. TFR a 24<br>mesi |
|-------|---------------------------|-----------------------------|-------|------------------------|
| 0     | GG                        | AA                          | 3%    | 100%                   |
| 1     | GG                        | AC                          | 28%   | 73%                    |
| 2     | GG                        | CC                          | 58%   | 60%                    |
|       | GA                        | AC                          | 5%    |                        |
| 3     | GA                        | CC                          | 5%    | 50%                    |
| 4     | AA                        | CC                          | 1%    | 0%                     |

- Regressione logistica multipla ( $p=0,0013$ )
- Log-rank ( $p=0,0025$ )

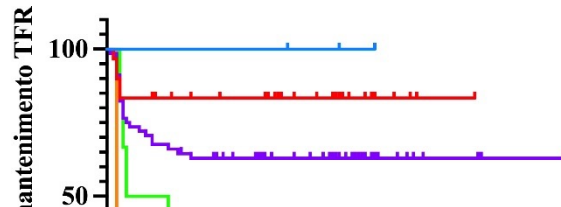


- $\ln(\text{HR})$  allele A in *ABCG2*<sub>rs2231137</sub>
  - Genotipo GG = 0
  - Genotipo GA = +1
  - Genotipo AA = +2
- $\ln(\text{HR})$  allele C in *HAVCR2*<sub>rs10515746</sub>
  - Genotipo AA = 0
  - Genotipo AC = +1
  - Genotipo CC = +2

## Conclusions

### Score combinato *ABCG2-HAVCR2* ( $p=0,0047$ )

| score | <i>ABCG2</i><br>rs2231137 | <i>HAVCR2</i><br>rs10515746 | Freq. | Prob. TFR a 24<br>mesi |
|-------|---------------------------|-----------------------------|-------|------------------------|
| 0     |                           |                             |       |                        |
| 1     |                           |                             |       |                        |
| 2     |                           |                             |       |                        |
| 3     |                           |                             |       |                        |
| 4     | AA                        | CC                          | 1%    | 0%                     |



Genotipi di ***ABCG2*** e ***HAVCR2*** potenziali biomarcatori predittivi di mantenimento della TFR a lungo termine.

Necessaria validazione in **coorti più ampie**.

- Regressione logistica multipla ( $p=0,0013$ )
- Log-rank ( $p=0,0025$ )

- Genotipo GG = 0
- Genotipo GA = +1
- Genotipo AA = +2
- Ln(HR) allele C in ***HAVCR2***<sub>rs10515746</sub>
  - Genotipo AA = 0
  - Genotipo AC = +1
  - Genotipo CC = +2



## GRAZIE per l'attenzione!

### ***Cinica Ematologica di Udine***

*dr.ssa Eleonora Toffoletti*

*dr.ssa Cinzia Cozzarolo*

*dr. Tomas Liani*

*dr.ssa Moira Moro*

*prof. Mario Tiribelli*

*prof.ssa Daniela Damiani*

*Prof. Renato Fanin*

### ***UCO Ematologia di Trieste***

*prof. Francesco Zaja*

*dr.ssa Rossella Stella*

### ***Struttura Semplice***

***Dipartimentale di***

***Ematologia di Pordenone***

*dr.ssa Anna Ermacora*



**Udine  
Gorizia**

ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LEUCEMIE - LINFOMI E MIELOMA

[sara.digiusto@asufc.sanita.fvg.it](mailto:sara.digiusto@asufc.sanita.fvg.it)