

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY (ASH)

ATLANTA (USA) 7-11 DECEMBER 2007

Il Congresso dell'American Society di Ematologia è il più importante congresso di Ematologia del mondo per il numero di partecipanti (più di 20.000) e per la rilevanza degli oratori e la selezione delle Comunicazioni e Posters.

Recentemente il Congresso della Società Europea di Ematologia, anche esso annuale, sta raggiungendo gli stessi livelli numerici (~ 10.000 partecipanti) e ancor di più gli stessi livelli scientifici.

L'ASH questo anno si è tenuto ad Atlanta.

Nelle sessioni Educazionali e quindi di aggiornamento si sono affrontati i più importanti temi di ematologia degli adulti ed ematologia pediatrica.

Nella Sessione "Bone Marrow Failure" (Aplasia Midollare), presieduta a G.C. Bagby (USA), A. Bacigalupo (Genova) ha parlato dei moderni approcci diagnostici sottolineando l'importanza dell'assenza di cellule T regolatorie e dell'emergenza di cellule staminali GPI neg.

A. Bacigalupo ha poi riportato i risultati terapeutici del protocollo con ATG (siero antilinfocitario) + Ciclosporina sottolineando la necessità di ridurre nel tempo, lentamente, la somministrazione di quest'ultima, e la non ancora definita importanza dell'utilizzo di fattori di crescita.

La disponibilità di un donatore familiare compatibile condiziona nella scelta del Trapianto di Midollo come prima linea di trattamento.

La non risposta alla terapia immunosoppressiva (anche ripetuta) è la situazione che spinge alla ricerca di un donatore da registro come terapia di seconda linea. In ogni caso con la prima linea terapeutica in età pediatrica si può raggiungere una EFS a 10 anni maggiore del 70% con la immunoterapia e maggiore dell'80% con il trapianto da donatore familiare compatibile.

B. Alter (USA) successivamente ha affrontato il tema delle Aplasie Midollari Congenite (Fanconi, Shwachmann Diamond, ecc.) descrivendone i parametri

diagnostici e prognostici. In particolare ha correlato, quando possibile, il difetto genetico alla patogenesi della aplasia. B. Alter (USA) ha altresì sottolineato l'importanza della sorveglianza clinica ed ematologica nel follow-up che precede il trapianto di midollo, in considerazione del fatto che il danno genetico coinvolge spesso altri organi ed apparati.

G. Bagby (USA) ha riassunto i risultati terapeutici nelle forme congenite ed acquisite, sottolineando i dati biologici che evidenziano l'evoluzione clonale leucemica e le strategie per prevederla e cercare di evitarla.

La sessione sugli stati trombotici ("Thrombophilia") è stata presieduta da A.Y. Lee (Canada).

J.A. Hait (USA) ha affrontato il tema di quando, per chi, perchè, e come effettuare i tests di screening per lo stato trombofilico.

Bisogna infatti tenere presente che l'evento trombotico è sempre il risultato dell'associarsi di più fattori di rischio. La presenza di un solo fattore di rischio congenito (genetico-molecolare) o acquisito pur incrementando il rischio trombotico non giustifica lo screening di massa e tantomeno (se solo) una profilassi terapeutica.

L'anamnesi familiare e personale, nonchè situazioni di aumentato rischio, come la terapia anticoncezionale, le gravidanze, gli interventi chirurgici soprattutto ortopedici, il posizionamento di cateteri venosi centrali, fanno parte delle situazioni che possono condizionare un approfondimento anamnestico e biologico.

Inoltre tests trombofilici anche genetici non devono essere effettuati durante il trapianto di midollo o di fegato per l'elevato rischio di avere dati non valutabili. D'altra parte la valutazione della APC resistenza non viene alterata da una concomitante terapia eparinica.

J. Rand (USA) ha descritto i moderni criteri diagnostici, clinici e di laboratorio e la prognosi della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi.

Dalle forme asintomatiche alle gravi forme conclamate varia l'approccio terapeutico e le necessità di monitoraggio. L'oratore ha particolarmente affrontato le problematiche in corso di gravidanza e soprattutto dopo il parto.

L'autore ha altresì stressato l'importanza di valutare la tipologia degli anticorpi, dando importanza soprattutto agli anticorpi anti glicoproteina I.

L'uso di eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche associate a basse dosi di ASA è consigliabile nei casi a rischio.

S. Bates (Canada) ha poi descritto l'approccio terapeutico al tromboembolismo venoso in corso di gravidanza ed alle complicanze relative allo stato trombofilico. In particolare è stata sottolineata l'efficacia e non tossicità delle eparine a basso peso molecolare.

La sessione sulla Malattia Mieloproliferativa è stata presieduta da J.F. Prechal (Canada).

R.A. Mesa (USA) ha sottolineato l'importanza diagnostica, clinica, e prognostica della mutazione JAK2V617F nelle forme mieloproliferative Ph-negative; l'oratore ha altresì rivisto la classificazione delle Sindromi Mieloproliferative, discutendo i vari approcci terapeutici che vanno dalla attesa, al trapianto di midollo, attraverso la terapia citoriduttiva.

R. Hoffmann (USA) ha affrontato il tema diagnostico e terapeutico della Mielofibosi, una forma particolarmente aggressiva che non consente a tutt'oggi una lunga sopravvivenza e che risulta curabile nel 40% dei casi solo con il Trapianto di midollo.

Nuovi approcci terapeutici saranno forse possibili nel prossimo futuro in relazione ad attuali studi sulla patogenesi e sulla definizione di alcune alterazioni genetico-molecolari.

A.Vannucchi (Italia) ha invece affrontato l'importanza della diagnosi differenziale tra Trombocitemia e Trombocitosi secondaria.

Nella Trombocitemia Essenziale l'Interferone e l'Oncocarbide sono i trattamenti di prima linea e gli effetti secondari (tossicità) condizionano pesantemente l'utilizzo della Anagrelide.

A.C. Kwaan (USA) ha presieduto la Session su "Complicazioni emorragiche e trombotiche nelle patologie neoplastiche del sistema emopoietico".

C.S. Eby (USA) ha affrontato le problematiche ai rischi trombotici e più raramente emorragici in corso di discrasie plasmacellulari e sindromi linfoproliferative croniche.

In particolare ha sottolineato che gli eventi trombotici ed emorragici sono legati alla azione della paraproteina sulla polimerizzazione della fibrina, sulla funzionalità piastrinica, e sugli anticoagulanti fisiologici, ovviamente l'iperviscosità, i deficit acquisiti di proteina C e S, e l'utilizzo terapeutico della thalidomide sono tra i principali fattori di rischio.

H. Kwaan (USA) ha parlato delle complicate trombotiche ed emorragiche in corso di leucemia ed in particolare nei casi di iperleucocitosi. Questo ultimo aspetto va considerato distinguendo le forme mieloidi dalle linfoidi legate a differenti caratteristiche dimensionali e di deformabilità delle cellule leucemiche.

L'utilizzo della leucoafesi viene sempre meno considerato per i rischi superiori ai vantaggi. L'oratore ha poi affrontato i problemi delle coagulopatie in corso di leucemia promielocitica, e l'anomala fibrino-lisi determinata da una up-regulation di espressione di Annexin II.

F. Richles (USA) ha affrontato il tema del management profilattico e terapeutico delle complicate tromboemboliche in corso di leucemia. Il problema va considerato tenendo presente la tossicità ematologica (piastrine) ed epatica dei chemioterapici usati.

Nella sessione sulle Leucemie Acute Mieloidi presieduta da A.K. Burnett (UK), H. Dohner (Ger) ha sottolineato ed aggiornato la classificazione molecolare delle Leucemie Acute Mieloidi .

La percentuale delle forme senza evidenziabili alterazioni genetico-molecolari va riducendosi e sempre maggiore è l'importanza di poter definire i parametri di rischio che condizionano l'indicazione al Trapianto di Cellule Staminali emopoietiche.

D'altra parte alterazioni di geni che inducono attivazione di tirosin-kinasi possono orientare sempre più a trattamenti target-specifici.

La sessione sulla Ematologia Pediatrica è stata presieduta dal JT Sandlund (USA).

A.Rickinson (UK) ha sofisticatamente svolto il tema EBV Infezione nei Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin sottolineando il ruolo definito ed importante di tale virus nel determinismo di tali patologie: l'oratore ha illustrato i vari steps che condizionano l'evoluzione neoplastica. Strategie terapeutiche potranno essere attuate modulando risposte T-cellulari virus-specifiche.

A.B. Rickinson ha altresì illustrato le recenti ricerche su alterazioni cellulari genetiche che si associano alla traslocazione c-myc nel Burkitt Lymphoma, in particolare la capacità di p53/ARF pathway breakage o della mutazione di c-myc di dissociare gli effetti proliferativi di c-myc deregolato ai suoi effetti pro-apoptosici. L'oratore ha sottolineato il ruolo di EBV nella patogenesi del Linfoma di Burkitt attraverso forme ristrette di espressione latente del gene virale che sono compatibili con la crescita c-myc guidata, in grado di dare al tumore una addizionale protezione dai meccanismi apoptosici.

A.Reiter (Germania) ha definito poi i successi terapeutici nei Linfomi Non-Hodgkin, dovuti spesso agli studi clinici del gruppo BFM che hanno portato a guarigioni nel 70-85% dei casi.

J.T. Sandlund (USA) ha confermato che i protocolli terapeutici utilizzati in età pediatrica risultano più efficaci di quelli utilizzati negli adulti nelle età comprese tra 15 e 20 anni. Questo un dato si è andato evidenziando in questi ultimi anni ed è ormai consolidato. Si discute quali siano le cause di tale dato, in considerazione dei tipi citologici e di fattori ematologici e non.

La sera del 9/12 la Merk Sharp Dome ha tenuto poi un Simposio ad Inviti sulle moderne problematiche diagnostiche e terapeutiche delle infezioni fungine in corso di patologie neoplastiche del sistema emopoietico. Tra gli altri erano presenti C. Viscoli (Italia), M. Cordonnier (Francia).

Ancora una volta si è sottolineata l'importanza di una diagnostica precoce (BAL-Galattomannano-PCR). Discussa è la terapia profilattica e non definito il farmaco da utilizzare in terapia empirica.

Vengono quindi riportati i dati recenti che mostrano una efficacia del Cancidas sia nella terapia della Candidosi disseminata che nelle Aspergillosi. Rimane da definire il ruolo delle associazioni terapeutiche.

L'epidemiologia locale e la diagnostica specifica dell'agente micotico sono fattori indispensabili per le scelte terapeutiche ed il successo delle medesime. L'infezione fungina disseminata rimane ad alta mortalità ($> 30\%$) in corso di patologie neoplastiche ematologiche soprattutto in fase aplastica.

L'ASH 2007 sembra essere stato altresì il congresso che ha rancito l'importanza dell'Imatinib (inibitore di tirosin-kinasi) anche nella terapia della leucemia acuta linfoide in età pediatrica. Sinora alcuni non pensavano fossero riproducibili in età pediatrica i dati assolutamente importanti ottenuti in età adulta.

All'ASH 2007 il POG (Pediatric Oncology Group) ha presentato i primi dati su di una grossa casistica pediatrica che dimostrano che una somministrazione protratta dell'Imatinib associata ad alti dosi di chemioterapia (con o senza Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, a seconda della disponibilità di un appropriato donatore) determina una EFS del 85% circa a 2 anni.

Dati sul monitoraggio delle Malattia Minima Residua dimostrerebbero la validità biologica del protocollo terapeutico del POG, anche se bisognerà attendere dati che si riferiscano ad un follow-up maggiore. Comunque i dati consolidati nell'adulto preludono a dati significativi anche in età pediatrica. K. Schultz (USA) ha illustrato i dati del POG.

L'Award D. Thomas è stato consegnato a H.E. Broxmeyer (USA) che ha tenuto una lecture sul Trapianto di Cellule Staminali da Cordone Ombelicale. Il dott. H.E. Broxmeyer è stato insieme a E. Gluckmann (Francia) uno dei pionieri di questa procedura che è oramai consolidata e viene ulteriormente allargata agli adulti riducendo il rischio di basso rapporto cellule staminali/peso corporeo mediante l'uso di un doppio trapianto (due cordoni), del trapianto con inoculo intramidollare, dell'eventuale (ancora da perfezionare) espansione in vitro della cellula staminale cordonale.

La Ham-Wasserman Lecture è stata tenuta da R. Skoda (Svizzera) nelle basi genetiche delle malattie mieloproliferative.

R. Skoda è sicuramente all'avanguardia nel campo della definizione clonale di tali patologie attraverso gli studi di genetica molecolare. Infatti lo sviluppo di tests sensibilissimi per la dimostrazione della mutazione JAK2-VG17F ha permesso una più precisa diagnosi delle patologie mieloproliferative, nonchè una prospettiva di target therapy utilizzando inibitori di tirosin-kinasi.

Il nostro gruppo ha portato al ASH meeting tre importanti contributi. Il primo (1) di cui è primo nome la dott.ssa Roberta Caruso riguarda studi sulla patogenesi immunologica di almeno parte delle sindromi mielodisplastiche in età pediatrica.

Gli altri due contributi (2) (3) (4) riguardano studi Cooperativi in cui siamo primariamente coinvolti nell'ambito del protocollo AIEOP per le leucemie acute linfoidi.

- 1) "Anti-Erythroblast Autoimmunity in Pediatric Myelodisplastic Syndromes
R. Caruso, D. Funaro, V. Pansini, A. Zaninoni, F.G. Imperiali, W. Barcellini, A. Zanella
- 2) Prognostic Impact of Minimal Residual Disease (MRD) in Children is different in B or T Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; Results of Trial-BFMALL 2000
M. Schrappe et al (G. De Rossi, M Luciani)
- 3) Long Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. An Insight on the Prognostic value of DNA Index in the Frame of BFM-Based Chemotherapy.
M. Aricò et al (M. Luciani)
- 4) TEL/AML 1 Rearrangement is rare in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Down Syndrome (DS).
Presenting Features and treatment outcome in the experience of AIEOP.
M. Aricò et al (C. Baronci).

Prof. Giulio De Rossi

