



Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

DIPARTIMENTO  
SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

U.O.C. EMATOLOGIA - ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

Direttore  
Dott. Marco Zecca

Tel. 0382 501258  
Fax 0382 501258

m.zecca@smatteo.pv.it



### Titolo del Progetto condotto nell'anno 2017

**Studio clinico per valutare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci trabectedina e lurbinectedina nel trattamento di pazienti affetti da leucemia mielomonocitica giovanile (JMML).**

### Relazione sull'attività 2017

Nell'anno in corso è stata ultimata l'attività in vitro e nell'animale, necessaria per poter procedere alla sperimentazione di fase I con il farmaco trabectedina sia nelle JMML che nelle leucemie mielomonocitiche croniche dell'adulto (CMML).

In particolare, per quanto riguarda le JMML, è stata paragonata l'attività della trabectedina con quella di un altro farmaco in sperimentazione clinica per il trattamento delle JMML, l'azacitidina, valutando il potenziale di inibizione di crescita delle colonie monocitarie, stipite cellulare coinvolto nella tumorigenesi della JMML, e di linee cellulari derivate da JMML, reinoculate in modello murino.

La trabectedina è stata in grado di inibire la crescita delle colonie monocitarie derivate da pazienti con JMML in vitro. Al dosaggio di 1nM, l'attività della trabectedina è comparabile a quella della azacitidina utilizzata ad un dosaggio di 1µM (inibizione del 16%). Tuttavia, a dosaggi maggiori, la trabectedina media un'inibizione del 50% mentre l'attività dell'azacitidina rimane intorno a valori del 14-15%.

Per quanto concerne l'attività litica nei confronti di linee tumorali di derivazione monocitaria, quella della trabectedina è risultata significativamente maggiore rispetto a quanto osservato dopo trattamento con azacitidina.

Inoltre, la trabectedina, somministrata in un modello animale di JMML, ha mostrato una maggiore attività antitumorale, in quanto ha ritardato in modo significativo la crescita tumorale.

I dati pre-clinici, ottenuti sia nelle JMML che nelle CMML, sono stati pubblicati nel corso del 2017:

M Romano, MG Della Porta, N Panini, SA Licandro, E Bello, I Caprarotta, V Rosti, E Bonetti, A Galli, R Tancredi, M Rossi, L Mannarino, S Marchini, CM Galmarini, A Zambelli, M Zecca, F Locatelli, M Cazzola, A Biondi, A Rambaldi, P Allavena, E Erba and M D'Incalci. Antitumor activity of trabectedin in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. British Journal of Cancer 2017; 116(3):335-343.

Il contributo della Fondazione 'Sofia Luce Rebuffat' allo sviluppo della ricerca è stato riconosciuto nella sezione degli "Acknowledgments" visibile nell'allegato alla relazione.

Degenza:  
Tel. 0382 502607 Fax 0382 501251  
oeped@smatteo.pv.it

Day Hospital:  
Tel. 0382 502916 Fax 0382 501253  
oepeddh@smatteo.pv.it



FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico  
C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180  
V.le Golgi 19 - 27100, PAVIA - Tel. 0382.5011  
[www.sanmatteo.org](http://www.sanmatteo.org)

### **Pianificazione dell'attività per il 2018**

I dati pre-clinici ottenuti verranno utilizzati per poter procedere all'impiego del farmaco in uno studio di fase I/II, la cui applicazione potrà richiedere il tempo necessario ad effettuare i passi richiesti per la traslazione clinica.

In attesa dell'eventuale attivazione dello studio clinico di fase I con il farmaco trabectedina, sono stati attivati due studi clinici con il farmaco ipometilante azacitidina, che al momento si trova in una fase più avanzata di sperimentazione.

### **Razionale**

La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) (OMIM 607785) è una rara forma di disordine clonale mieloproliferativo / mielodisplastico che si sviluppa in bambini di età inferiore ai 4 anni; l'incidenza annuale di questa patologia è di circa 4 casi ogni 1.000.000 di bambini / anno e rappresenta il 2% di tutte le leucemie diagnosticate annualmente. La JMML è dovuta a mutazioni somatiche a carico dei geni PTPN11, NRAS o KRAS, NF1 e CBL.

L'andamento della malattia è molto spesso aggressivo e, a tutt'oggi, l'unico trattamento curativo per i pazienti affetti da JMML è il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Tuttavia, l'identificazione di un donatore e l'organizzazione del trapianto possono richiedere molto tempo; in questa fase i pazienti affetti da JMML vengono attualmente trattati con farmaci chemioterapici a basse dosi (6-mercaptopurina o citosina arabinoside) in attesa della procedura trapiantologica, con l'intento di stabilizzare il quadro clinico della malattia e di rallentarne la progressione.

### **Ipotesi**

Uno studio retrospettivo condotto su pazienti con JMML ha mostrato come l'ipermetilazione dell'isoforma 2 del gene RASA4 correli con la presenza di mutazioni di PTPN11, con parametri clinici di prognosi infausta (età, HbF elevata), e con maggior rischio di ricaduta post-TCSE (Poetsch et al. Epigenetics 2014). Il dato di una peggiore prognosi nei pazienti con MDS/JMML in presenza di ipermetilazione del DNA ha portato alla sperimentazione di un farmaco ipometilante (azacitidina) nel trattamento delle recidive post-trapianto di MDS/JMML.

### **Scopo degli studi clinici avviati**

Definire il dosaggio pediatrico, stabilire la sicurezza e l'efficacia preliminare del farmaco azacitidina in pazienti pediatrici con JMML o con altre forme di sindrome mielodisplastica (MDS), in ricaduta post-trapianto (studio 1) o di nuova diagnosi (studio 2).

### **Andamento delle Sperimentazioni**

Le due sperimentazioni cliniche con azacitidina sono state attivate e sono attualmente in corso. La gestione dello studio richiede un monitoraggio molto frequente dei parametri clinici e di alcuni dati biologici. Un medico contrattista del reparto, un biologo del laboratorio e un data manager sono coinvolti nella raccolta e nel controllo dei dati, nella compilazione delle schede elettroniche richieste dal protocollo, dalla raccolta e processazione dei campioni biologici per gli studi di farmacocinetica, di farmacodinamica, e di genetica richiesti dai protocolli.

### **Studio 1**

L'Oncoematologia Pediatrica di Pavia è il centro coordinatore per l'Italia della sperimentazione del farmaco azacitidina per le ricadute di MDS e JMML dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. Lo studio ha carattere europeo multicentrico.

La sperimentazione di fase I/II è stata avviata, ed è stato trattato un primo paziente con MDS, che ha ricevuto il farmaco dopo recidiva di malattia. E' stato condotto uno studio di farmacocinetica per valutare la biodistribuzione del farmaco e uno studio di metilazione. L'andamento clinico è in corso di valutazione.

### Studio 2

L'Oncoematologia Pediatrica di Pavia è uno dei centri italiani coinvolti nello studio internazionale sull'impiego di azacitidina nelle JMML e MDS di nuova diagnosi. Lo studio clinico coinvolge 13 paesi europei.

Dall'avvio dello studio, il centro di Pavia ha già arruolato 2 pazienti, uno con MDS e uno con JMML. Sono state eseguite le valutazioni di farmacocinetica e farmacodinamica, ed è in corso il follow-up clinico.

Il primo paziente ha ultimato i cicli di trattamento previsti, ed ha poi ricevuto il trapianto di cellule staminali emopoietiche. E' in buone condizioni generali, in remissione completa di malattia e sta proseguendo il follow-up clinico.

Il secondo paziente è stato arruolato da poco, ed ha ricevuto il primo ciclo di trattamento. Sono in corso le indagini farmacologiche e biologiche.

Pavia, 05/12/2017

**9685 Dott. MARCO ZECCA**  
ZCC MRC 64C21 1829Y  
ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA  
FONDAZIONE I.R.C.C.S. POLICLINICO S.MATTEO - PV

