

# Convegno della Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche

---

*30 giugno 2025*

**Predisposizione genetica: guida all'implementazione  
clinica nel contesto delle neoplasie mieloidi**

Gabriele Todisco

*Leukemia Unit @ Humanitas Cancer Center, Milano*



## Disclosures of Todisco Gabriele

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

# Classificazione delle neoplasie mieloidi ereditarie

## WHO 2016, WHO 2022 e ICC 2022

- Neoplasia mieloide
  - Piastrinopenia/patia congenita
    - Disfunzione multiorgano

# Classificazione delle neoplasie mieloidi ereditarie

## WHO 2016, WHO 2022 e ICC 2022

### Myeloid neoplasms with germline predisposition and potential organ dysfunction

- Germline *GATA2* P/LP variant (GATA2-deficiency)
- Bone marrow failure syndromes
  - Severe congenital neutropenia (SCN)
  - Shwachman-Diamond syndrome (SDS)
  - Fanconi anaemia (FA)
- Telomere biology disorders
- RASopathies (Neurofibromatosis type 1, CBL syndrome, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders<sup>a,b</sup>)
- Down syndrome<sup>a,b</sup>
- Germline *SAMD9* P/LP variant (MIRAGE Syndrome)
- Germline *SAMD9L* P/LP variant (SAMD9L-related Ataxia Pancytopenia Syndrome)<sup>c</sup>
- Biallelic germline *BLM* P/LP variant (Bloom syndrome)

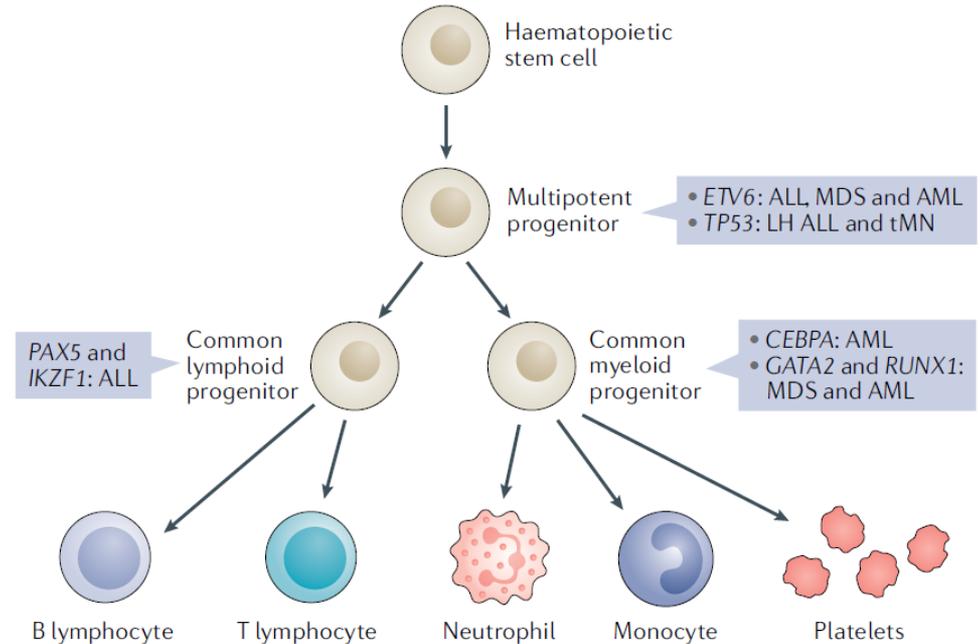
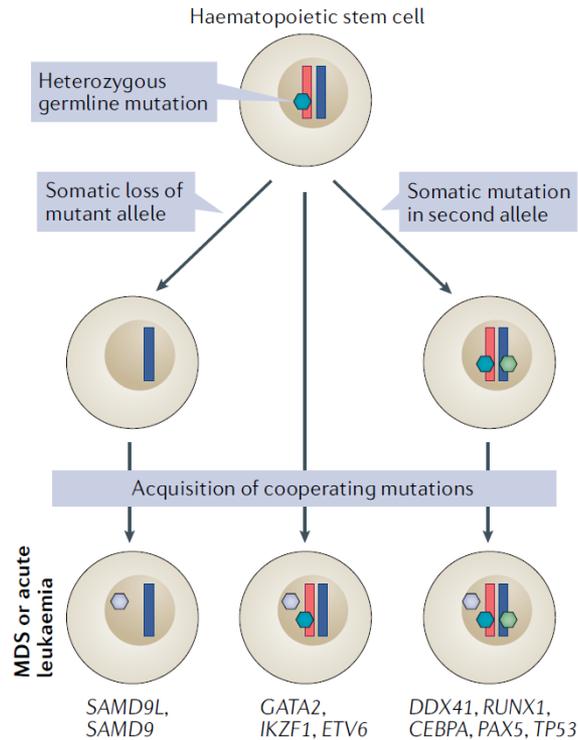
### Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorder

- Germline *RUNX1* P/LP variant<sup>a</sup> (familial platelet disorder with associated myeloid malignancy, FPD-MM)
- Germline *ANKRD26* P/LP variant<sup>a</sup> (Thrombocytopenia 2)
- Germline *ETV6* P/LP variant<sup>a</sup> (Thrombocytopenia 5)

### Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing platelet disorder or organ dysfunction

- Germline *CEBPA* P/LP variant (CEBPA-associated familial AML)
- Germline *DDX41* P/LP variant<sup>a</sup>
- Germline *TP53* P/LP variant<sup>a</sup> (Li-Fraumeni syndrome)

# Multi-hit clonal evolution and disease phenotype



# Neoplasie mieloidi ereditarie

1. Perché studiarle?
2. Come diagnosticarle?
3. Quando ricercarle?
4. Quali sono le implicazioni cliniche?

# Neoplasie mieloidi ereditarie – Perché studiarle?

- Caratterizzazione diagnostica (WHO-ICC)
- Prevalenza (10% dei casi totali)
- Implicazioni terapeutiche
  - Indicazione a trapianto di midollo
  - Scelta del condizionamento al trapianto
  - Ricerca/screening manifestazioni (oncologiche) extra-ematologiche
- Counseling prenatale

## Neoplasie mieloidi ereditarie – Come diagnosticarle?

- WES / WGS
- **Targeted DNA-sequencing → SNV + CNV (tumor + ctrl)**
- DEB test
- Lunghezza Telomeri
- Sanger (caso indice e genotipizzazione familiare)

# Targeted – DNAseq

<i>ACD/TPP1</i>	<i>ETV6</i>	<i>FANCU/XRCC2</i>	<i>NRAS</i>	<i>RPS24</i>	<i>TINF2</i>
<i>ALAS2</i>	<i>FANCA</i>	<i>FANCV/REV7</i>	<i>PARN</i>	<i>RPS26</i>	<i>TP53</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>FANCB</i>	<i>FANCW/RFWD3</i>	<i>PMS2</i>	<i>RPS27</i>	<i>TSR2</i>
<i>ATG2B</i>	<i>FANCC</i>	<i>G6PC3</i>	<i>POT1</i>	<i>RPS27A</i>	<i>VHL</i>
<i>GSKIP</i>	<i>FANCD1/BRCA2</i>	<i>GATA1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>RPS28</i>	<i>VPS45</i>
<i>ATM</i>	<i>FANCD2</i>	<i>GATA2</i>	<i>RAF1</i>	<i>RPS29</i>	<i>WAS</i>
<i>BLM</i>	<i>FANCE</i>	<i>GFI1</i>	<i>RBBP6</i>	<i>RPS7</i>	<i>WRAP53/TCAB1</i>
<i>BRAF</i>	<i>FANCF</i>	<i>HAX1</i>	<i>RPL11</i>	<i>RTEL1</i>	
<i>CBL</i>	<i>FANCG</i>	<i>JAG1</i>	<i>RPL15</i>	<i>RUNX1</i>	
<i>CEBPA</i>	<i>FANCI</i>	<i>JAGN-1</i>	<i>RPL23</i>	<i>SAMD9</i>	
<i>CSF3R</i>	<i>FANCI/BRIP1/BACH1</i>	<i>JAK2</i>	<i>RPL26</i>	<i>SAMD9L</i>	
<i>CTC</i>	<i>FANCL</i>	<i>KRAS</i>	<i>RPL27</i>	<i>SBDS</i>	
<i>CXCR4</i>	<i>FANCM</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>RPL31</i>	<i>SBF2</i>	
<i>DDX41</i>	<i>FANCN/PALB2</i>	<i>MLH1</i>	<i>RPL35A</i>	<i>SOS1</i>	
<i>DKC1</i>	<i>FANCO/RAD51C</i>	<i>MPL</i>	<i>RPL36</i>	<i>SRP54</i>	
<i>DNAJC21</i>	<i>FANCP/SLX4</i>	<i>MSH2</i>	<i>RPL5</i>	<i>SRP72</i>	
<i>EFL1</i>	<i>FANCO/ERCC4</i>	<i>NAF1</i>	<i>RPS10</i>	<i>STN1</i>	
<i>ELANE/ELA2</i>	<i>FANCR/RAD51</i>	<i>NF1</i>	<i>RPS15</i>	<i>TERC</i>	
<i>EPCAM</i>	<i>FANCS/BRCA1</i>	<i>NHP2/NOLA2</i>	<i>RPS17</i>	<i>TERT</i>	
<i>EPOr</i>	<i>FANCT/UBE2T</i>	<i>NOP10/NOLA3</i>	<i>RPS19</i>	<i>THPO</i>	

## Variant Annotation



**Table 5** Rules for combining criteria to classify sequence variants

Pathogenic	(i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> (a) $\geq 1$ Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (b) $\geq 2$ Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) and 1 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (d) $\geq 2$ Supporting (PP1–PP5) (ii) $\geq 2$ Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> (a) $\geq 3$ Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (b) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> $\geq 2$ Supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> $\geq 4$ supporting (PP1–PP5)
Likely pathogenic	(i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> 1 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (ii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> 1–2 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> $\geq 2$ supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (iv) $\geq 3$ Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (v) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> $\geq 2$ supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (vi) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> $\geq 4$ supporting (PP1–PP5)

Benign	(i) 1 Stand-alone (BA1) <i>OR</i> (ii) $\geq 2$ Strong (BS1–BS4)
Likely benign	(i) 1 Strong (BS1–BS4) and 1 supporting (BP1–BP7) <i>OR</i> (ii) $\geq 2$ Supporting (BP1–BP7)
Uncertain significance	(i) Other criteria shown above are not met <i>OR</i> (ii) the criteria for benign and pathogenic are contradictory

**Wild-type**

**VUS**

**Portatore (eterozigosi)  
Affetto (omozigosi, et.composta, XY)**

# Quando ricercarle?

## Indicazioni al test genetico di predisposizione a MN

Se presente almeno uno dei criteri maggiori, **alta** raccomandazione ad eseguire consulenza genetica multidisciplinare

Se presente il criterio minore, raccomandazione di grado **moderato** ad eseguire consulenza genetica multidisciplinare.

### CRITERI MAGGIORI

**1. Paziente con diagnosi di neoplasia mielodisplastica o leucemia acuta mieloide ed età < 50 anni associati a segni clinici sospetti per condizione congenita** (anomalie cutaneo/scheletriche, segni dismorfici, anomalie dello sviluppo, insufficienza pancreatica, bassa statura, ipogonadismo, eccessiva tossicità a trattamenti chemioterapici).

**2. Paziente con diagnosi di neoplasia mielodisplastica o leucemia acuta mieloide ed età < 60 anni associati a monosomia del cromosoma 7.**

**3. Paziente con diagnosi di neoplasia mieloide e storia familiare oncologica suggestiva (3 generation pedigree).**

Se si indicare se

- 2 neoplasie mieloidi diagnosticate in membri della famiglia prima dell'età di 18 anni, incluso il paziente indice
- 1 parente di primo grado (genitori o fratelli) con diagnosi di neoplasia mieloide in età inferiore a 50 anni
- 2 parenti di primo o secondo grado con diagnosi di neoplasia mieloide in età inferiore a 50 anni

*Baliakas P et al, Hemasphere 2019*

*Tesi B et al, Clin Cancer Res; 2025*

*Trottier AM et al, Best Prac Res Clin Haem, 2024*

# Quando ricercarle?

## Indicazioni al test genetico di predisposizione a MN

4. **Paziente con diagnosi di neoplasia mieloide ed età <65 anni, con riscontro alla analisi genomica su tessuto tumorale di varianti somatiche sospette per predisposizione genetica (VAF ~50% o >90%), a carico dei geni *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RAS-pathway*, *RUNX1*, *SAMD9*, *SAMD9L* e *TP53*.**

5. **Preesistente difetto piastrinico familiare (definito o sospetto), con particolare riferimento a piastrinopatie riconducibili a mutazioni nei geni *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*.**

6. **Paziente con citopenia del sangue periferico persistente (ICUS) e fenotipo riferibile a possibili anomalie congenite.**  
(bone marrow failure syndromes, disfunzioni epatiche/polmonari/cutanee, Mono-MAC syndrome, sospetto di JMML o altre RAS-opatie)

### CRITERIO MINORE

7. **Paziente con diagnosi di sindrome mielodisplastica o leucemia acuta mieloide ed esordio ad età < 50 anni**

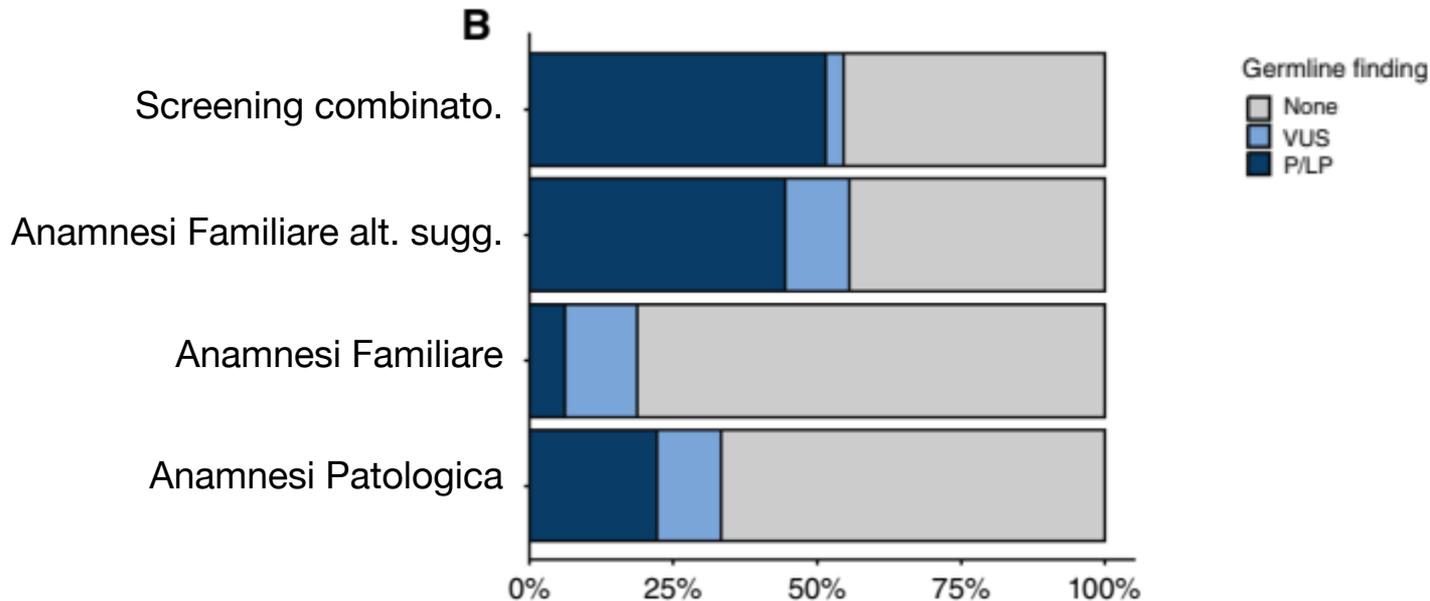
*Baliakas P et al, Hemasphere 2019*

*Tesi B et al, Clin Cancer Res; 2025*

*Trottier AM et al, Best Prac Res Clin Haem, 2024*

# Quando ricercarle?

## Indicazioni al test genetico di predisposizione a MN



Diagnosi di MN con predisposizione germline

Baliakas P et al, *Hemasphere* 2019

Tesi B et al, *Clin Cancer Res*; 2025

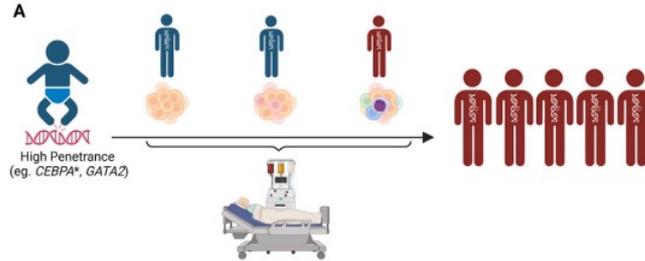
Trottier AM et al, *Best Prac Res Clin Haem*, 2024

# Neoplasie mieloidi ereditarie

1. Perché studiarle?
2. Come diagnosticarle?
3. Quando ricercarle?
4. Quali sono le implicazioni cliniche?

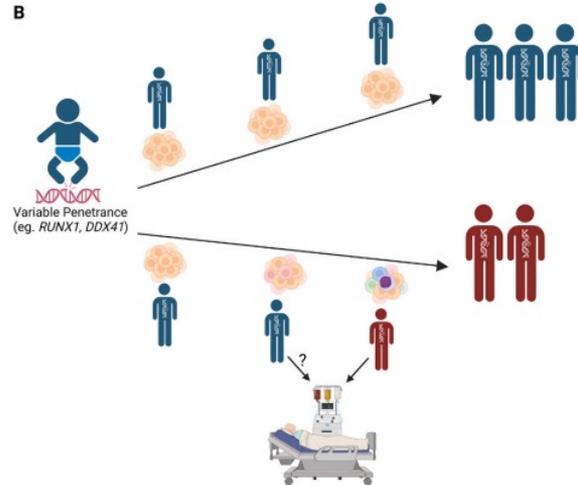
# Quali sono le implicazioni cliniche?

Elevata penetranza



Alterazioni patologiche associate extra-ematologiche

Penetranza incompleta



## ***CEBPA***

AML (~ 10% de novo)

Penetranza MN

Età mediana

Mutazioni associate

Indicazione ad allo-SCT in CR1

90%, AD

25 anni

*CEBPA, GATA2, TET2*

*SI*

## **GATA2**

MDS / AML (~ 7% pediatric)

Penetranza MN

Età mediana

Mutazioni associate

75%, AD (80% de novo)

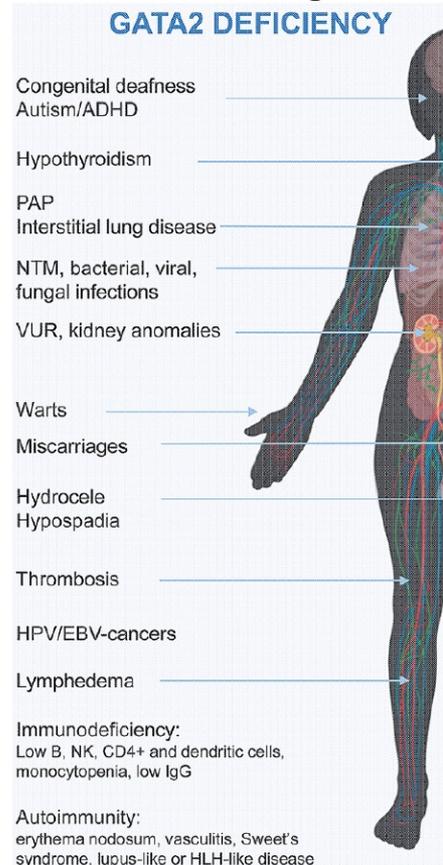
20 anni

– 7, +8, *der(1; 7)*, +21,  
*STAG2*, *ASXL1*, *SETBP1*,  
*RUNX1*, *EZH2*

Indicazione ad allo-SCT in CR1    **SI**

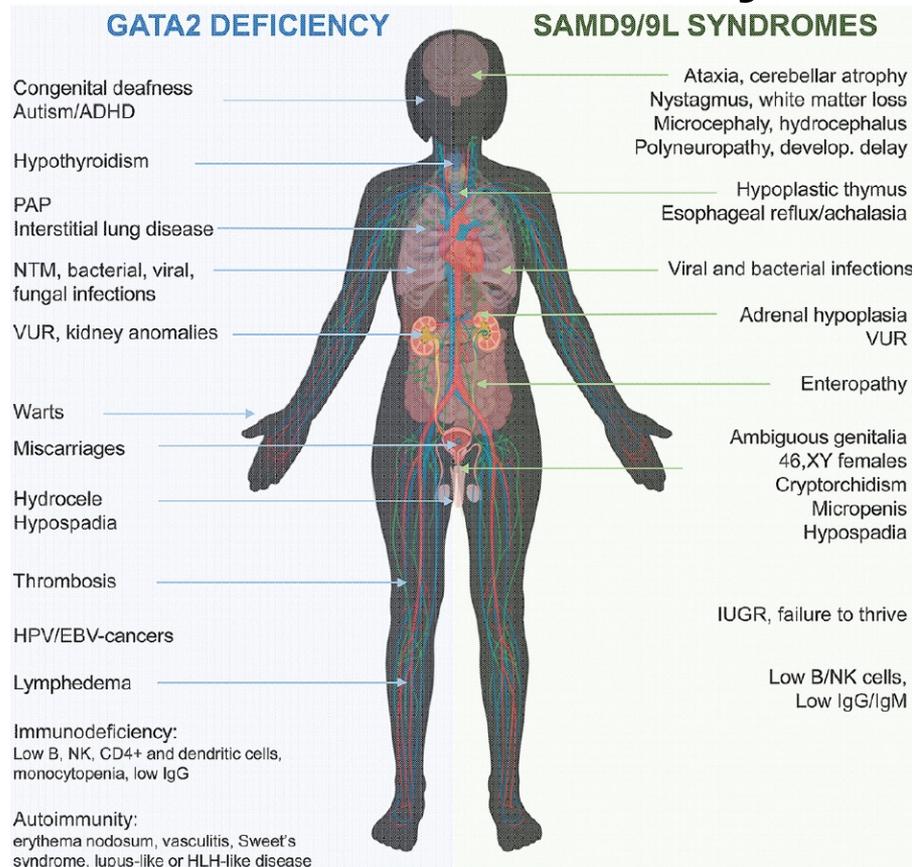
# GATA2 related syndromes

Monocytopenia and Mycobacterial Infection syndrome



# GATA2 and SAMD9/L related syndromes

Monocytopenia and Mycobacterial Infection syndrome



MDS, infections, restriction of growth, adrenal hypoplasia, and enteropathy

## ***SAMD9/9L***

MDS/AML

Penetranza MN

95%, AD

Età mediana

10 anni

Mutazioni associate

– 7, SETBP1, ASXL1,  
RUNX1, PTPN11

Indicazione ad allo-SCT in CR1

*SI (ma valutare prognosi globale)*

# ***RUNX1***

MDS/AML, T-cell, ALL

Penetranza MN

30-50% (100% plt-p), AD

Età mediana

30 anni

Mutazioni associate

RUNX1, BCOR, PHF6

Indicazione ad allo-SCT in CR1    S/

## ***ETV6***

MDS/AML, b-ALL

Penetranza MN

30%, AD

Età mediana

molto variabile

Mutazioni associate

non note

Indicazione ad allo-SCT in CR1

SI

## BMF syndromes

MDS/AML

Penetranza MN

Età mediana

Mutazioni associate

Indicazione ad allo-SCT in CR1

10-50%, AD/AR/Xlinked  
molto variabile (ma BMF precede)  
TP53 multi-hit, -7/del(7q),  
1q+, EVI1 hyper  
*SI (sia BMF che MDS/AML)*

# BMF syndromes

## Inherited bone marrow failure syndromes.

Syndrome	Mechanism	Inheritance	Gene(s)	Characteristics
Diamond-Blackfan Anemia	Ribosome biogenesis	AD, XLR	<i>RPS19, RPS17, RPS24, RPL35A, RPL5, RPL11, RPS7, RPS26, RPS10, GATA1</i>	Short stature, congenital anomalies (head and neck, cardiac, thumb)
Dyskeratosis Congenita	Telomere maintenance	XLR, AD, AR	<i>DKC1, TERT, TERC, TINF2, RTEL1, NOP10, NHP2, WRAP53, CTC1, PARN</i>	Nail dystrophy, lacy skin pigmentation, oral leukoplakia, pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cancer predisposition
Fanconi Anemia	Homologous DNA repair, impaired tolerance of reactive metabolites	AR, XLR	<i>FANCA, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI, FANCI/BACH1/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCO(ERCC4), FANCB</i>	Radial anomalies, café-au-lait spots, short stature, microcephaly, GU anomalies, hip dysplasia, cancer predisposition
Severe Congenital Neutropenia	Various	AR	<i>ELA2, HAX1, GFI1</i>	Neutropenia, frequent Infections
Shwachman-Diamond Syndrome	Ribosome biogenesis	AR	<i>SBDS</i>	Short stature, pancreatic insufficiency, skeletal abnormalities

## **DDX41**

MDS/AML (5% overall)

Penetranza MN

50%, AD

Età mediana

67 anni

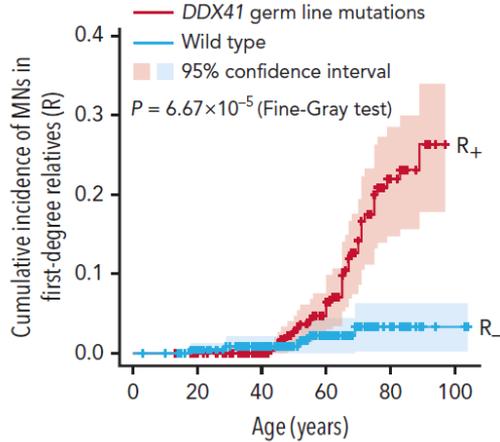
Mutazioni associate

DDX41, ASXL1,  
DNMT3A, TP53

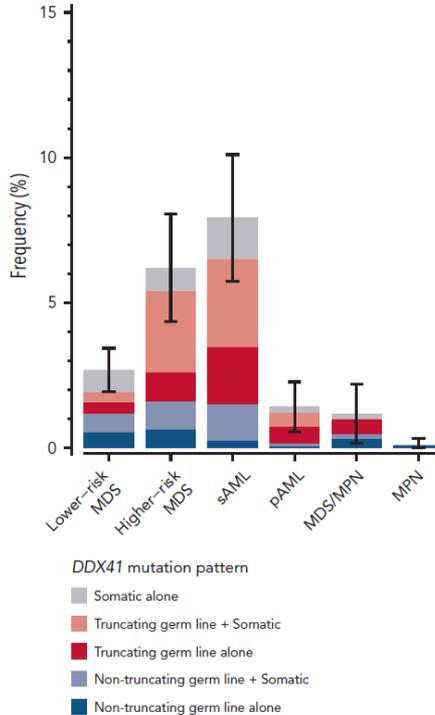
Indicazione ad allo-SCT in CR1

SI

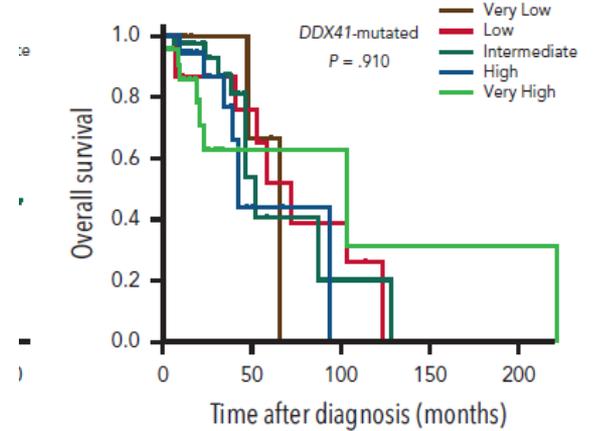
# DDX41 mutation defines a unique MN subtype



Mutated	288	282	248	142	42	0
WT	237	228	189	115	41	2



IPSS-R



Very Low	9	2	0	0	0
Low	19	7	3	0	0
Intermediate	46	4	1	0	0
High	25	3	0	0	0
Very High	23	2	2	1	1

# Classificazione delle neoplasie mieloidi ereditarie

## Cancer predisposition syndromes.

Syndrome	Mechanism	Inheritance	Gene(s)	Characteristics
Bloom Syndrome	DNA repair	AR	<i>BLM</i>	Short stature, immunodeficiency, microcephaly, high-pitched voice, hypogonadism
Li-Fraumeni Syndrome	TP53	AD	<i>TP53, CHEK2</i>	Cancer predisposition
Neurofibromatosis Type I	Ras signaling	AD	<i>NF1, SPRED1</i>	café-au-lait spots, axillary/inguinal freckling, neurofibromas, Lisch nodules, optic gliomas, bony dysplasia
Noonan Syndrome	Ras signaling	AD	<i>PTPN11, KRAS, RAF1, SOS1, CBL</i>	Short stature, facial dysmorphism, congenital heart defect

# Consenso informato



<p><b>acconsente all’esecuzione del suddetto esame</b>, accettando i limiti del test e la tempistica stimata di refertazione, nonché la rilettura nel tempo delle sequenze prodotte per poter meglio analizzare dati e rendere disponibili eventuali aggiornamenti su quanto prodotto nelle refertazioni precedenti per le varianti a significato ignoto</p>	<p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Acconsente ad essere informato/a sui risultati</b> ottenuti (e sul significato) dall’analisi effettuata.                  In caso non volesse essere informato dei risultati o fosse impossibilitato per gravi motivi di salute, può indicare una persona a cui eventualmente comunicarli                  nome e cognome.....                  data di nascita..... recapito.....</p>	<p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>acconsente ad essere informato dei risultati delle analisi anche in relazione a notizie inattese (Incidental findings)</b>, quali ad esempio la predisposizione a patologie diverse da quelle per le quali è stato richiesto l’esame oppure l’assenza di una relazione biologica fra Lei e i Suoi familiari</p>	<p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>

# Consenso informato



<p><b>acconsente a essere informato che, nel caso in cui l'analisi identifichi una variante patogenetica, tra i Suoi consanguinei potrebbero esserci individui con aumentato rischio di sviluppo di patologia/o di trasmissione della variante stessa</b></p>	<p>SI <input type="checkbox"/>      NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>acconsente che il risultato del test sia messo a disposizione di Suoi consanguinei, a seguito di loro richiesta, per la tutela della loro salute, qualora il dato genetico sia indispensabile per consentire loro di compiere una scelta riproduttiva consapevole o sia giustificato dalla disponibilità di interventi di natura preventiva o di riduzione del rischio o terapeutica</b></p>	<p>SI <input type="checkbox"/>      NO <input type="checkbox"/></p>

## CASO CLINICO

### **Donna, 55 anni**

A 45 aa: diagnosi di carcinoma sieroso dell'ovaio, sottoposto a isteroannessetomia

A 52 aa: diagnosi di carcinoma duttale della mammella stadio II-b (triplo negativo), sottoposto a CT neoAd, resezione + RT, Ad (carboplatino, paclitaxel, epirubidicina, ciclofosfamide e capecitabina)

*BRCA 1-2 wt*

# CASO CLINICO

**Donna, 55 anni**

Luglio 2023: Gb 13'890/mc, neutrofili 1'000/mmc, Linfociti 3'900/mmc, monociti 1'390/mmc, Hb 8,9 g/dL, PLT 76'000/mmc

Aspirato midollare: blasti mieloidi 40%, diseritropoiesi di grado moderato

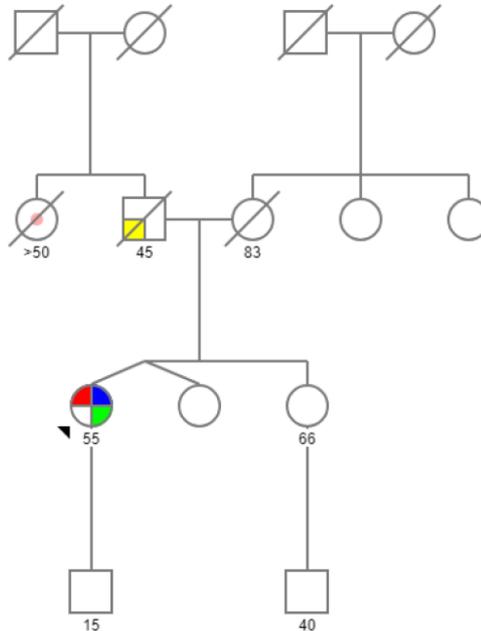
Valutazione citogenetica: 43~45,XX,-5,der(7)t(7;?)(q11.1;?)-12, der(19)t(12;19)(q12;q11)[cp11]/46,XX[2]

Molecolari: NPM1 negativo, FLT3-ITD negativo, FLT3-TKD negativo, MLL negativo, IDH1 negativo, IDH2 negativo

NGS somatico: mutazione potenzialmente oncogenica del gene TP53 (VAF 86,9%, Pro36Ala\_fs\*7)

**Leucemia mieloide acuta (AML with mutated TP53 sec ICC 2022, AML with myelodysplasia related sec WHO 2022) a rischio sfavorevole**

## CASO CLINICO



## CASO CLINICO

**Induzione -> NR**

**Induzione FLAI -> NR**

**Decitabina + Venetoclax (ongoing)**

**Candidata a Allo-TMO da sorella HLA identica.**

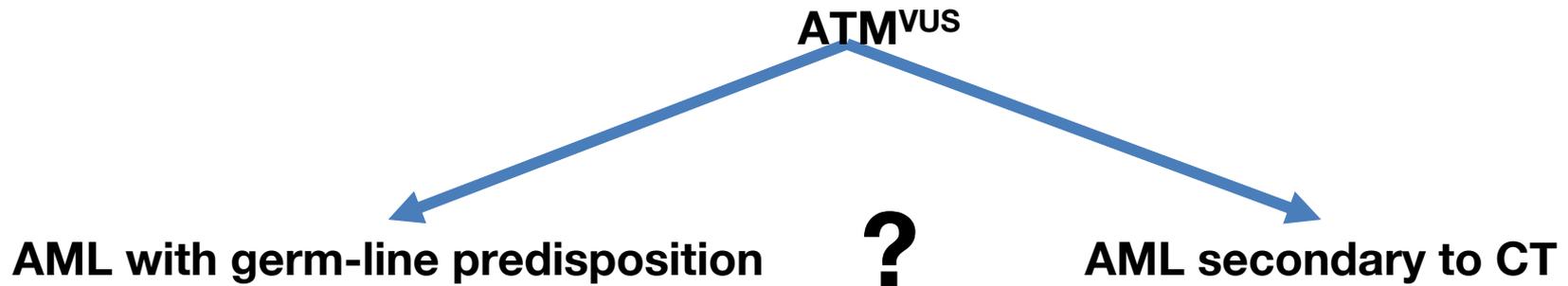
**NGS germ-line:** VUS a carico del gene ATM  
variante c.5945\_5948delins del gene - Gln1982\_Asn1983delinsArgSer

# CASO CLINICO

## ATM

In eterozigosi si associa ad aumentato rischio per

- » Neoplasia solide (mammella)
- » Linfomi non Hodgkin
- » Leucemia linfatica cronica, linfoblastica acuta



## **Leukemia Unit, UO Ematologia, Humanitas Cancer Center**

- **Matteo Della Porta**
- **Gabriele Todisco**
- **Marta Ubezio**
- **Alessia Campagna**
- **Antonio Russo**
- **Giulia Maggioni**
- **Cristina A. Tentori**
- **Chiara Milanese**
- **Nicla Manes**
- **Armando Santoro**

## **UO Genetica Medica, Humanitas Cancer Center**

- **Pietro Cavalli**
- **Giorgio Da Rin**



*[gabriele.todisco@hunimed.eu](mailto:gabriele.todisco@hunimed.eu)*