

Gruppo di Lavoro AIEOP Sindromi Mielodisplastiche

Ordine del giorno

Ore 16.00	Aggiornamenti terapia pre-TCSE in MDS	R. Masetti
Ore 16.20	Proposta di Studio Osservazionale su therapy-related MDS	G. Lucchini
Ore 16.40	Studio biologici conclusi ed in programmazione su JMML	S. Bresolin
Ore 17.00	Aggiornamento BMF: Studio SAMD9/L e SH2B3	D. Leardini
Ore 17.20	Varie ed eventuali	
Ore 17.30	Chiusura lavori	

Verbale della Riunione del Gruppo di Lavoro AIEOP – Sindromi Mielodisplastiche (GdL MDS)

Data: 11 novembre 2025

Orario: 16:00 – 17:30

Luogo: Piattaforma virtuale

1. Aggiornamenti sulla terapia pre-TCSE nelle MDS (R. Masetti)

Il Prof. Masetti ha fornito aggiornamenti sul lavoro retrospettivo con terapia con Ven-Aza pre-TCSE in high risk myeloid disorders, frutto della collaborazione AIEOP. È stata proposta l'attivazione di uno studio retrospettivo dedicato alla raccolta dati dei pazienti trattati con Venetoclax/Azacitina in mantenimento dopo trapianto, replicando l'esperienza già condotta per il pre-TCSE, con l'obiettivo di valutare l'impatto sulla riduzione della incidenza cumulativa di recidiva.

Azione: Il Prof. Masetti finalizzerà il manoscritto entro la settimana e lo circherà internamente in vista della sottomissione prima del congresso ASH 2025.

Azione: Verranno condivisi i dettagli per lo studio retrospettivo per la valutazione dei mantenimenti post-trapianto.

2. Proposta di studio osservazionale sulle therapy-related MDS (G. Lucchini / F. Vendemini)

La Dott.ssa Vendemini ha presentato la proposta di uno studio retrospettivo e prospettico osservazionale sulle neoplasie mieloidi terapie-correlate in età pediatrica nei centri AIEOP. È stato

ricordato che l'overall survival per questa popolazione è decisamente bassa (30–40% negli studi recenti) e che la remissione completa prima del trapianto rappresenta un fattore prognostico cruciale.

Lo studio ha il duplice scopo di raccogliere dati e di creare delle raccomandazioni condivise per guidare la gestione diagnostica e terapeutica all'interno dell'AIEOP.

È prevista la raccolta di campioni pre-diagnosi e germinali per valutare l'evoluzione clonale, con centralizzazione delle analisi trascrittomiche e NGS a Padova e presso il Bambino Gesù. È stato inoltre discusso l'invio dei campioni per il Drug Sensitivity Screening al laboratorio di Vienna. La reale utilità clinica del DSS è stata oggetto di confronto: in assenza di dati che dimostrino la consistenza tra risultati DSS e outcome clinico, il gruppo ha concordato di considerarlo al momento un endpoint secondario. Il prof. Masetti si farà carico di un censimento della consistenza tra i dati DSS ricevuti nei centri e l'outcome clinico per valutare l'utilità del test prima del prossimo GDL.

Sul piano terapeutico, è stato concordato di proporre raccomandazioni basate sul profilo molecolare:

- Per riarrangiamenti KMT2A e NUP98, Venetoclax+Azacitidina rappresenta l'approccio di riferimento, con possibile aggiunta di un inibitore di Menin (Ziftomenib o Revumenib).
- Nelle forme con mutazioni del pathway RAS/MAPK, Venetoclax+Azacitidina è meno efficace e rappresenta una seconda opzione.
- Nelle forme con mutazioni associate alla mielodisplasia, CPX-351 o Venetoclax + Azacitidina sono entrambe scelte valide.
- Per le forme con mutazioni TP53 non vi sono al momento opzioni terapeutiche adeguate.

Il Prof. Locatelli ha suggerito trattamento basato sulla stratificazione del rischio nel contesto di un potenziale basket trial accademico supportato dall'eventuale supporto di una company per la parte relativa all'aggiunta del menin-inhibitor.

Azione: Verrà elaborata una sinossi del basket trial per la circolazione e la discussione.

3. Studi biologici conclusi e in programmazione sulla JMML (S. Bresolin)

La Dott.ssa Bresolin ha illustrato gli studi in corso a Padova sulla JMML. È stato descritto lo studio basato su analisi single-cell, finanziato da AIRC, per identificare nuovi biomarcatori e meccanismi di malattia; sono stati sequenziati sei pazienti alla diagnosi. È in corso anche un progetto di integrazione di dati trascrittomici, genomici ed epigenetici per comprendere il rimodellamento della cromatina. Inoltre, è stato presentato il lavoro sulla valutazione della VAF nei geni drivers pre- e post-TMO, con elevata concordanza rispetto al chimerismo in otto pazienti. La Dott.ssa Bresolin ha inoltre riportato la richiesta da parte di EWOG-MDS di condividere i dati retrospettivi di NGS relativi a un pannello ristretto di geni associati a mutazioni secondarie nel sottogruppo di pazienti con mutazione somatica di *PTPN11* arruolati nel registro EWOG. Lo scopo è quello di fornire una descrizione della coorte europea di tali pazienti. Questo lavoro retrospettivo sulla caratterizzazione dei pazienti EWOG

PTPN11, così come il lavoro sulla strategia di watch and wait dei pazienti JMML con N-RAS, sono in corso di lavorazione da parte del gruppo europeo e si auspica verranno fatti circolare nei prossimi mesi. Dopo discussione all'interno del gruppo, si è convenuto nel concludere i progetti retrospettivi in essere dei pazienti inclusi nel registro EWOG come i sopracitati. Allo stesso tempo, si conviene all'interno del GdL che per i futuri lavori sulle coorti JMML e MDS e soprattutto per eventuali proposte di trattamento basate sulla stratificazione del rischio, sia auspicabile interfacciarsi più attivamente con altri partner internazionali oltre che EWOG, come per esempio il COG e il Saint Jude Research Hospital e nello specifico con i gruppi di Eliot Stieglitz e Marcin Wlodarski con cui vi sono state proficue collaborazioni in passato.

4. Aggiornamento Bone Marrow Failure: studi osservazionali SAMD9/L e SH2B3 (D. Leardini)

Il Dott. Leardini ha presentato due proposte relative alle sindromi di insufficienza midollare. La prima riguarda uno studio osservazionale sulle mutazioni germinali di SH2B3 che include sia varianti bialleliche sia monoalleliche, con la raccolta dei dati tramite piattaforma del St. Jude e CRF elettronica. È stata suggerita la collaborazione con centri dell'adulto per includere giovani adulti e la necessità di studi funzionali per definire il ruolo delle varianti.

Azione: Attivazione dei contatti con i partner internazionali per la raccolta dati e valutazione della disponibilità dei dati NGS nei registri AIEOP.

Azione: Attivare collaborazioni per la produzione di dati biologici su SH2B3

La seconda proposta prevede la creazione di un registro italiano AIEOP per le mutazioni germinali SAMD9/SAMD9L, utile per rafforzare la capacità organizzativa e attrarre collaborazioni internazionali.

Azione: Avvio della sottomissione al Comitato Etico per la raccolta dei dati all'interno di una cornice di uno studio osservazionale retrospettivo-prospettico.

5. Varie ed eventuali

È stato concordato di organizzare il prossimo GdL in modalità congiunta con GdL LAM per facilitare la discussione dei progetti trasversali.

Chiusura lavori

La riunione si è conclusa alle ore 17:30.