

Roma, 23 Ottobre 2015

Ai: Componenti GdL MDS Prof. Franco Locatelli
 dott. Marco Zecca
 dott.ssa Laura Sainati
 dott. Carmelo Rizzari
 dott. Fabio Timeus
 dott.ssa Concetta Micalizzi
 dott.ssa Anna Maria Testi
 dott. Giuseppe Menna

Segreteria dott.ssa Francesca Vendemini

Consulenti GdL MDS Prof. Cesare Danesino
 dott.ssa Rita Devito
 dott. Roberto Rondelli
 dott.ssa Silvia Bresolin
 dott.ssa Susanna Fenu

Cc: Presidente AIEOP – Prof Franca Fagioli
 Redazione Sito AIEOP www.aieop.cineca.org

Oggetto: Verbale Riunione del GdL MDS – Roma 23 Ottobre 2015

Presenti: dott. Riccardo Masetti, Prof. Franco Locatelli, dott.ssa Laura Sainati, dott. Carmelo Rizzari, dott. Fabio Timeus, dott.ssa Concetta Micalizzi, dott.ssa Anna Maria Testi, dott. Giuseppe Menna

Assenti giustificati: dott. Marco Zecca, dott. Fabio Timeus, dott. Rondelli

Sono inoltre presenti: Prof. A. Pession, dott.ssa Alice Bertaina, dott.ssa Angela Mastronuzzi, dott.ssa Katia Girardi, dott.ssa Marinella Veltroni, dott. Paolo Pierani

Il presente documento è disponibile alla pagina <http://www.aieop.org/private/lanl.htm> del sito AIEOP.

Alle ore 14:15 il Coordinatore dott. Masetti apre i lavori esponendo l'agenda con i seguenti punti di discussione:

- Aggiornamento sul reclutamento MDS e JMML (dott. Masetti)
- Aggiornamento recenti progetti condivisi all'interno del Gruppo europeo EWOG-MDS (dott. Masetti)
 - GATA II e sindromi mielodisplastiche
 - Esperienza retrospettiva sull'utilizzo della 5-Azacidina
 - Criteri internazionali di risposta JMML
- Aggiornamento Protocollo Celgene Vidaza 001 (Prof. Locatelli)
- Raccomandazioni trattamento JMML (Prof. Locatelli)

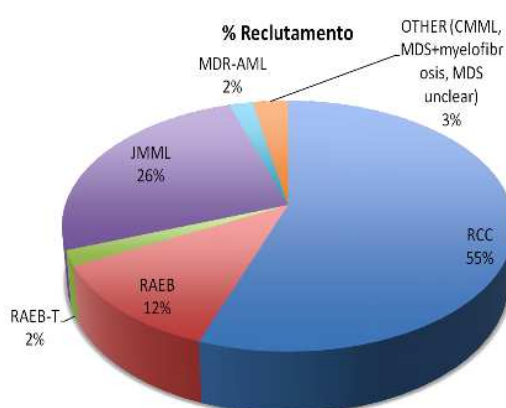
- Report progetti conclusi, in corso e programmazione futura (dott.ssa Bresolin, dott.Leoncini, dott.ssa Fenu).

Aggiornamento sul reclutamento MDS e JMML (dott. Masetti)

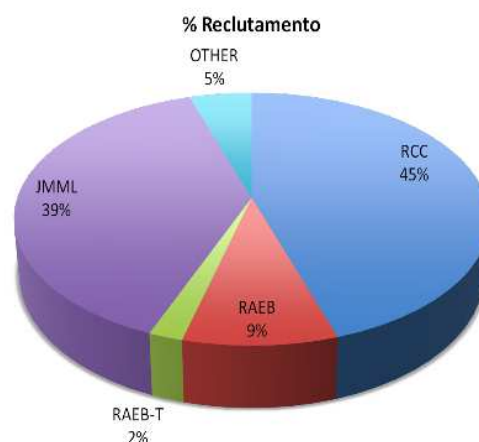
Il Coordinatore dott. Masetti prende la parola per fornire aggiornamenti sul reclutamento nel Protocollo EWOG-MDS 2006. Tale protocollo è attivo in Italia dal 04-04-2006 e l'analisi dei dati eseguita in settembre 2015 mostra che sono stati arruolati 1010 pazienti provenienti dai Paesi afferenti all'EWOG: tra i casi arruolati 887 sono MDS primarie (222 JMML, 665 MDS di cui 498 RCC) e 123 MDS secondarie. L'Italia ha contribuito arruolando 118 pazienti di cui 45 affetti da JMML, 62 da MDS primitive e 11 secondarie, pari al 11.6% del totale; risulta dunque essere il secondo paese in termini di reclutamento dopo la Germania.

Il dottor Masetti commenta i dati del reclutamento per anno dei Paesi Europei afferenti all'EWOG (vedi figura sottostante) e sottolinea l'elevata percentuale di casi di JMML registrati dai Centri italiani rispetto al numero medio di casi reclutati dagli altri Paesi: tale dato è verosimilmente attribuibile a una maggiore aderenza da parte dei Centri italiani alla registrazione nel Mod.101 di tale patologia rispetto alle altre forme di MDS.

Reclutamento EWOG MDS 2006



Reclutamento AIEOP



Il dott. Masetti chiede ai Colleghi presenti di procedere alla registrazione nel Mod. 101 di un paziente con sospetta MDS solo dopo aver ottenuto una diagnosi di certezza.

Nel corso della valutazione del numero di pazienti reclutati dai singoli Centri AIEOP nel triennio 2012-2015, su richiesta del dott. Rizzari e dott. Santoro, il Coordinatore dott. Masetti si impegna a inviare una mail di sollecitazione per la registrazione delle nuove e pregresse diagnosi.

Aggiornamento recenti progetti condivisi all'interno del Gruppo europeo EWOG-MDS (dott. Masetti)

Il dott. Masetti prosegue presentando un aggiornamento dei progetti condivisi nel corso del Meeting EWOG di Aarhus (1-3 ottobre 2015), in particolare del ruolo di GATA2 nelle MDS.

All'interno di tutti i Paesi dell'EWOG sono state identificate 19 famiglie con MDS/AML insorta in parenti di primo grado di bambini affetti e 5 pazienti con MDS e fenotipo di sindrome di Emberger o immunodeficienza. In questi pazienti la mutazione di *GATA2* si associa nel 56% dei casi a monosomia del cromosoma 7, nel 35% dei casi a trisomia del cromosoma 8 e nel 13% dei casi a t(1;7). Per valutare l'incidenza di tale mutazione nelle forme di MDS sporadiche sono stati analizzati i campioni di 508 pazienti con MDS primaria (n: 426) o secondaria (n: 82): 28/426 (7%) pazienti con MDS primaria hanno evidenziato la mutazione di *GATA2* (24 differenti mutazioni). In particolare, la mutazione di *GATA2* è stata riscontrata nel 15% delle advanced MDS e nel 7% di tutte le MDS primarie, risultando, ad oggi, il più comune *leukemia-predisposing gene* per MDS/AML del bambino-adolescente. I pazienti con mutazione di *GATA2* al momento della diagnosi presentano un'età più avanzata (12.3 ys vs 10.3) e più spesso advanced MDS (46% vs 18%) quindi l'effetto oncogenico potrebbe essere definito come "ritardato". La mutazione di *GATA2* ha una prevalenza molto elevata nei pazienti di tutte le età con monosomia del cromosoma 7 (37%) raggiungendo un picco in adolescenza (72% dei pazienti con monosomia del 7). Alla luce di tali risultati si conclude che l'analisi mutazionale di *GATA2* debba essere incluse nel work-up diagnostico di pazienti con MDS, soprattutto se adolescenti e con monosomia del cr 7, trisomia del cr 8 e t(1;7). Conoscere lo stato di *GATA2* può permettere di ottimizzare la strategia terapeutica evitando approcci non curativi, come la terapia immunosoppressiva.

La dottoressa Fenu interviene per domandare se i pazienti con mutazione di *GATA2* presentino caratteristiche ematologiche peculiari: il dott. Masetti risponde che tra le caratteristiche risultate significative associate alla mutazione vi è una monocitosi più spiccata, probabilmente correlabile a un *bias* di selezione dei pazienti con mutazione di *GATA2* che spesso presentano monosomia del cromosoma 7.

Il Prof Locatelli interviene per proporre la creazione di un pannello di screening per i casi di MDS alla diagnosi che comprenda la valutazione dello stato mutazionale di *predisposing genes* come *GATA2*, *CEBPA*, *RUNX1* etc in collaborazione con il Prof Tartaglia presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Il GdL approva la proposta: in Novembre pv il Coordinatore dott. Masetti, il Prof Locatelli e il Prof Tartaglia si incontreranno per definire gli aspetti tecnici di tale screening.

Il dott. Masetti prosegue presentando la raccolta retrospettiva dei risultati clinici ottenuti in 12 bambini con JMML trattati off label con Azacitidina (5-AZA) prima del TCSE (n:9) e dopo recidiva (n:3) recentemente pubblicata su Blood (**Blood 2015 Apr 2;125(14):2311-3**). In 3/12 casi 5-AZA ha indotto una remissione clinica, citogenetica e/o molecolare prima del TCSE. Per tale motivo si conclude che il trattamento con 5-AZA è risultato, almeno nella casistica retrospettiva, ben tollerato ed un valido "bridge" al TCSE.

Successivamente il coordinatore presenta i criteri clinici e genetici definiti dall'EWOG per stabilire nei pazienti con JMML il quadro di risposta a un trattamento non trapiantologico o per stabilire lo stato di remissione post-TCSE (**Haematologica, 2015 Jan;100(1):17-22**). Tali criteri rappresenteranno il riferimento anche per la sperimentazione di trials di fase I/II come quello già avviato per l'utilizzo di 5-AZA in JMML ed MDS in prima linea, sponsorizzato dalla company Celgene.

Aggiornamento Protocollo Celgene AZA-JMML-001 (Prof. Locatelli)

Il Prof Locatelli prende la parola per presentare il protocollo di studio AZA-JMML-001, studio di fase II, multicentrico, open label sponsorizzato dalla casa farmaceutica Celgene,

di cui è Principal Investigator per l'Italia. Tale studio è aperto per l'arruolamento (primo paziente arruolato in ottobre 2015 a Münster) per pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni con diagnosi recente di advanced MDS o JMML allo scopo di valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la safety di 5-AZA utilizzata come terapia bridging prima del TCSE. Lo studio verrà approvato entro la fine dell'anno 2015 in 7 centri italiani (Roma OPBG, Bologna, Genova, Monza, Padova, Torino, Pavia).

Il Prof. Locatelli sottolinea che i pazienti recidivati possono ricevere 5-AZA mediante il protocollo di fase 1-2 sponsorizzato dalla Erasmus Medical Center (Rotterdam, The Netherlands) coordinato da M. Zwaan e M.M. van den Heuvel-Eibrink.

Raccomandazioni trattamento JMML (Prof. Locatelli)

Il Prof. Locatelli presenta le raccomandazioni all'approccio terapeutico nei differenti sottogruppi molecolari di JMML, così come riportate nella recente pubblicazione di Blood di cui è autore insieme alla Prof. Niemeyer ("How I treat juvenile myelomonocytic leukemia." **Blood**. 2015 Feb 12;125(7):1083-90). Le raccomandazioni attuali sono:

- per i pazienti affetti da *Sindrome di Noonan e JMML* si concorda sulla scelta di non procedere alla procedura trapiantologica alla luce della buona prognosi in assenza di TCSE - OS a 5 anni pari a 68%. Tali pazienti potrebbero piuttosto beneficiare di terapia citoriduttrice;
- nei pazienti con *CBL syndrome* viene indicato un approccio *watch and wait* mentre il ricorso al TCSE è indicato solo in caso di progressione della malattia;
- i pazienti con mutazione di somatica di *KRAS* presentano indicazione al TCSE (OS a 5 anni con e in assenza di TCSE: 71% vs 21%, rispettivamente): alla luce di una cumulative incidence of relapse (CIR) a 5 anni molto bassa (<10%) il Prof. Locatelli propone un approccio per prevenire l'insorgenza di GVHD più intensivo con l'indicazione a proseguire la terapia con ciclosporina per 4-6 mesi;
- i pazienti con mutazione somatica di *PTPN11* sono candidati al TCSE (OS a 5 anni con e in assenza di TCSE: 53% vs 15%, rispettivamente): considerata la alta CIR a 5 anni (40-45%) viene definita la necessità di modulare la terapia immunosoppressiva in modo da favorire l'insorgenza di graft versus leukemia. Il Prof. Locatelli propone un rapido tapering della ciclosporina nell'arco di 45-60 giorni;
- i pazienti con mutazione di *NRAS* presentano un ottimo outcome a lungo termine anche in assenza di TCSE con una OS a 5 anni con e in assenza di TCSE del 59% e 52%, rispettivamente. La raccomandazione per l'avvio alla procedura trapiantologica in questi pazienti deve essere guidata dalle condizioni cliniche generali: se deteriorate è indicato il ricorso al TCSE da qualsiasi donatore. Se le condizioni sono invece stabili è indicato un atteggiamento di *watch and wait* ovviamente mantenendo l'opzione TCSE come prima indicazione e rapidamente attuabile qualora il quadro clinico cambiasse.

Nei pazienti con neurofibromatosi o mutazione di somatica di *PTPN11*, *KRAS* e in una parte dei pazienti con mutazione somatica di *NRAS*, in assenza di donatore familiare compatibile, può essere considerato l'avvio di una terapia con 5-AZA fino all'identificazione di un donatore non familiare compatibile.

Per i pazienti sottoposti a TCSE il regime di condizionamento di scelta è Busulfano, Ciclofosfamide, Melphalan. A conferma di questo dato il Prof. Locatelli sottolinea che il COG ha recentemente interrotto uno studio di fase II che prevedeva un random tra Busulfano/Ciclofosfamide/Melphalan e Busulfano/Fludarabina per eccesso di eventi nel

braccio Bussulfano/Fludarabina. Nei pazienti in cui dopo il TCSE si assistesse alla ricomparsa alterazioni citogenetiche/molecolari o all'insorgenza di chimerismo misto è indicata, quando possibile, una rapida riduzione della terapia immunosoppressiva, o nei pazienti in cui tale terapia sia già stata sospesa, l'avvio a una nuova procedura trapiantologica.

Report progetti conclusi, in corso e programmazione futura (dott.ssa Bresolin, dott.ssa Fenu, dott. Leoncini, dott.ssa Bresolin).

La dott.ssa Bresolin presenta i risultati dello studio condotto sui campioni di 70 pazienti con JMML che ha consentito di identificare nel 11.4% dei casi mutazioni secondarie nei geni SETBP1 e JAK3 associate a rapida progressione di malattia e a cattiva prognosi. Tali mutazioni sono riscontrate più frequentemente nei pazienti con mutazione di PTPN11 e RAS e in paziente con età più avanzata.

Il dott. Leoncini (OPBG) riporta i risultati dello studio condotto in collaborazione con il Professor Croce (The Ohio State University, Columbus) sull'espressione di miRNA nei pazienti con JMML. L'analisi condotta su 48 campioni di sangue midollare (40 JMML senza mutazioni e con mutazione di PTPN11, N/K-RAS, CBL + 8 controlli) ha permesso di identificare nei casi di JMML una alterata regolazione delle sequenze miR-150-5p e miR-23-3p, verosimilmente in grado di influenzare l'espressione di geni cruciali nella leucemogenesi (ad esempio MYB, FLT3 e STAT5).

La dott.ssa Fenu prosegue nel presentare i risultati preliminari dello studio retrospettivo volto a comparare il ruolo di biopsia ossea e aspirato midollare nella diagnosi di MDS. Nello studio sono stati confrontati i reperti di biopsie ossee e aspirati midollari, centralizzati rispettivamente a Roma e a Padova nel periodo 2011-2014, di 32 pazienti con sospetta MDS: le due metodiche hanno fornito risultati comparabili relativamente a cellularità e percentuale di blasti mentre gli aspetti di diseritropoiesi sono stati evidenziati più frequentemente con la biopsia ossea (100% vs 32%).

La dott.ssa Bresolin prende la parola per illustrare l'aggiornamento dell'analisi GEP dei pazienti con MDS/JMML alla diagnosi per identificare la signature (AML-like, non AML-like) e monitorarne l'andamento clinico. E' stata eseguita l'analisi WES dei campioni di 4 pazienti con JMML ottenuti alla diagnosi e, in uno di questi pazienti, al momento della recidiva: in quest'ultimo campione è stata riscontrata la mutazione di un gene non rilevata all'esordio che potrebbe svolgere un ruolo cruciale nella reinsorgenza di malattia.

La riunione termina alle ore 17:15.

Redazione
dott.ssa Francesca Vendemini

Coordinatore GdL MDS
dott. Riccardo Masetti