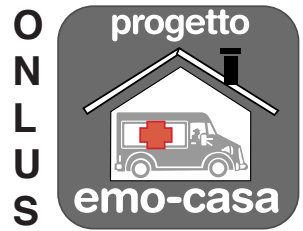


Emoflash



Spedizione in abbonamento postale comma 20/c legge 622/96 - filiale di Milano

N O T I Z I A R I O • ANNO XXII - N. 1 - GENNAIO 2019

ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE "PROGETTO EMO-CASA ONLUS"

Leucemia mieloide acuta, studio su Nature rivela nuove mutazioni e correlazioni tra mutazioni e risposta ai farmaci target

Sono stati appena pubblicati su Nature i risultati iniziali del Beat AML Master Trial, uno studio innovativo della Leukemia & Lymphoma Society, nel quale gli autori hanno analizzato la relazione tra il panorama genomico e la risposta alle terapie target per la leucemia mieloide acuta.

Inoltre, fatto importante, nell'articolo i ricercatori annunciano la creazione di un set di dati collettivo che può essere utilizzato per analisi cliniche, genomiche, trascrittomiche e funzionali sulla leucemia mieloide acuta. Il set di dati è accessibile attraverso il database del National Institutes of Health (NIH)/National Cancer Institute (NCI) delle risorse del Genotypes and Phenotypes (dbGaP) e Genomic Data Commons (GDC).

La speranza degli autori è che la pubblicazione dei loro dati e la possibilità di accedervi liberamente contribuiscano alla scoperta di nuovi trattamenti per la leucemia mieloide acuta.

«L'implementazione di terapie mirate per la leucemia mieloide acuta è stata difficile a causa dei complessi pattern di mutazioni nei diversi pazienti e anche all'interno di uno stesso paziente, nonché della carenza di farmaci attivi contro la maggior parte di queste mutazioni» scrivono gli autori, guidati da Jeffrey W. Tyner, della Oregon Health & Science University di Portland.

Undici o più classi genetiche di leucemia mieloide acuta

Le analisi citogenetiche e di sequenziamento hanno identificato 11 o più classi genetiche di leucemia mieloide acuta. Inoltre, Tyner e i colleghi hanno scoperto che quando si considerano gli stati di differenziamento cellulare dei blasti leucemici è possibile assegnare 20 sottoinsiemi. Studi precedenti hanno dimostrato che alcuni

eventi citogenetici e mutazioni somatiche ricorrenti hanno un'importanza prognostica per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta.

Nello studio pubblicato su Nature, i ricercatori hanno esaminato 672 biopsie di tumori primari prelevate da 562 pazienti e hanno analizzato i campioni tramite sequenziamento dell'intero esoma, sequenziamento dell'RNA e analisi di sensibilità al farmaco ex vivo. Durante questo processo, hanno scoperto nuove mutazioni della leucemia mieloide acuta.

«Presentiamo una coorte di campioni di pazienti con leucemia mieloide acuta per i quali abbiamo eseguito annotazioni cliniche dettagliate, analisi genomiche e trascrittomiche e studi di sensibilità ai farmaci ex vivo, e forniamo approcci analitici per l'integrazione dei dati» scrivono Tyner e i suoi collaboratori. Ogni set di dati compilato dai ricercatori ha fornito ulteriori informazioni sulla biologia della leucemia mieloide acuta, nonché nuovi approcci traslazionali. L'integrazione dei dataset ha permesso di rivelare nuovi marcatori e meccanismi di sensibilità e resistenza ai farmaci, che meritano di essere ulteriormente studiati.

«L'integrazione con il sequenziamento dell'RNA ha rivelato anche i profili di espressione genica, che mostrano come specifici reti genetiche abbiano un ruolo nella risposta ai farmaci» scrivono i ricercatori.

Uno dei dataset più ampi mai pubblicato e consultabile liberamente

In questo studio, «gli autori forniscono uno dei più vasti set di dati mai pubblicati e resi disponibili al pubblico. Hanno profilato in modo esauriente campioni di leucemia mieloide acuta provenienti da 562 pazienti e ne hanno valutato

News News News News News News News News News News News News



cellule CD3 in campioni di midollo osseo prima del trattamento.

Fondamentale identificare biomarcatori

«L'identificazione e la selezione dei pazienti mediante biomarcatori molecolari e immuni è fondamentale per migliorare la terapia nella leucemia mieloide acuta», ha spiegato in un'intervista il primo autore dello studio, Naval Daver, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston, specificando che i ricercatori utilizzano abitualmente biomarcatori come FLT3, IDH1 e IDH2, CD33 e CD123 per selezionare i pazienti per terapie specifiche.

«Crediamo che per poter essere trattati con inibitori dei checkpoint immunitari i pazienti dovrebbero essere selezionati sulla base dell'infiltrazione dei linfociti CD8 e del midollo osseo (CD3-positivo) prima del trattamento: per il trattamento con azacitidina più un anti-PD-1 andrebbero identificati e presi in considerazione pazienti che hanno più cellule CD3-positive nel midollo osseo prima del trattamento stesso, mentre per quelli che ne hanno meno potrebbero andare meglio altre terapie per la leucemia mieloide acuta», ha aggiunto Daver.

Studio monocentrico su 70 pazienti

Lo studio appena pubblicato, monocentrico, in aperto, ha coinvolto 70 pazienti con leucemia mieloide acuta (età mediana: 70 anni, range: 22-90) che avevano fatto in precedenza una mediana di due trattamenti (range: 1-7). Più della metà dei partecipanti (il 64,2%) era stata trattata in precedenza con agenti ipometilanti.

Tutti i pazienti sono stati trattati con azacitidina endovena o sottocute (75 mg/m² nei giorni 1-7) e nivolumab iv (3 mg/kg nei giorni 1 e 14). Il trattamento è stato somministrato in cicli di 28 giorni e i cicli sono stati ripetuti ogni 4 o 6 settimane. I partecipanti sono stati sottoposti a una mediana di tre cicli (range: 1-25).

Gli endpoint primari dello studio erano la sicurezza e il tasso di risposta complessiva (ORR), comprendente la remissione completa, la remissione completa con recupero incompleto delle conte periferiche, la risposta parziale, uno stato morfologico con assenza di leucemia o un miglioramento ematologico prolungato.

Gli endpoint secondari comprendevano, in-

vece, la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la durata della risposta.

Risposta superiore al 30%

L'ORR è risultata del 33%, con 15 remissioni complete o remissione completa con recupero incompleto delle conte (22%), una risposta parziale e sette pazienti (il 10%) che hanno mostrato un miglioramento ematologico per più di 6 mesi. Inoltre, sei pazienti (il 9%) hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia per almeno 6 mesi. L'ORR è risultato più alto tra i pazienti che non erano stati esposti in precedenza ad agenti ipometilanti (58% contro 22%).

L'OS mediana dell'intera coorte è risultata di 6,3 mesi. Invece, l'EFS mediana tra i pazienti che hanno risposto al trattamento e quelli che hanno raggiunto una stabilizzazione della malattia è stata di 4,5 mesi, mentre la durata mediana della risposta è stata di 5,2 mesi.

I fattori associati al miglioramento dell'OS sono risultati uno status 1 di salvataggio, la presenza di mutazioni di ASXL1 e il raggiungimento di una qualsiasi risposta o della stabilizzazione della malattia dopo il trattamento.

Profilo di sicurezza accettabile

Quindici pazienti (il 21%) hanno manifestato eventi avversi di grado 3 o 4, tra cui cinque casi (il 7%) di infezione polmonare e quattro (il 6%) di neutropenia febbrile.

Otto pazienti (l'11%) hanno manifestato eventi avversi immuno-correlati di grado 3/4, tra cui due casi (3%) di aumento dei livelli dell'alanina transaminasi o dell'aspartato transaminasi, due casi (3%) di prurito e un caso ciascuno di colite, sindrome da rilascio di citochine, eritema multiforme e polmonite.

Grazie ai risultati positivi di questo studio è già stato avviato un trial randomizzato di fase 3 nel quale si sta valutando la combinazione azacitidina-nivolumab.

«Riteniamo che l'implementazione di biomarcatori clinici e immunitari per selezionare i pazienti, possa portare a un ulteriore miglioramento degli outcome con questi tipi di terapie nei pazienti con leucemia mieloide acuta», ha concluso Daver.

Tratto da pharmastar.it



800 59 11 47

dal lunedì al venerdì
orario d'ufficio

ONLUS



DIREZIONE

Via G. Murat 85 - 20159 Milano
Tel: 02 69008117 - Fax 02 69016332

**Sito Internet: www.emo-casa.com
info@emo-casa.com**

Come aiutarci:

- a mezzo versamento c/c postale 40444200 intestato a: **Progetto Emo-Casa Onlus**
- con bonifico bancario Monte dei Paschi di Siena Ag. 51 - Milano
cod. IBAN IT22 N 01030 01658 000061127249
- con bonifico bancario Banca Popolare di Sondrio Ag. 15 - Milano
cod. IBAN IT23 R056 9601 6140 0000 3788 X80
- devolvendo il 5 per mille alla nostra Associazione c.f. 97205190156 usando:
mod. integrativo CUD; mod. 730/1-bis redditi; mod. unico persone fisiche

16124 Genova P.tta Jacopo da Varagine 1/28

Tel. 010 2541440

Fax 010 2473561

E-mail: progettoemocasonlus.ge@gmail.com

35138 Padova Via Bezzecca, 4/c

Tel. 049 8713791

Fax 049 8714346

Banca Intesa Sanpaolo

Filiale Via Montà 109 - Padova

IBAN IT66 W030 6912 1331 0000 0101 464

E-mail: emocasa.pd@gmail.com

Delegazione Padova - Venezia

38122 Trento Via Zara, 4

Tel. e Fax 0461 235948

Cassa Rurale di Trento

Filiale di Trento - Via Grazioli

IBAN IT03 H083 0401 8330 0000 9791 479

E-mail: progetto.emo.casa.onlus.tn@gmail.com

Delegazione Trento - Belluno

28100 Novara Via Gnifetti, 16

Tel. e Fax 0321 640171

E-mail: emocasa.novara@gmail.com

37135 Verona Via Rovigo, 23

Tel. 045 8205524

Fax 045 8207535

Banca Intesa Sanpaolo

Filiale Viale del Lavoro 8 - Verona

IBAN IT32 K030 6918 4681 0000 0004 555

E-mail: progetto.emocasa.vr@gmail.com

Delegazione Verona - Brescia - Mantova

36100 Vicenza

Tel. 0444 303708

48121 Ravenna Via Pellegrino Matteucci, 20

Tel. e Fax 0544 217106

E-mail: emo.ra@libero.it

Unità mobile

Sede Ponente Ligure:

P.zza della Libertà 10/1 - 17055 Toirano (SV)

Tel. 347 5745626

Emoflash

MENSILE ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE "Progetto Emo-casa Onlus"

Direzione, Redazione, Amministrazione, Via G. Murat 85 - 20159 Milano • tel: 02 69008117 - fax 02 69016332

Direttore Responsabile: Tesolin Flavio

Comitato di Redazione: Nosari Anna Maria Rita, Crugnola Monica, Zaffaroni Livio, Maggis Francesco, De Miccoli Rita, Andreescu Luminita Mihaela

Iscrizione Tribunale di Milano N. 174 del 16/03/1998 - Fotocomposizione: LimprontaGrafica Milano - Stampa: Grafica Briantea srl - Usmate (MI)