

# **EHA highlights**

# **Sindromi Mielodisplastiche -MDS**

***Matteo G Della Porta***

*Cancer Center  
IRCCS Humanitas Research Hospital  
& Humanitas University  
Rozzano – Milano, Italy*

[matteo.della\\_porta@hunimed.eu](mailto:matteo.della_porta@hunimed.eu)

# GRUPPO DI LAVORO SULLE MIELODISPLASIE: HIGHLIGHTS

A quali pazienti fare la BO?

Anemia sideroblastica ed SF3B1:  
identificazione dei RS  
indagini molecolari

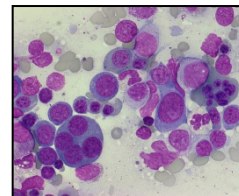
Quali indagini molecolari ed in quali pazienti

Prospettive di trattamento dell'anemia

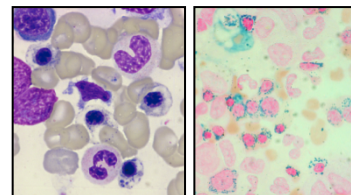
Valutazione geriatrica: utilità nell'impiego clinica

# 2008 WHO Classification of MDS

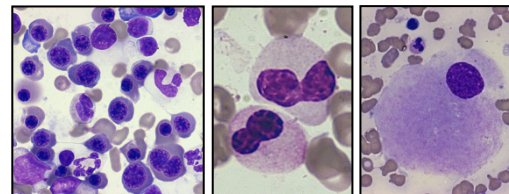
**Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia (RCUD)**



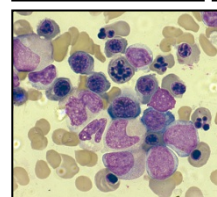
**Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS)**



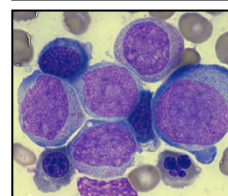
**Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia (RCMD)**



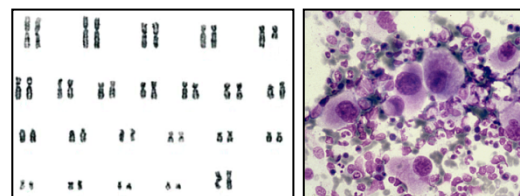
**Refractory Anemia with Excess Blasts type 1 (RAEB-1)**



**Refractory Anemia with Excess Blasts type 2 (RAEB-2)**



**MDS with Isolated del(5q)**



# WHO 2016

## Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis



- PLT <math>< 450 \times 10^9/L</math>
- Refractory anemia
- RS 15%
- ET/PMF-like MK

## **Myelodysplastic syndromes**

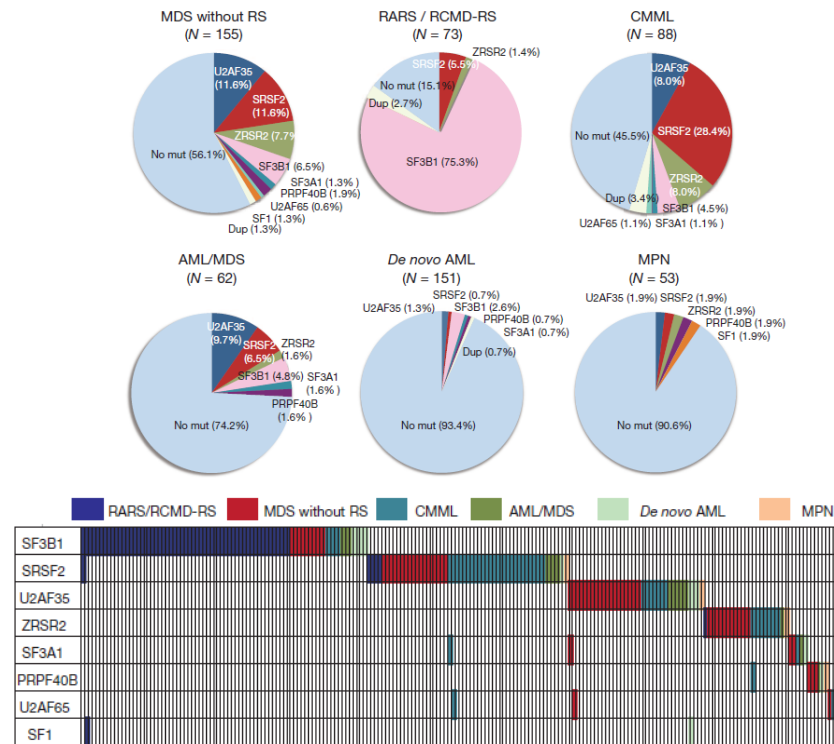


- MDS with ring sideroblasts
  - RS > 15%,
  - SF3B1 and RS > 5%
  - Unilineage/multilineage dysplasia

La classificazione WHO 2016 mostra alcune importanti novità:

- l' estensione del termine " sindrome mielodisplastica" a tutte le entità cliniche
- l' introduzione della mutazione del gene SF3B1 tra i criteri per la diagnosi di MS con sideroblasti ad anello
- l' introduzione di una nuova entità clinica MDS/MPN con sideroblasti ad anello e trombocitosi .

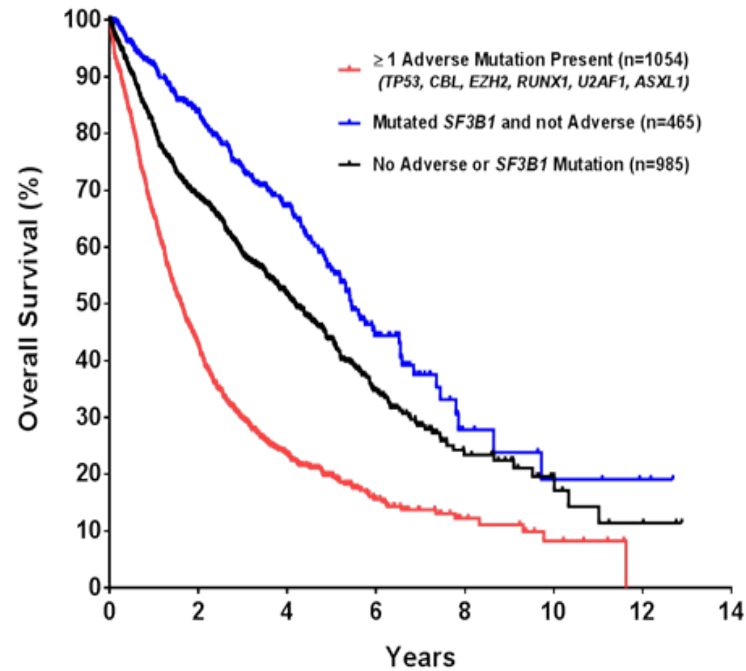
# Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia



Nature. 2011 Sep 11;478(7367):64-9

L'associazione tra mutazione SF3B1 e fenotipo clinico con sideroblasti ad anello rappresenta il primo esempio di correlazione genotipo-fenotipo nelle MDS dopo la definizione della "sindrome 5q-", ed è una solida base per l'inizio di un percorso per la definizione di entità cliniche basate su caratteristiche molecolari anche in questi disordini.

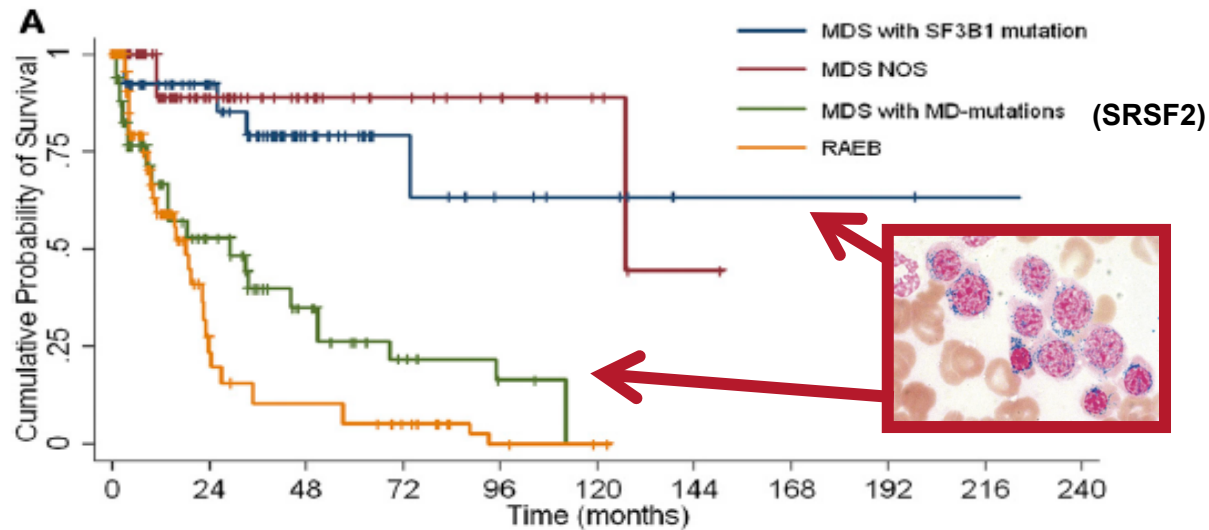
## ASH 2015 - Somatic Mutations in MDS Predict Prognosis Independent of the IPSS-R (Analysis by IWG-PM)



**Figure 2:** Kaplan-Meier curve of overall survival in years for the 2504 patients with sequence results for *SF3B1* and all six adverse genes (*TP53*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *U2AF1*, and *ASXL1*).

La presenza di mutazione SF3B1 è associata a buona prognosi clinica, in modo indipendente dagli scores prognostici tradizionali (IPSS) .

## Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia



*Malcovati et al. Blood 2014 Aug 28;124(9):1513-21*  
*Della Porta MG et al. Leukemia. 2015;29(1):66-75*

La MDS con sideroblasti ad anello rappresenta la prova evidente che l'identificazione della mutazione fondante (responsabile del clone iniziale) è rilevante dal punto di vista clinico. Infatti i sideroblasti ad anello si possono trovare non solo nei pazienti con mutazione di SF3B1, ma anche in quelli con mutazioni del gene SRSF2. Tuttavia la sopravvivenza mediana libera da malattia è di oltre 10 anni nel primo caso, e inferiore a 2 anni nel secondo caso.



## Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion

*Alan List, M.D., Gordon Dewald, Ph.D., John Bennett, M.D., Aristotle Giagounidis, M.D., Azra Raza, M.D., Eric Feldman, M.D., Bayard Powell, M.D., Peter Greenberg, M.D., Deborah Thomas, M.D., Richard Stone, M.D., Craig Reeder, M.D., Kenton Wride, M.S., John Patin, M.S., Michele Schmidt, R.N., Jerome Zeldis, M.D., Robert Knight, M.D., for the Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators*

*Eligibility: IPSS Low/Int-1 del(5)(q31), Transfusion dependent*

Erythroid response	99/148 (67%)
Median baseline Hb	7.8 g/dL
Median Hb at response	13.4 g/dL
Complete cytogenetic remission	38/85 (45%)

*N Engl J Med 2006;355:1456-65*

Alcune importanti novità sono state discusse anche in ambito terapeutico, soprattutto per quanto riguarda il trattamento dell'anemia. Ad oggi l'unico esempio di "trattamento personalizzato" dell'anemia nelle MDS è rappresentato dall'impiego di lenalidomide nei pazienti con delezione isolata 5q-.



## Rationale for Luspatercept in Anemia

- SMAD2/3 is constitutively activated in hematopoietic progenitors, resulting in ineffective erythropoiesis.
- In preclinical murine models, luspatercept:
  - Promoted maturation of late-stage erythroid precursors in vivo
  - Increased RBC, hematocrit, and Hb levels in a dose-dependent manner.
- RAP-536, a murine version of luspatercept, prevented or reduced anemia in different murine anemia models, including MDS and  $\beta$ -thalassemia.
- In a phase I clinical trial in healthy post-menopausal women:
  - Luspatercept stimulated RBC production and increased Hb levels at effective dose levels.

Al congresso EHA sono stati discussi i primi dati degli studi con farmaci inibitori del pathway del transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) impiegati per il trattamento dell'anemia nelle MDS (luspatercept). In questa diapositiva è riassunto il razionale biologico per l'impiego dei farmaci inibitori del TGF $\beta$  per il trattamento dell'anemia da eritropoiesi inefficace nelle MDS.

## Higher response rates were observed in patients with RS, lower EPO levels, and SF mutations

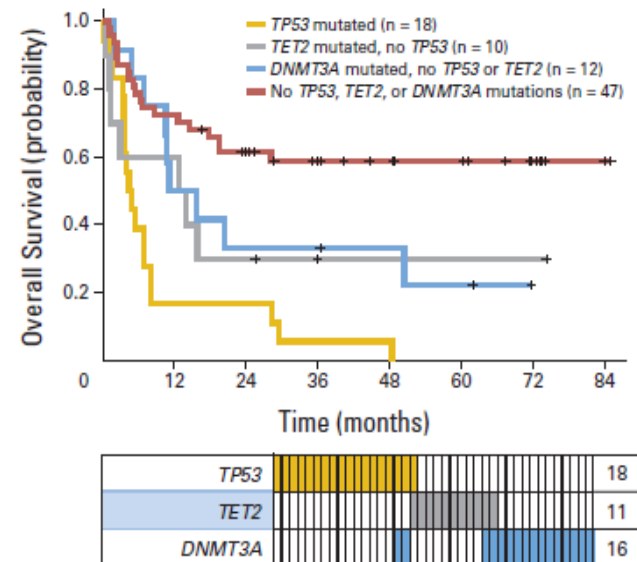
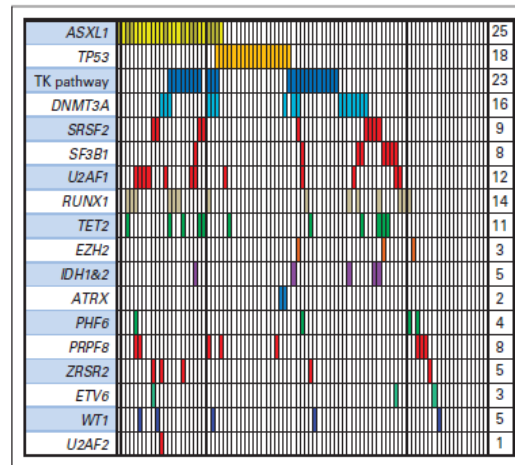
Subgroup n (%)	IWG HI-E Response Rate	RBC-TI Response Rate
<b>All</b>	24 of 49 (49)	14 of 40 (35)
RS+	22 of 40 (55)	12 of 31 (39)
RS-	2 of 7 (29)	2 of 7 (29)
SF3B1 mutation	18 of 30 (60)	9 of 24 (38)
Any SF mutation	20 of 36 (58)	13 of 29 (45)
EPO < 200 U/L	16 of 25 (64)	10 of 18 (56)
EPO 200–500 U/L	4 of 11 (36)	3 of 9 (33)
EPO > 500 U/L	4 of 13 (31)	1 of 13 (8)
Prior ESA	16 of 35 (46)	10 of 29 (35)
ESA naïve	8 of 14 (57)	4 of 11 (36)

EPO, erythropoietin; ESA, erythropoietin stimulating agent ; RS, ring sideroblasts; SF, splicing factor; SF3B1, Splicing Factor 3b, Subunit 1.

Platzbecker U, et al. Biomarkers of Ineffective Erythropoiesis Predict Response to Luspatercept in Patients with Low or Intermediate-1 Risk MDS: Final Results from the Phase 2 PACE-MDS Study. *Poster presented at: Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology 2015; December 5–8; Orlando, FL. Abstract 2862.*

Lo studio di fase II che ha impiegato luspatercept per il trattamento dell'anemia nelle MDS (pazienti trasfusione-dipendenti, dopo fallimento di trattamento con eritropoietina) ha mostrato risultati molto interessanti, con una risposta clinica globale compresa tra il 35-50%, ma che diventa del 60% nei pazienti con mutazione SF3B1. I pazienti con MDS e sideroblasti ad anello potrebbero beneficiare quindi in modo specifico del trattamento con farmaci inibitori di TGFb.

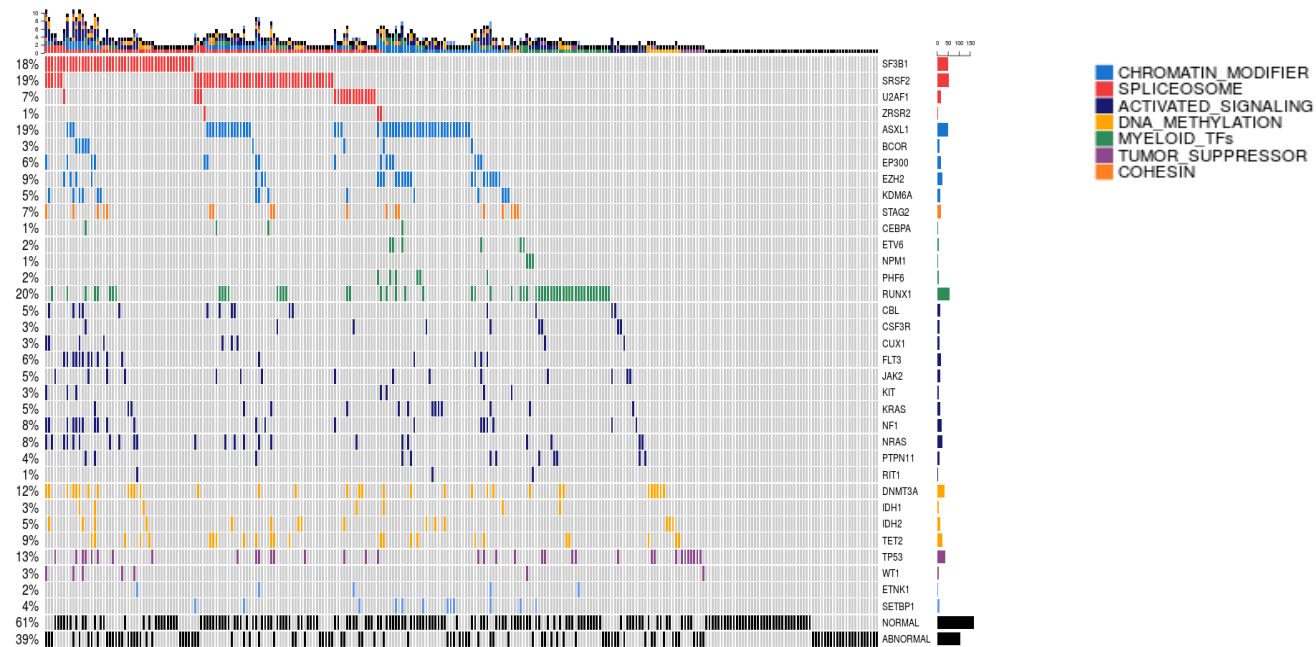
## Somatic Mutations Predict Poor Outcome in Patients With MDS After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation



Bejar R et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2691-2698.

Infine, è stata discussa l'individuazione di marcatori molecolari che predicano l'efficacia di un trattamento a livello individuale. Particolare interesse desta il trapianto di midollo, ad oggi l'unico trattamento curativo nelle MDS. Un precedente studio su una piccola casistica di pazienti (80) ha mostrato come le mutazioni del gene TP53 fossero associate, in modo indipendente rispetto ai fattori di rischio noti, ad una elevata probabilità di recidiva dopo trapianto.

# Clinical effect of point mutations in MDS receiving allogeneic HSCT. A GITMO study



*Della Porta MG et al. JCO 2016, in press*



Il GITMO ha concluso uno studio su 400 pazienti con MDS in cui sono state valutate mutazioni in circa 40 geni ricorrentemente alterati nelle MDS, con lo scopo di determinare quali fossero i fattori molecolari associati a insuccesso della procedura per recidiva di malattia.

# Clinical effect of point mutations in MDS receiving allogeneic HSCT. A GITMO study

**Mutations are identified in about 90% of MDS patients receiving allo-HSCT. Most patients with normal karyotype are found to carry at least one mutation**

**Most frequently mutated genes are RUNX1 (23%), SRFS2 (17%), ASXL1 (17%), SF3B1 (16%), KRAS/NRAS (16%), DNMT3A (15%), TP53 (13%) and TET2 (10%).**

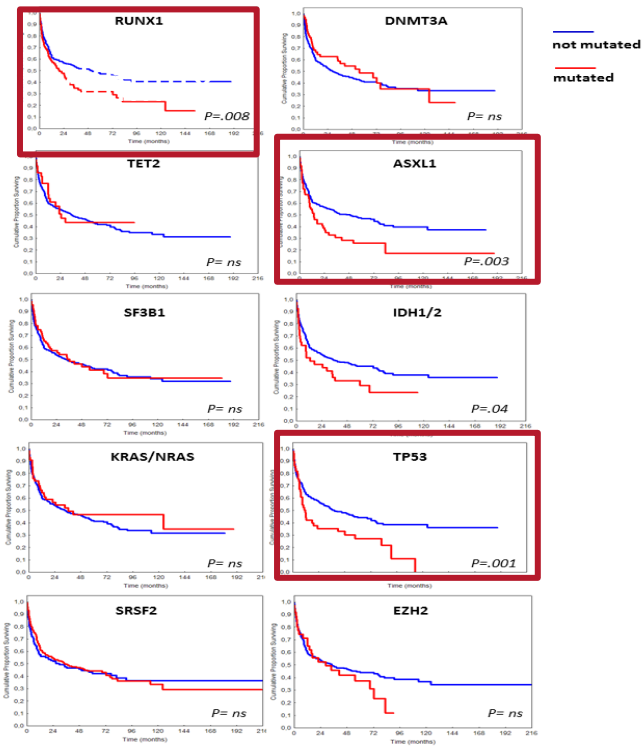
**Somatic mutations significantly affect post transplantation outcome in MDS patients**

*Della Porta MG et al. JCO 2016, in press*



Circa il 90% dei pazienti aveva almeno una mutazione nei geni studiati.

# Oncogenic mutations and overall survival of MDS patients receiving allogeneic HSCT



**RUNX1, ASXL1 and TP53 mutations were independently associated with increased risk of relapse after HSCT.**

Mutazioni in 3 geni (RUNX1, ASXL1 e TP53) sono risultate essere associate ad alta incidenza di recidiva, indipendentemente dagli altri fattori di rischio noti.

# Summary

- The definition of molecular basis of MDS is expected to improve diagnosis, prognostic assessment and clinical decision-making.
- Preliminary data indicate that mutation screening may affect clinical decision making in MDS and improve the capability to predict treatment response at individual patient level.
- Molecular biomarkers will be a solid basis for the implementation of personalized medicine programs in hematology.