

***Caratterizzazione genomica delle neoplasie
ematologiche rare, sviluppo di strategie di
medicina personalizzata e loro
implementazione nel Clinical Network della
Rete Ematologica Lombarda (REL)
FRRB project no. 2015-0042***

Luca Arcaini

Divisione di Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo &
Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

Milano, 6 luglio 2018

Neoplasie Ematologiche Rare

- Incidenza inferiore a 6/100,000 casi per anno (RARECARENet)
- Neoplasie Mieloidi con predisposizione genetica *germ-line*
- Leucemia Acuta Mieloide
- Sindromi Mielodisplastiche
- Neoplasie Mieloproliferative
- Neoplasie Mielodisplastiche/Mieloproliferative
- Linfoma di Hodgkin classico

La REL nello studio delle neoplasie ematologiche

- Creazione di registri epidemiologici malattia-specifici
- Biobanking network
- Conduzione di trial clinici
- RELab: laboratorio di diagnostica genomica per le neoplasie ematologiche (www.relab-lombardia.net)

Medicina ematologica di precisione

- Pratica della medicina che combina parametri clinici-patologici con i dati genetici/molecolari del singolo paziente per creare strategie innovative diagnostiche, prognostiche (definizione del rischio individuale) e per terapeutiche
- La terapia ideale dovrebbe essere mirata (*targeted*) a inattivare il meccanismo patogenetico specifico

ATP

BCR-ABL

Substrate

Tyrosine

Phosphates

Substrate

Phosphate

Tyrosine

Effector

Imatinib

BCR-ABL

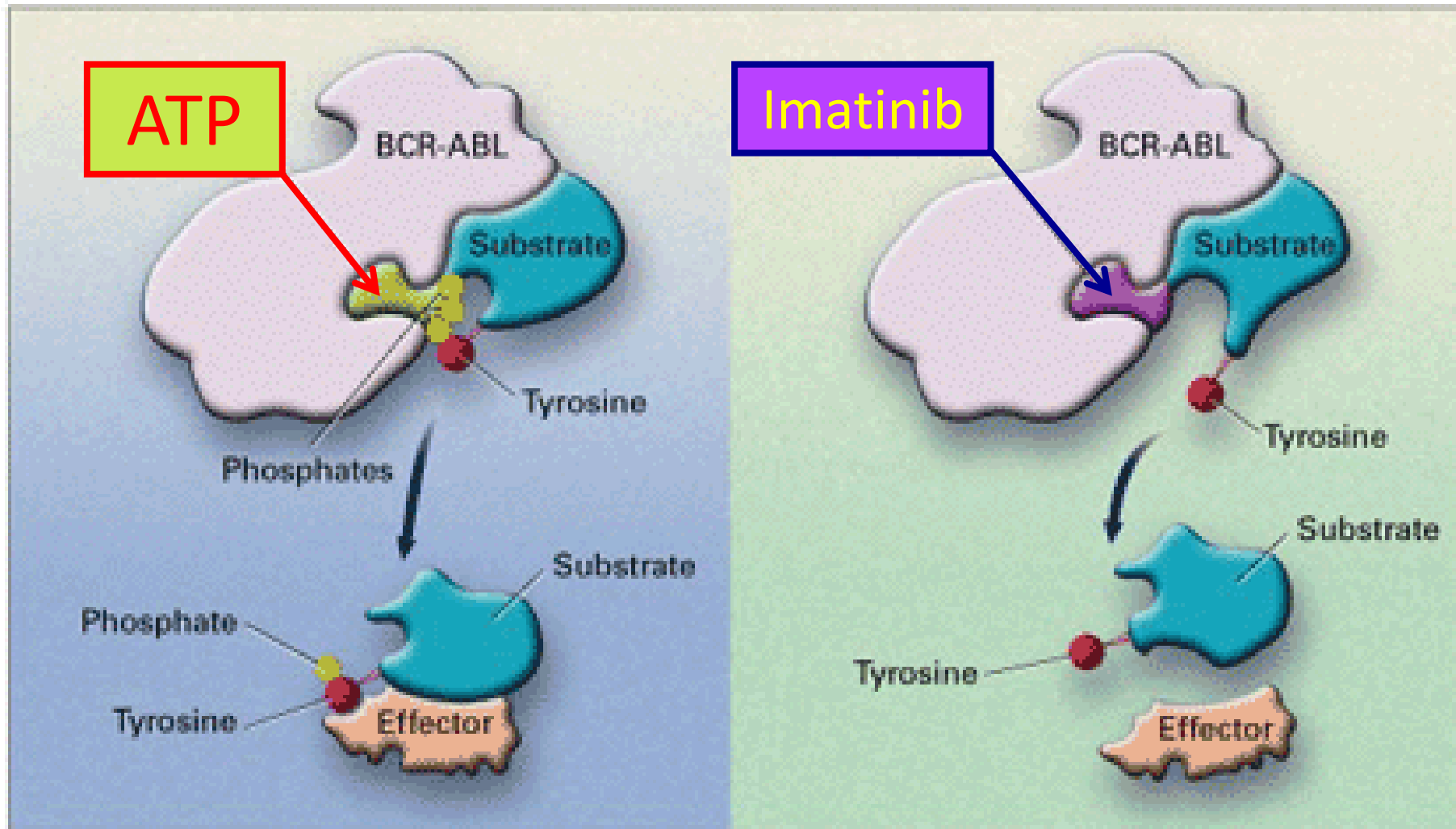
Substrate

Tyrosine

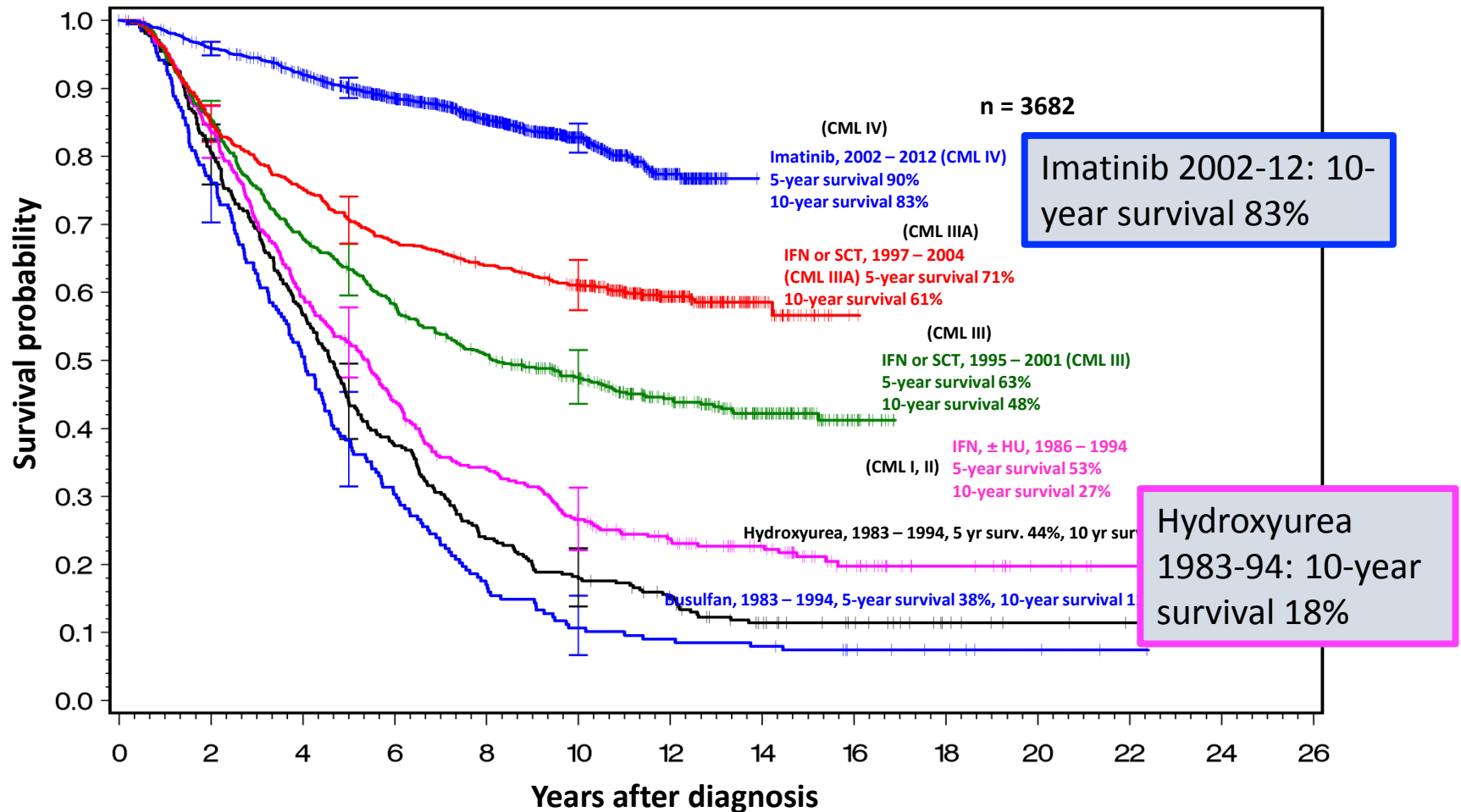
Substrate

Tyrosine

Effector



German CML Study Group Experience 1983-2016



Obiettivi del progetto

- Integrare l'enorme quantità di dati clinici e molecolari raccolti attraverso l'utilizzo di una piattaforma informatica avanzata (i2b2-Dhrine-Hematology – NIH project i2b2)
- Analizzare l'interazione tra mutazioni driver, espressione genica, variabili cliniche e il loro impatto sull'outcome del paziente, sulla storia naturale della patologia e sulla scelta terapeutica

Neoplasie Mieloidi

- Classificazione clinica
- Stratificazione del rischio
- Arruolamento in studi clinici
- Risposta al trattamento
- *Age-related Clonal Hematopoiesis*

Neoplasie Linfoidi

- Meccanismi molecolari di resistenza al trattamento
- Terapie cellulari

Partners del progetto

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (ente capofila) Prof. Cazzola – Prof. Arcaini

ASST dei Sette Laghi – Varese Prof. Passamonti

ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo Prof. Rambaldi

Humanitas – Rozzano Prof. Della Porta – Prof. Carlo-Stella

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano dott. Cairoli

Università degli Studi di Pavia – prof. Mattevi / prof. Bellazzi

Clonit SRL

Disegno dello studio

Durata: 3 anni

- **Task 1:** Base genetica e modelli avanzati di malattia nelle neoplasie mieloidi
- **Task 2:** Caratterizzazione genomica per guidare il trattamento delle neoplasie mieloidi
- **Task 3:** Meccanismi molecolari di resistenza al trattamento nelle patologie ematologiche
- **Task 4:** Terapie cellulari innovative per le neoplasie ematologiche rare
- **Task 5:** Disegno ed implementazione di un sistema bioinformatico per l'analisi e l'integrazione dei dati clinici e biologici per supportare la ricerca traslazionale in ematologia

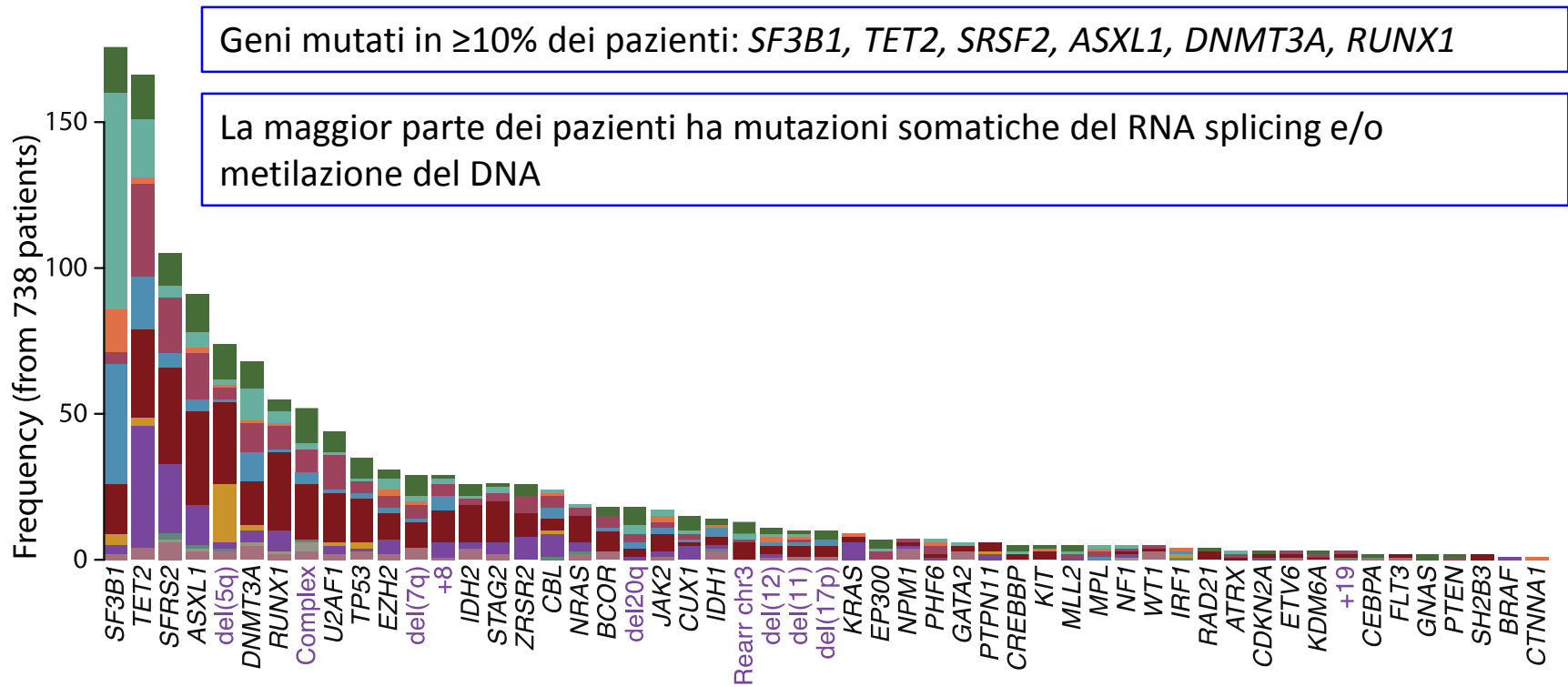
Task 1: base genetica e modelli avanzati di malattia nelle neoplasie mieloidi

- Sviluppo, standardizzazione e implementazione clinica delle piattaforme molecolari per le neoplasie mieloidi
- Identificazione di lesioni genetiche, relazione genotipo-fenotipo, definizione prognostica del profilo genomico nelle neoplasie mieloidi:
 - classificazione molecolare delle neoplasie mieloidi
 - Identificazione di subcloni tumorali
 - RNA splicing aberrante in MDS e MDS/MPN per definire le basi molecolari della malattia
 - Ematopoiesi clonale di potenziale indeterminato (CHIP)
 - Integrazione di dati clinici e genetici per la comprensione della patogenesi e della storia naturale della malattia
- Definizione di approcci diagnostici e prognostici innovativi

Indagini condotte presso:

- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
- Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese

Lesioni genetiche nei pazienti affetti da MDS



Papaemmanuil et al Blood 2013

Haferlach et al Leukemia 2014

Mutazioni driver nelle neoplasie mieloproliferative secondo classificazione WHO

Polycythemia vera

- *JAK2* (V617F) in about 95% of patients.
- *JAK2* exon 12 mutations in about 5% of patients

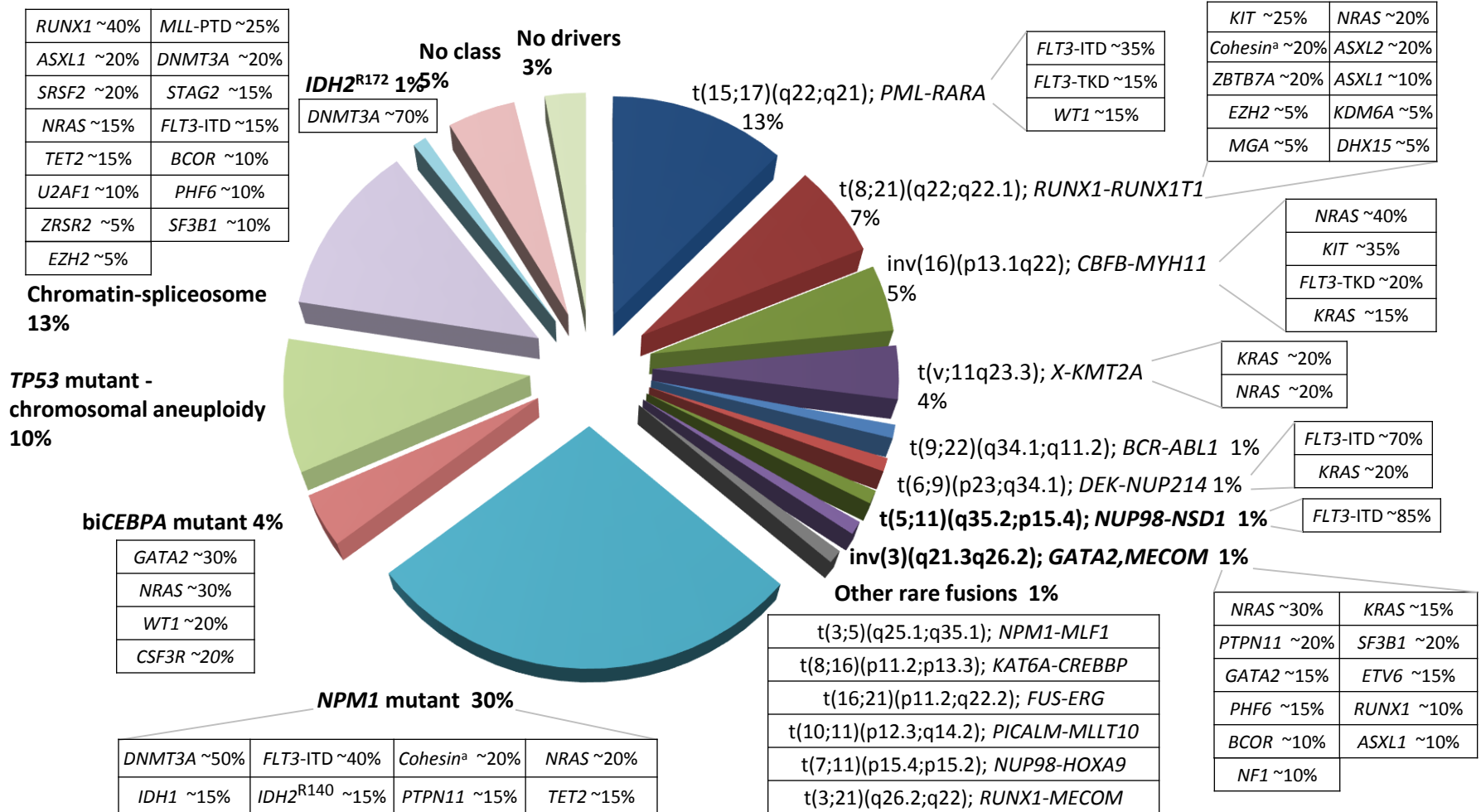
Essential thrombocythemia

- *JAK2* (V617F) in about 60%-65% of cases
- *MPL* exon 10 mutations in about 5% of cases
- *CALR* exon 9 indels in about 20%-25% of cases
- About 5%-10% of patients do not carry any of the above somatic mutations

Primary myelofibrosis

- *JAK2* (V617F) in about 60%-65% of cases
- *MPL* exon 10 mutations in about 5% of cases
- *CALR* exon 9 indels in about 20%-25% of cases
- About 5%-10% of patients do not carry any of the above somatic mutations

Basi genetiche della Leucemia Acuta Mieloide



Döhner et al Blood 2017

Papaemmanuil et al N Engl J Med 2016

MySec Prognostic score

- 685 *JAK2*, *CALR*, and *MPL* annotated patients with SMF.
- 2 points to Hb <11 g/dl, to circulating blasts >3%, and to *CALR*-unmutated genotype
- 1 point to platelet count <150 × 10⁹/l and to constitutional symptoms,
- 0.15 points to any year of age

Indagini condotte presso:

- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
- Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese

MYSEC Prognostic Model Risk Calculator (MYSEC-PM)

Age at diagnosis:

40 64 90

Haemoglobin < 11 g/dL [+2 pt]

Platelets < 150 × 10⁹/L [+1 pt]

Blasts ≥ 3% [+2 pt]

CALR -unmutated genotype [+2 pt]

Constitutional symptoms [+1 pt]

Calculation

Risk points for age: **9.6**

Risk points for non-age factors: **4**

Total risk: **13.6**

Results

Risk group: **Intermediate-1**

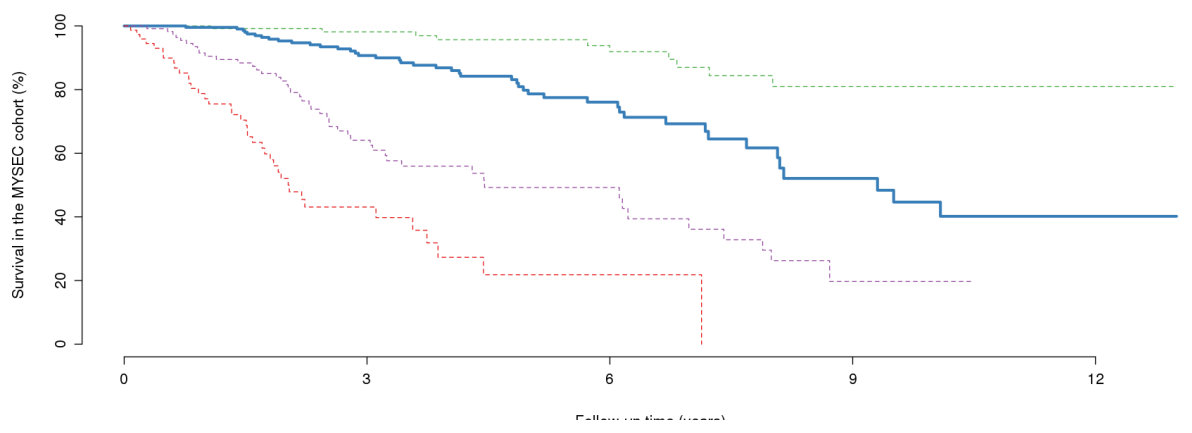
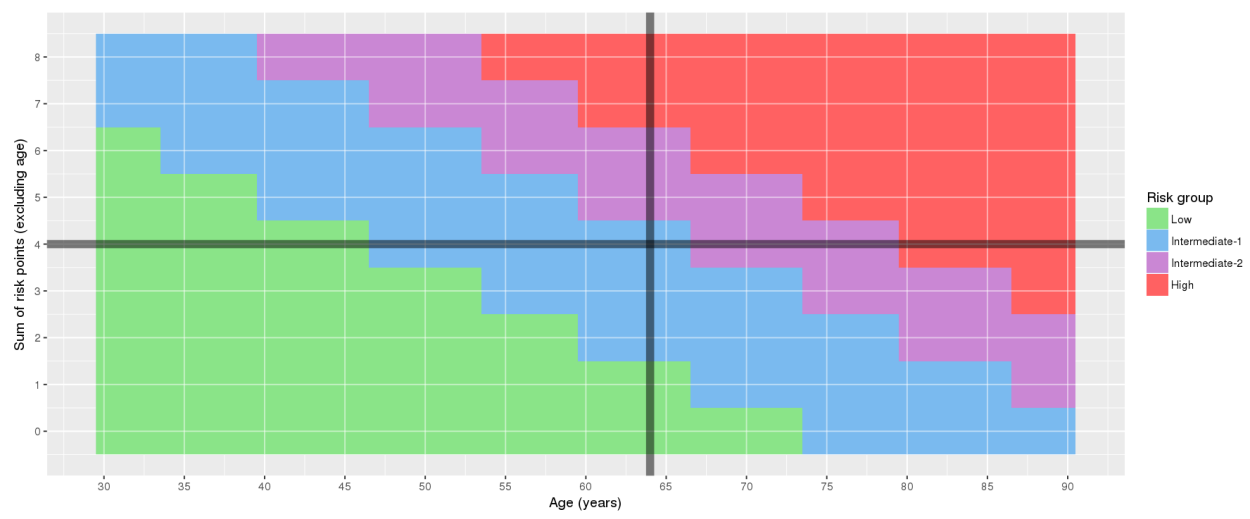
Median survival: **9.3 years**

(95% CI: **8.1-NA years**)

Reference

Passamonti F, Giorgino T, et al., A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis, Leukemia 31, 2726–2731 (2017). doi:10.1038/leu.2017.169

IMPORTANT: This tool is for educational use only. It is not meant to replace professional advice. It should not be used for medical diagnosis and/or medical treatment. This site sends Google Analytics' tracking cookies.



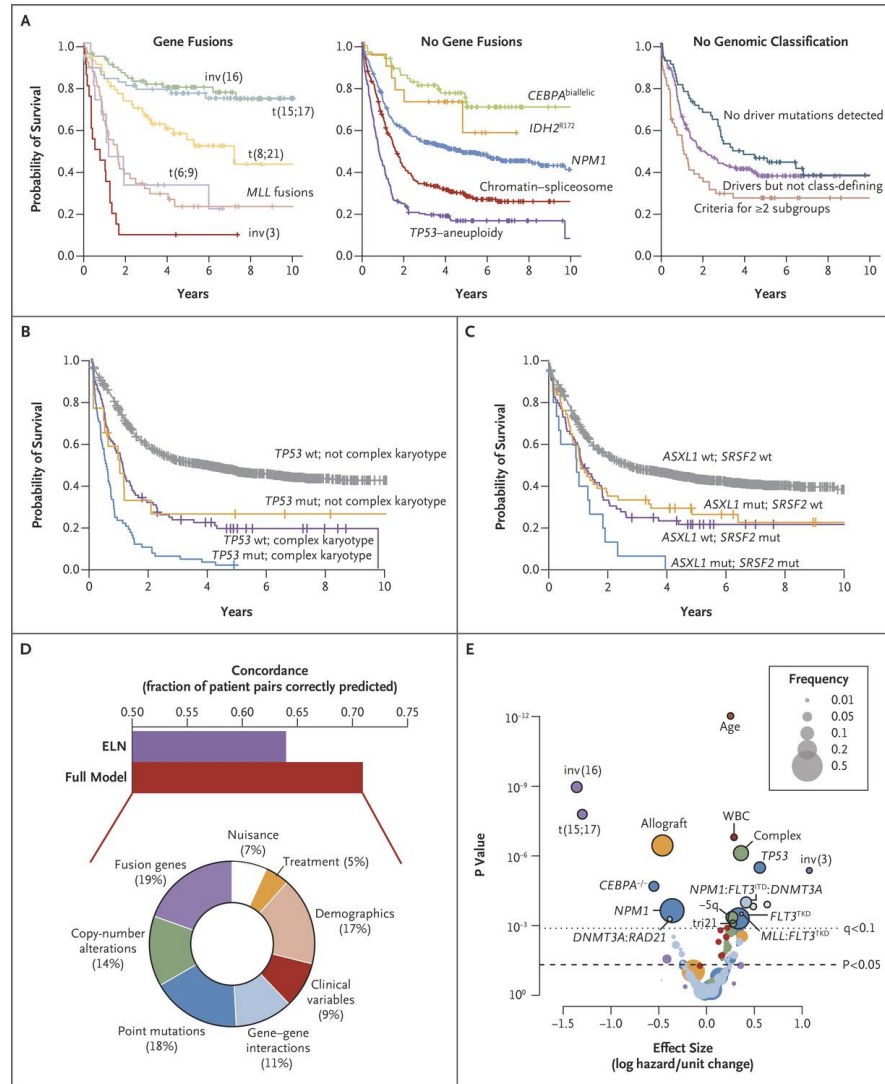
Task 2: Caratterizzazione genomica per guidare il trattamento delle neoplasie mieloidi

- Sviluppo di una piattaforma per trial clinici di fase I/II nell'uso di farmaci innovativi con target molecolari nelle neoplasie mieloidi
- Sviluppo di nuovi modelli per trial clinici nelle neoplasie mieloidi
- Trial clinici accademici o *investigator-initiated* all'interno del clinical network REL

Indagini condotte presso:

- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
- Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese
- Humanitas Cancer Center Phase I Clinical Trial Unit, Rozzano

Leucemia Acuta Mieloide: classificazione molecolare e sopravvivenza



Clinical trial for CBF AML

“Prospective evaluation of a continuation therapy with midostaurin in adult patients with corebinding factor (CBF) acute myeloid leukemia (AML) and integrated genetic analysis: a multi-center phase II study.”

(i) Rationale. Several observations suggest midostaurin can be a useful therapeutic agent for the treatment of KIT–positive myeloid malignancies.

(ii) Primary objective. To assess the clinical efficacy of midostaurin in combination with chemotherapy regimens for induction and consolidation, and as single agent for maintenance phase in patients with CBF-AML.

(iii) Primary endpoint. To demonstrate that 2-years Relapse Incidence (RI) in patients receiving the protocol treatment plan is 28% or below.

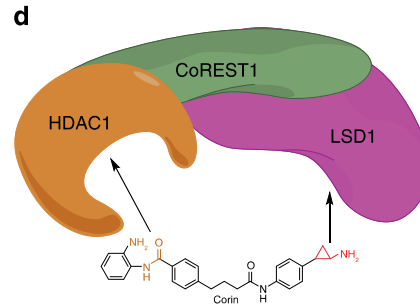
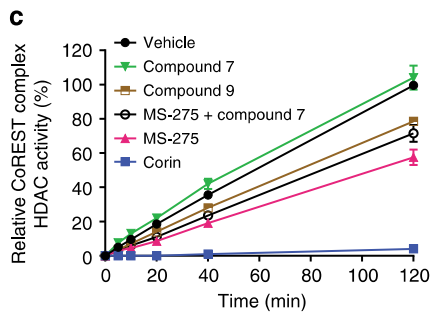
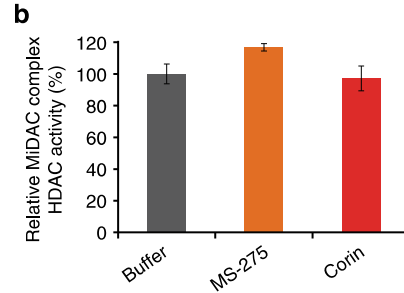
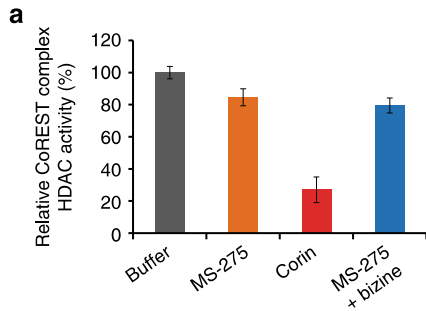
Task 3: Meccanismi molecolari di resistenza al trattamento nelle patologie ematologiche

- Meccanismi molecolari di resistenza all'inibizione JAK nelle neoplasie mieloproliferative
- Meccanismi molecolari di resistenza nel linfoma di Hodgkin classico:
 - identificazione di alterazioni epigenetiche e trascrizionali associate al linfoma di Hodgkin classico refrattario
 - Validazione di lesioni epigenetiche, livelli di CFD e profilo di metilazione del DNA come biomarkers connessi alla chemiorefrattarietà
 - Valutare l'efficacia terapeutica di agenti capaci di spegnere il meccanismo sostenuto dalle lesioni epigenetiche

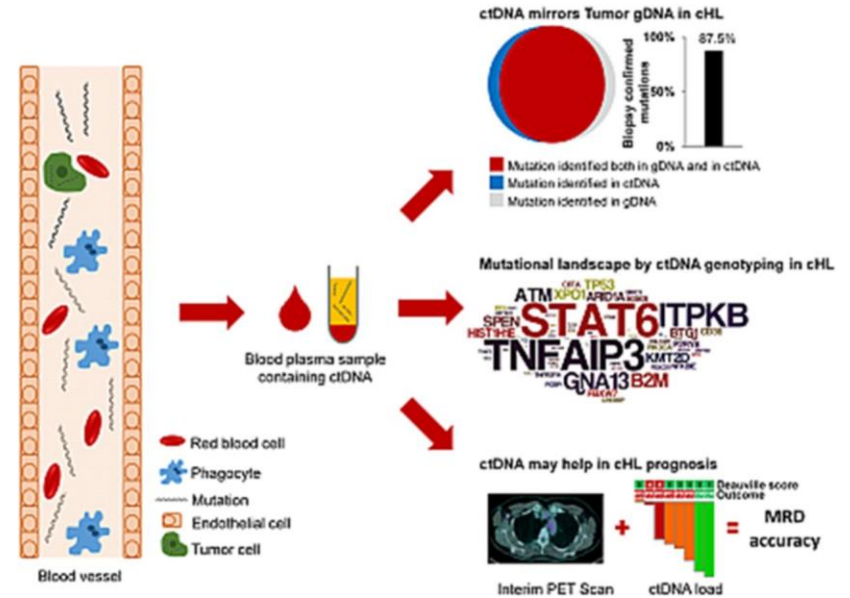
Indagini condotte presso:

- Humanitas Cancer Center, Rozzano
- Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese

Task 3



Kalin et al Nat Comm 2018



Indagini condotte presso:

- Humanitas Cancer Center, Rozzano
- Università di Pavia

Rossi et al Blood 2018

Task 4: Terapie cellulari innovative per le neoplasie ematologiche rare

- Studio clinico di fase II per valutare l'efficacia della somministrazione sequenziale di due DLI seguite da tre infusioni CIK (CIK II trial)
- Studi clinici con cellule CIK HLA-mismatched ottenute da fonti alternative di donatore
- Trial clinici futuri con cellule BET autologhe per l'immunoricostituzione dei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica
- Sviluppo di approcci terapeutici che combinano cellule CIK con anticorpi bispecifici

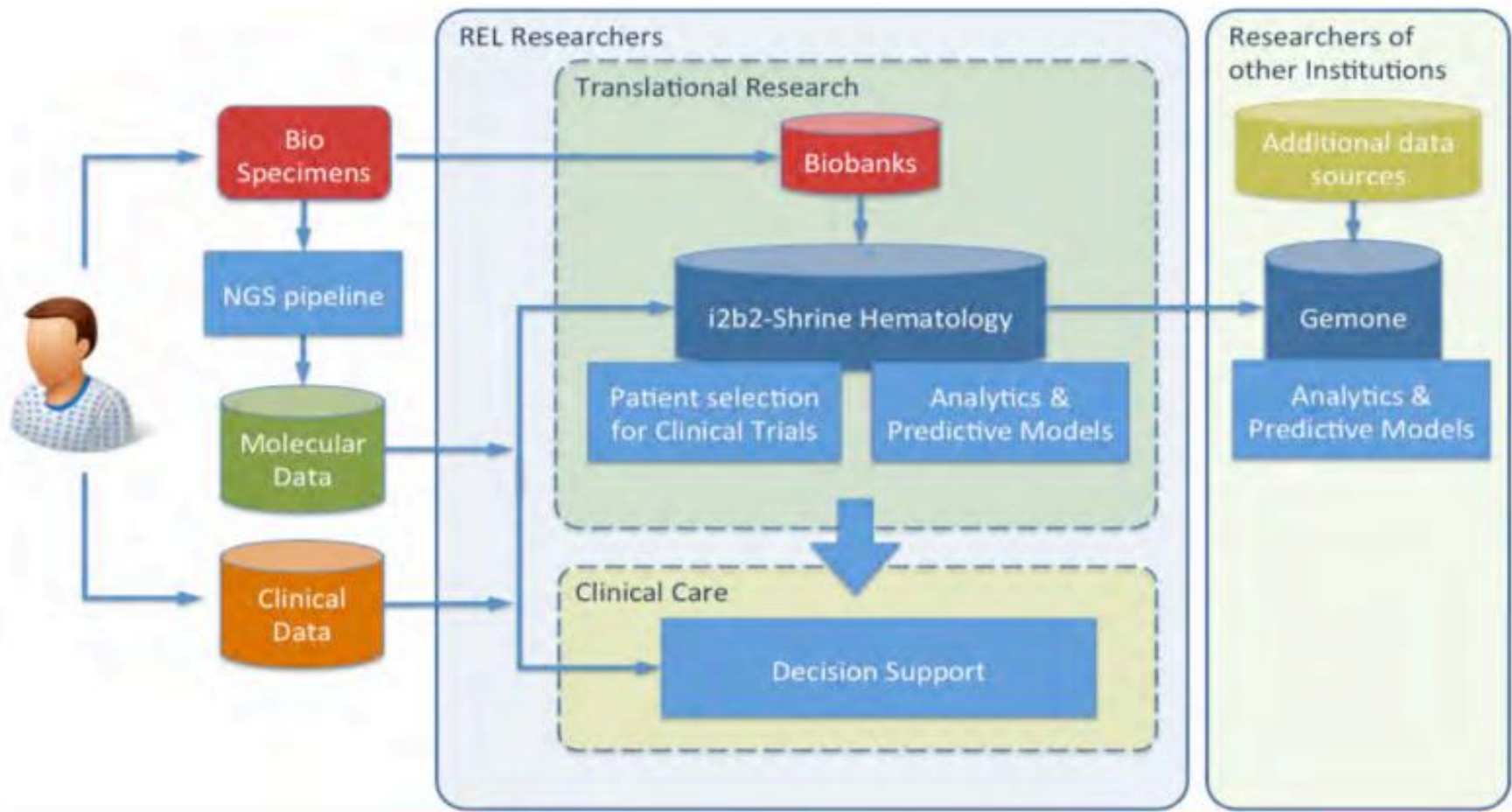
Indagini condotte presso:

- Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Task 5: Disegno ed implementazione di un sistema bioinformatico per l'analisi e l'integrazione dei dati clinici e biologici per supportare la ricerca traslazionale in ematologia

- Implementazione delle procedure di analisi NGS condivise e standardizzate
- i2b2-Shrine-Hematology
- Portale web (REL) come supporto della ricerca traslazionale

Stakeholders	Impact	Impact measures
Academia and biomedical informatics community	New software solutions for data analysis and data sharing in hematology	Journal papers, conference presentations, web-based services
Clinicians and health care providers	Efficient and reliable data analysis; efficient recruitment of patients for multi-centric studies in rare diseases	Day-by-day use of the deployed systems. Increased patients recruitment for trials
Public health	Disease networks relying on advanced informatics infrastructures	Adoption of the infrastructure at a Regional level
General public	Improved quality of treatment; proper privacy handling	Improved satisfaction and trust, assessed through questionnaires



i2b2

Informatics for Integrating Biology and the Bedside

CTSA (Centers for Translation Science Awards) or components thereof:

- Albert Einstein College of Medicine
- Boston University
- Case Western Reserve University (including Cleveland Clinic)
- Children's National Medical Center (GWU), Washington D.C.
- Duke University
- Emory University (including Morehouse School of Medicine and Georgia Tech)

- University of Kentucky Research Foundation
- University of Massachusetts Medical School, Worcester
- University of Michigan
- University of Minnesota Twin Cities
- University of New Mexico Health Sciences Center
- University of North Carolina at Chapel Hill
- University of Pennsylvania (including Children's Hospital of Philadelphia)
- University of Pittsburgh (including their Cancer Institute)

- University of Maryland Medical Center
- University of Missouri School of Medicine
- University of Tennessee Health Sciences Center
- University of Texas San Antonio
- Wake Forest University Baptist Medical Center

HMOs:

- Group Health Cooperative



- University of Chicago
- University of Cincinnati (including Cincinnati Children's Hospital Medical Center)
- University of Colorado Denver (including Children's Hospital Colorado)
- University of Florida
- University of Kansas Medical Center

- Nemours Biomedical Research (DuPont Hospital for Children)
- Phoenix Children's Hospital
- RENCI
- Rush University Medical Center
- Thomas Jefferson University (including Kimmel Cancer Center)
- University of Connecticut Health Center
- University of Delaware

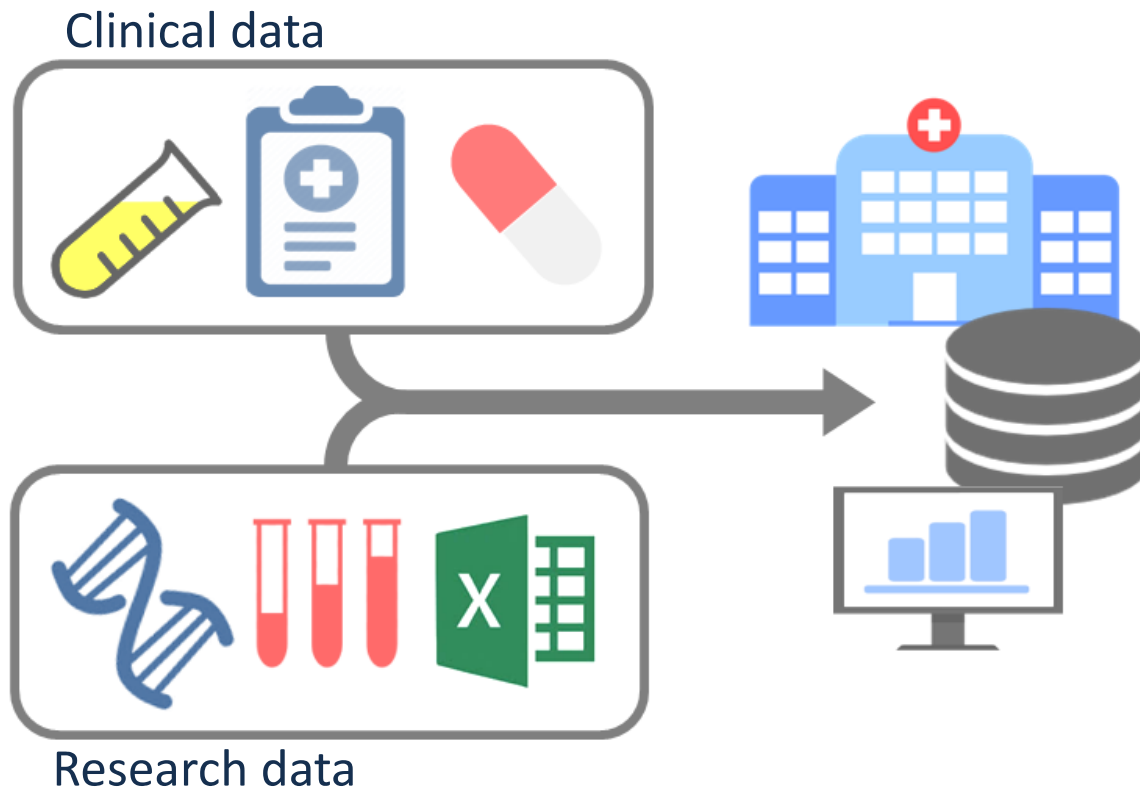
- University of Pavia, Pavia, Italy
- University of Seoul, Seoul, Korea
- Vergen del Rocio University Hospital, Spain

Companies:

- Johnson and Johnson
- GE Healthcare Clinical Data Services

An **open-source** software program developed at the U.S. research center "i2b2" and funded as a cooperative agreement with **NIH**

i2b2 per registri di patologia



- Popolamento automatico da diverse fonti
- Stratificazione pazienti
- Statistiche

REDCap

Research Electronic Data Capture



VANDERBILT
UNIVERSITY



- 2,226 institutions
- 108 countries
- 373,000 studies
- 478,000 users

5.2 : i2b2-Shrine-Hematology REL

