

Università degli studi di Brescia
Dipartimento: Scienze Cliniche e Sperimentali
Corso di Dottorato: Intelligenza Artificiale in Medicina

Coordinatore: Prof. Domenico Russo



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

CONFRONTO TRA PROPENSITY SCORE MATCHING E AI GENERATIVA PER DIMOSTRARE L'EFFICACIA DI UNA TERAPIA "CHEMIO-FREE" IN PAZIENTI ANZIANI CON LAM ELEGGIBILI PER IL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI (ALLO-SCT)

PhD Student: Vera Radici
Supervisor: Prof. Domenico Russo
Co-Supervisor: Dott.ssa Marika Vezzoli

PhD Student: Simone Pellizzeri
Supervisor: Prof. Domenico Russo
Co-Supervisor: Prof. Michele Malagola

Agenda

Background

VEN-DEC

Idea del progetto

Tipologia di dati raccolti

Propensity Score Matching

AI e Digital Twin

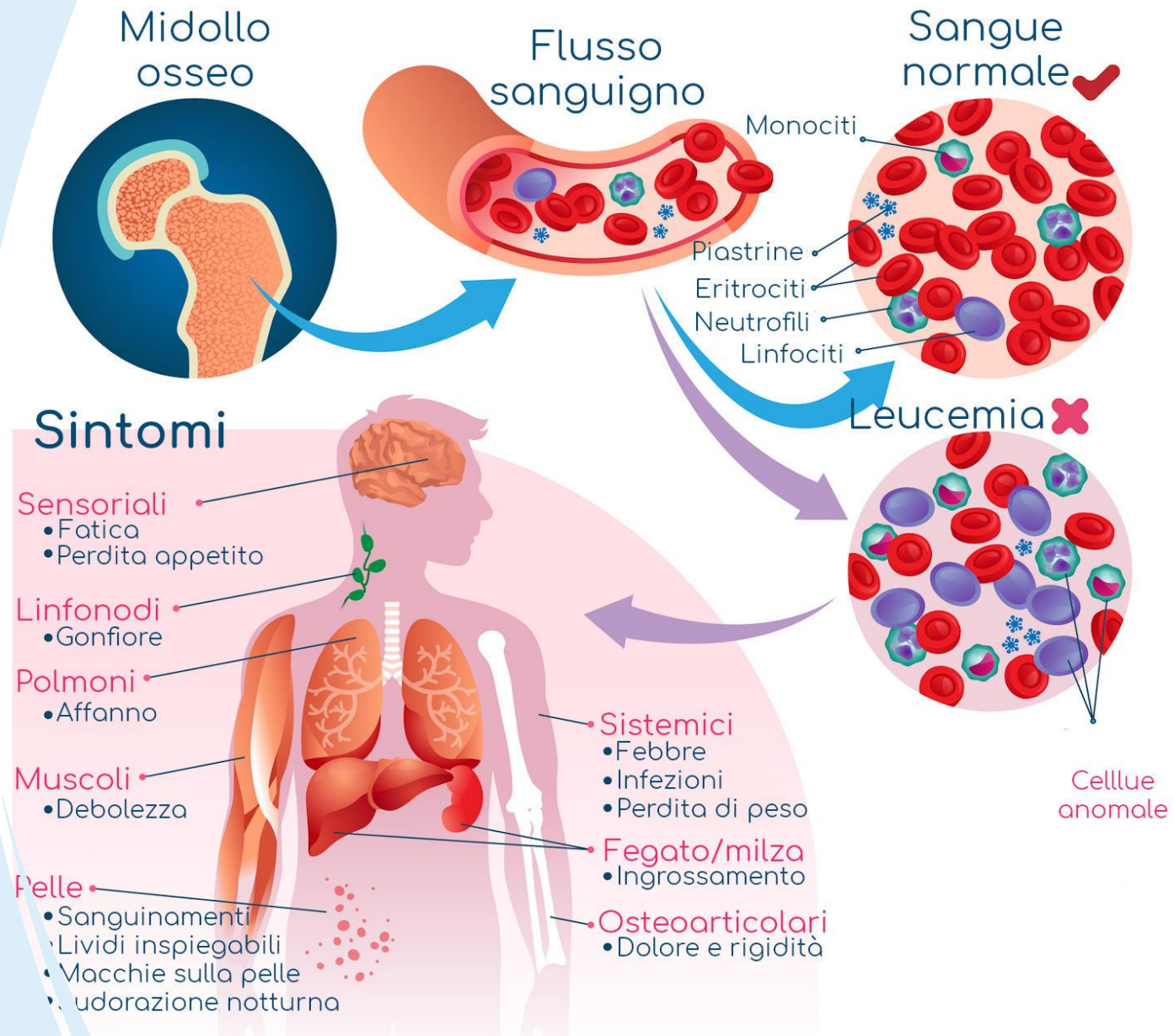
Conclusioni e next steps

Leucemia

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

La leucemia mieloide acuta (LAM) è una malattia dovuta alla crescita incontrollata di cellule immature a livello del midollo osseo, la "fabbrica" delle cellule del sangue. Queste cellule (blasti) lentamente rimpiazzano il normale tessuto midollare, e da ciò deriva un'anomala produzione delle cellule del sangue (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi).

Colpisce più frequentemente pazienti adulti-anziani, con un'età mediana di 67 anni.



Qual è il trattamento della Leucemia Acuta Mieloide?

INDUZIONE

CONSOLIDAMENTO

TRAPIANTO
ALLOGENICO DI
CELLULE STAMINALI

Qual è il trattamento della Leucemia Acuta Mieloide?

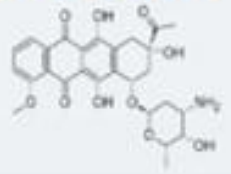
1) Induzione con chemioterapia standard

2) Consolidamento con chemioterapia standard

- Ad esempio Citarabina

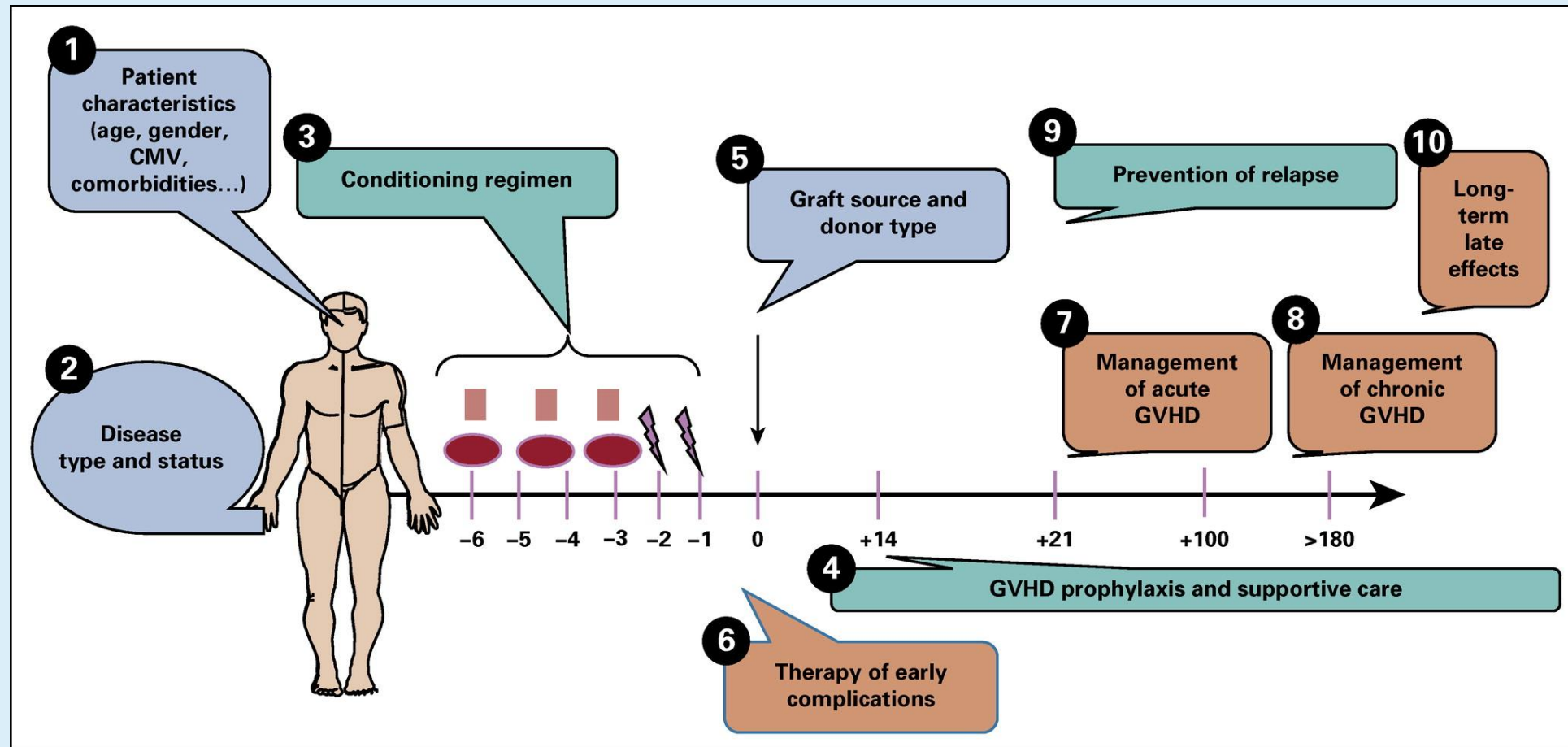
The "7+3" Regimen

1973

Drug	Doses	Days	Delivery
Cytosine arabinoside (NSC-638678) 	= Citarabina 100 mg/m ²	1 2 3 4 5 6 7 	 Continuous infusion
Daunorubicin (NSC-83142) 	o Idarubicin 45 mg/m ²	1 2 3 4 5 6 7 	 Intravenous

Qual è il trattamento della Leucemia Acuta Mieloide?

3) Trapianto allogenico di cellule staminali



Limiti

I pazienti anziani presentano maggiore frequenza di alterazioni genomiche e molecolari -> scarsa risposta alla terapia

Comorbidità (malattie concomitanti) - riduzione delle dosi di chemioterapia

La sopravvivenza con la chemioterapia negli anziani varia dai 12 ai 18 mesi

Fragilità / fitness

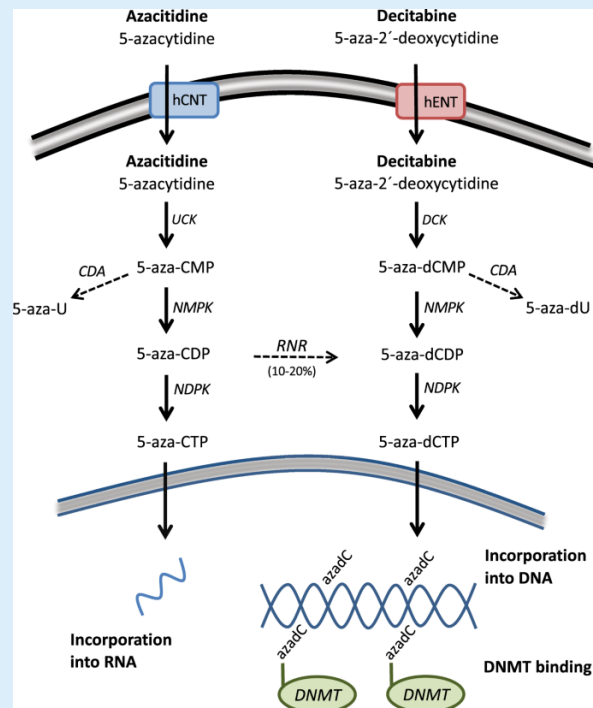
Aumentata resistenza farmacologica intrinseca alla chemioterapia

Solo il 10% dei pazienti anziani viene sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

Bersagli terapeutici nelle LAM

IPOMETILAZIONE DEL DNA

- INDURRE LA RI-ESPRESSIONE DI GENI SOPPRESSORI TUMORALI SILANZIATI
- STIMOLARE LA RIPROGRAMMAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI INVERTENDO LE ALTERAZIONI DELLA METILAZIONE DEL DNA

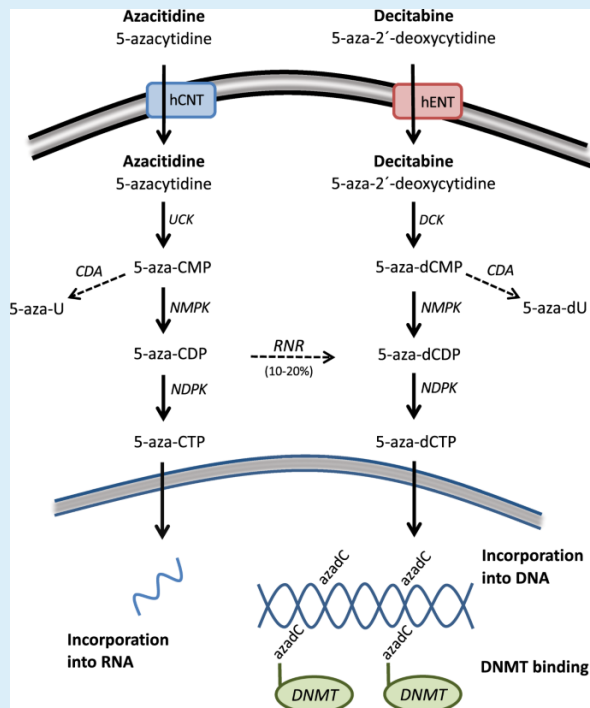


- IN MONOTERAPIA BASI TASSI DI RISPOSTA (10-50%)
- RICHIEDONO DAI 3-5 MESI PER RC
- OS mediana 12-18 mesi

Bersagli terapeutici nelle LAM

IPOMETILAZIONE DEL DNA

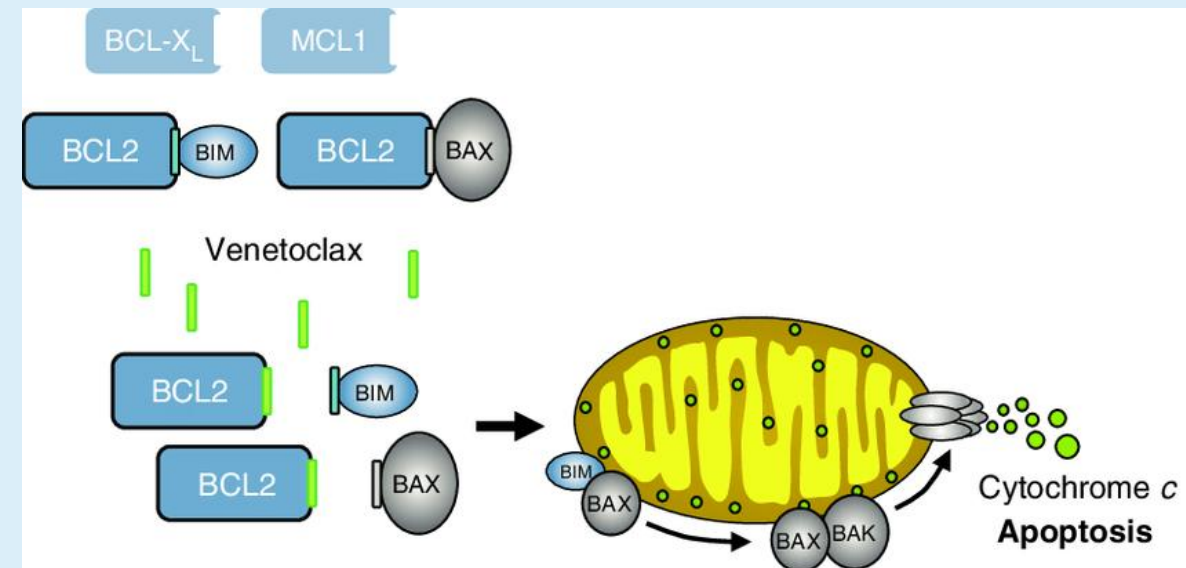
- INDURRE LA RI-ESPRESSIONE DI GENI SOPPRESSORI TUMORALI SILANZIATI
- STIMOLARE LA RIPROGRAMMAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI INVERTENDO LE ALTERAZIONI DELLA METILAZIONE DEL DNA



- IN MONOTERAPIA BASI TASSI DI RISPOSTA (10-50%)
- RICHIEDONO DAI 3-5 MESI PER RC
- OS mediana 12-18 mesi

INIBIZIONE DELL'APOPTOSI

- INIBIRE LA MORTE CELLULARE PROGRAMMATA DELLE CELLULE LEUCEMICHE
- OVERESPRESSIONE BCL-2 (PROTEINA ANTI-APOPTOTICA)

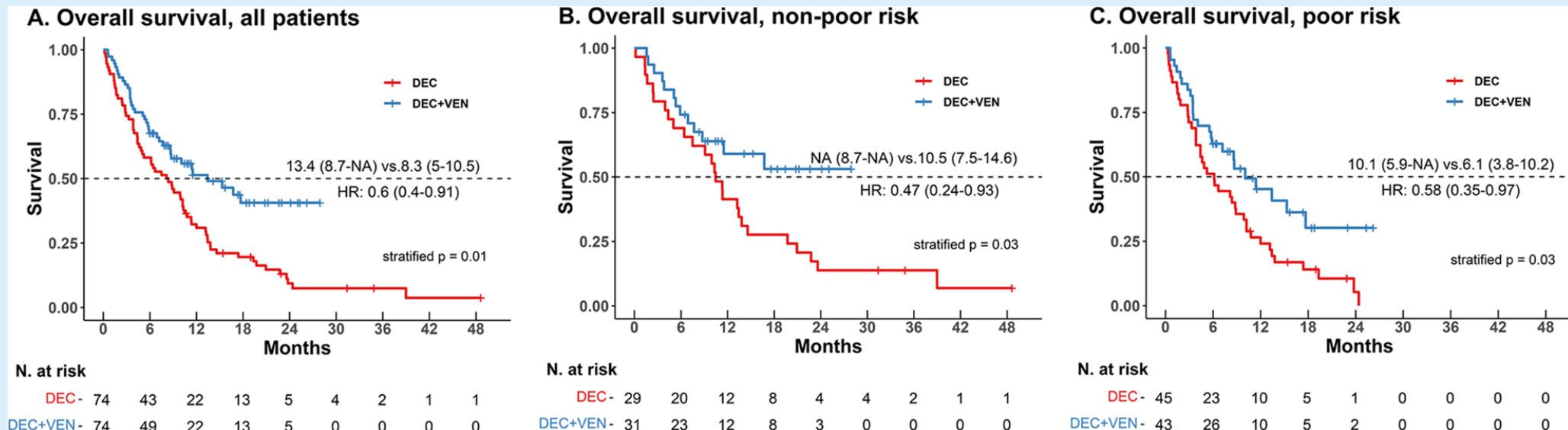


Bersagli terapeutici nelle LAM

COMBINAZIONE DI IPOMETILANTI + INIBITORE DI BCL-2

Agente ipometilante (Decitabina o Azacitidina) + Venetoclax

- ❑ Remissioni complete del 60-70%
- ❑ Sopravvivenza globale 40%
- ❑ Fino al 40% dei pazienti andavano a trapianto allogenico di CSE



VEN-DEC



Studio di fase II, multicentrico, non-randomizzato, interventistico, non controllato, no profit



Combinazione di Venetoclax (VEN) e Decitabina (DEC)



Obiettivo: dimostrare che un approccio «chemio-free» possa essere efficace e poco tossico → portare a un + 15% la proporzione di pazienti anziani, con nuova LAM, che possano essere sottoposti ad allo-SCT in CR.

Risultati Chiave



VEN-DEC determina un'alta percentuale di remissione completa, mantenendo i pazienti in forma dall'inizio alla fine del trattamento;



Il tasso di recidiva durante il periodo di attesa per il trapianto è stato basso, anche in una popolazione ad alto rischio (11%);

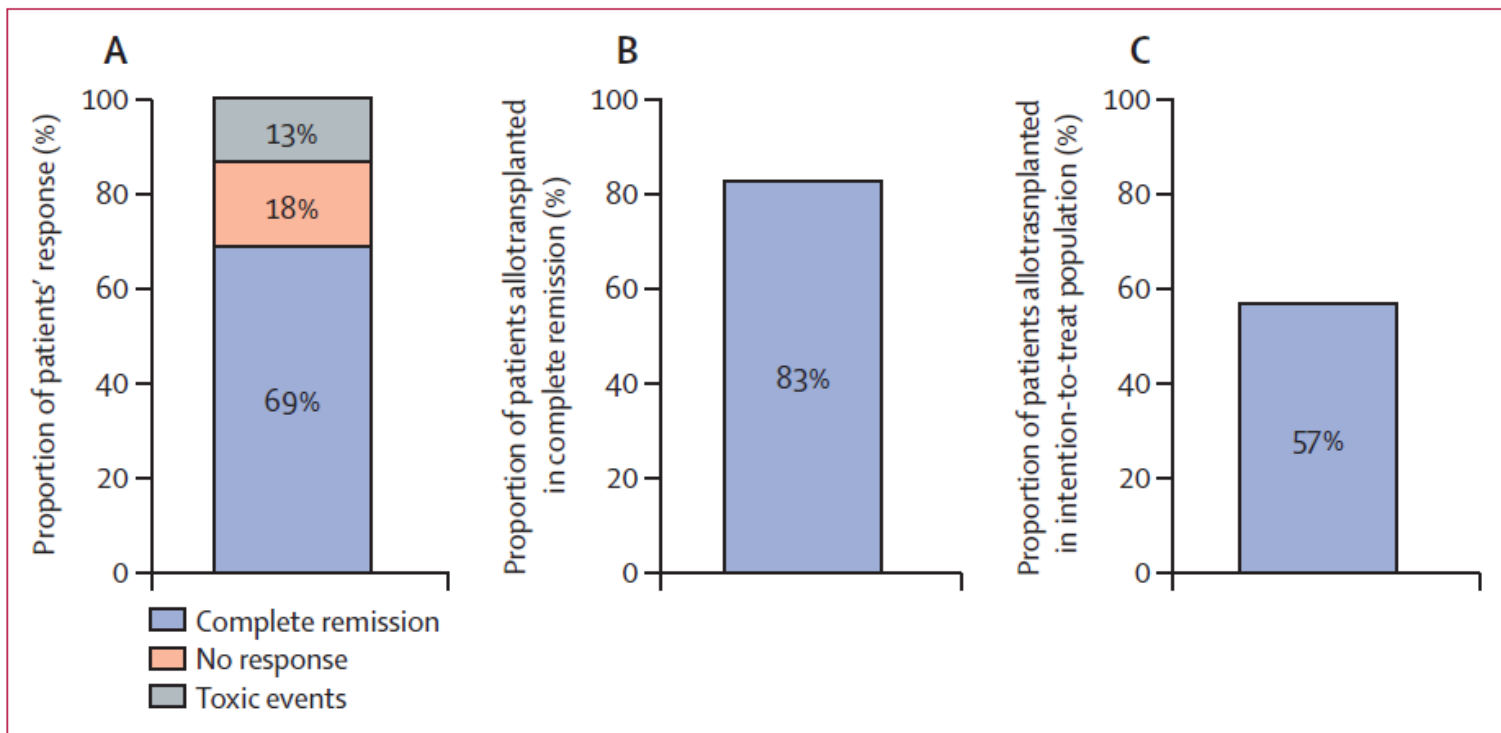


L'8% dei pazienti (5 su 64) che hanno avuto una remissione completa, ma non sono riusciti ad andare al trapianto entro 2 mesi a causa di ritardi, hanno avuto una ricaduta o sono morti → importanza di sottoporsi a trapianto il prima possibile (non superare i 3 mesi)



Trattamento a regime ambulatoriale

Risultati Chiave



(A) 64 (69%) dei 93 pazienti hanno raggiunto la remissione completa.

(B) 53 (83%) dei 64 pazienti con remissione completa sono stati sottoposti a TCS allogenico al momento dell'analisi.

(C) 53 (57%) dei 93 pazienti che hanno ricevuto il trattamento sono stati sottoposti a trapianto.

Razionale e obiettivi del progetto di ricerca

1. Obiettivo PSM: confermare il programma di trattamento VEN-DEC come più efficace rispetto al trattamento chemioterapico convenzionale
2. Obiettivo AI: oltre a confermare la superiorità di VEN-DEC nei pazienti con LAM di età superiore ai 60 anni, si pone l'obiettivo di acquisire informazioni utili per guidare l'utilizzo di terapie «chemio-free» in pazienti con caratteristiche simili, ma di età inferiore ai 60 anni



Dati per lo studio

Coorte sperimentale: rappresentata da 93 pazienti anziani (di età ≥ 60 e < 75 anni) con LAM che sono stati trattati con il regime VEN-DEC

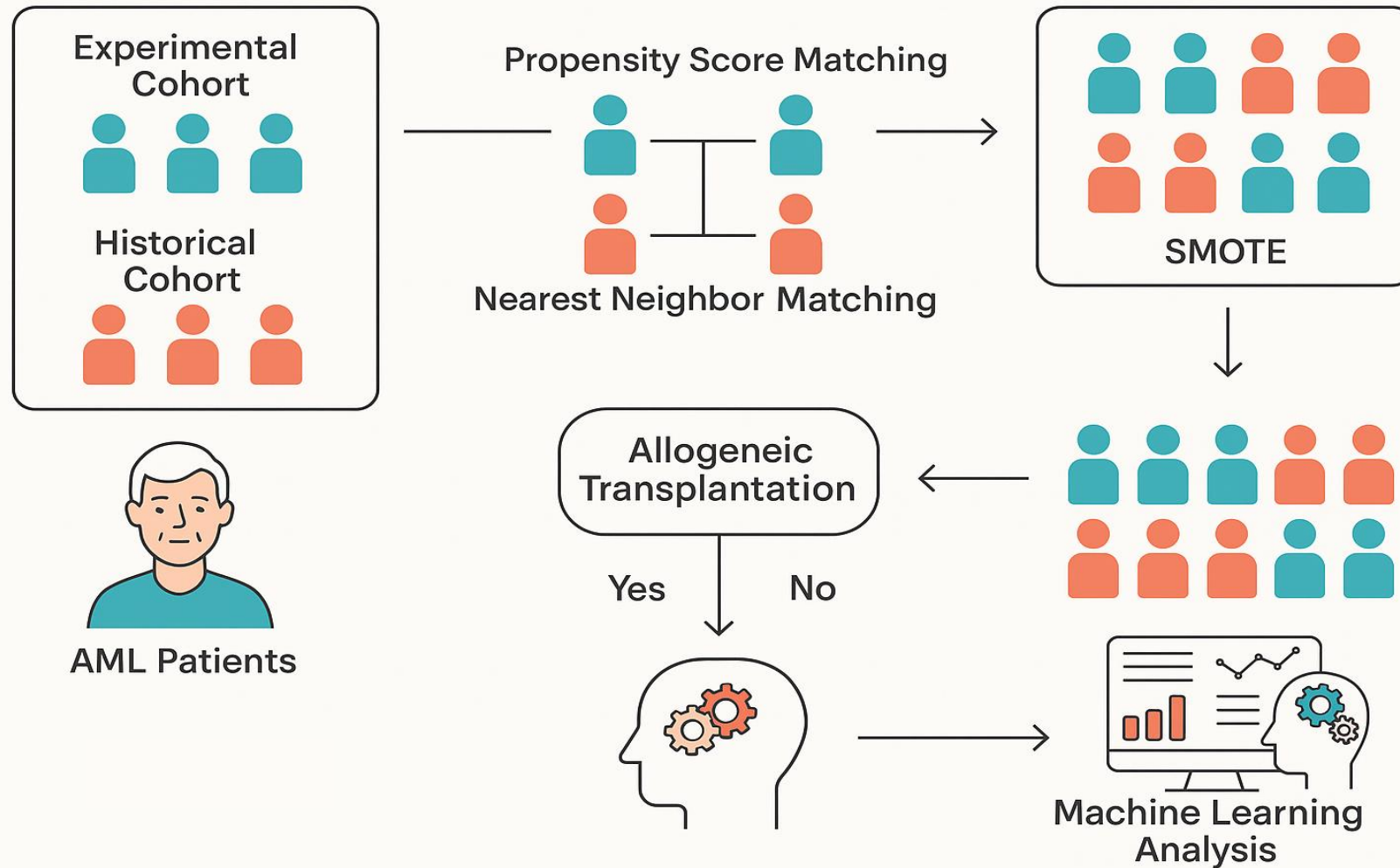
Coorte storica (di controllo): rappresentata da 1848 pazienti adulti anonimizzati (di età compresa tra > 18 e < 75 anni) con LAM trattati con CHT (diversi regimi, tra cui ARA-C e antracicline) dal 2001 al 2024 dagli stessi Centri partecipanti allo studio di fase II VEN-DEC GITMO.

<u>Variable</u>	<u>Total patients analyzed</u>		Median Hb g/dL (range)	8.7 (6.8 – 13.9)
	n=93		Median WBC x10 ⁶ /L (range)	3.35 (0.209 – 57.06)
Median age (y), (range)	68 (60 - 74)		Median Platelet x10 ⁹ /L (range)	53 (7 – 493)
Sex n° (%)			Bone marrow blasts % (range)	40 (3 – 99.9)
Male	50 (54%)		Circulating blasts % (range)	8 (0 – 94)
Female	43 (46%)		Karyotype n°(%)	
ECOG score 0, n° (%)	54 (58%)		Normal	48 (52%)
ECOG score 1, n° (%)	32 (34%)		Abnormal	41 (44%)
ECOG score 2, n° (%)	7 (8%)		Complex	18 (19%)
Median HCT-CI value (range)	1 (0 – 6)		NA	4 (4%)
HCT-CI low (0)	43 (46%)		Molecular Biology (RT-qPCR, Nested-PCR or HPLC) n° (%)	
HCT-CI intermediate (1-2)	33 (36%)		NPM1	10 (11%)
HCT-CI high (≥3)	17 (18%)		FLT3- ITD	19 (20%)
FIL score n° (%)			FLT3-TKD (on 84 pts)	1 (1%)
Unfit	23 (25%)		WT1 (on 64 pts)	28 (44%)
Fit	70 (75%)			
Comorbidities n° pts (%)	50 (54%)			

Propensity Score Matching

VEN-DEC

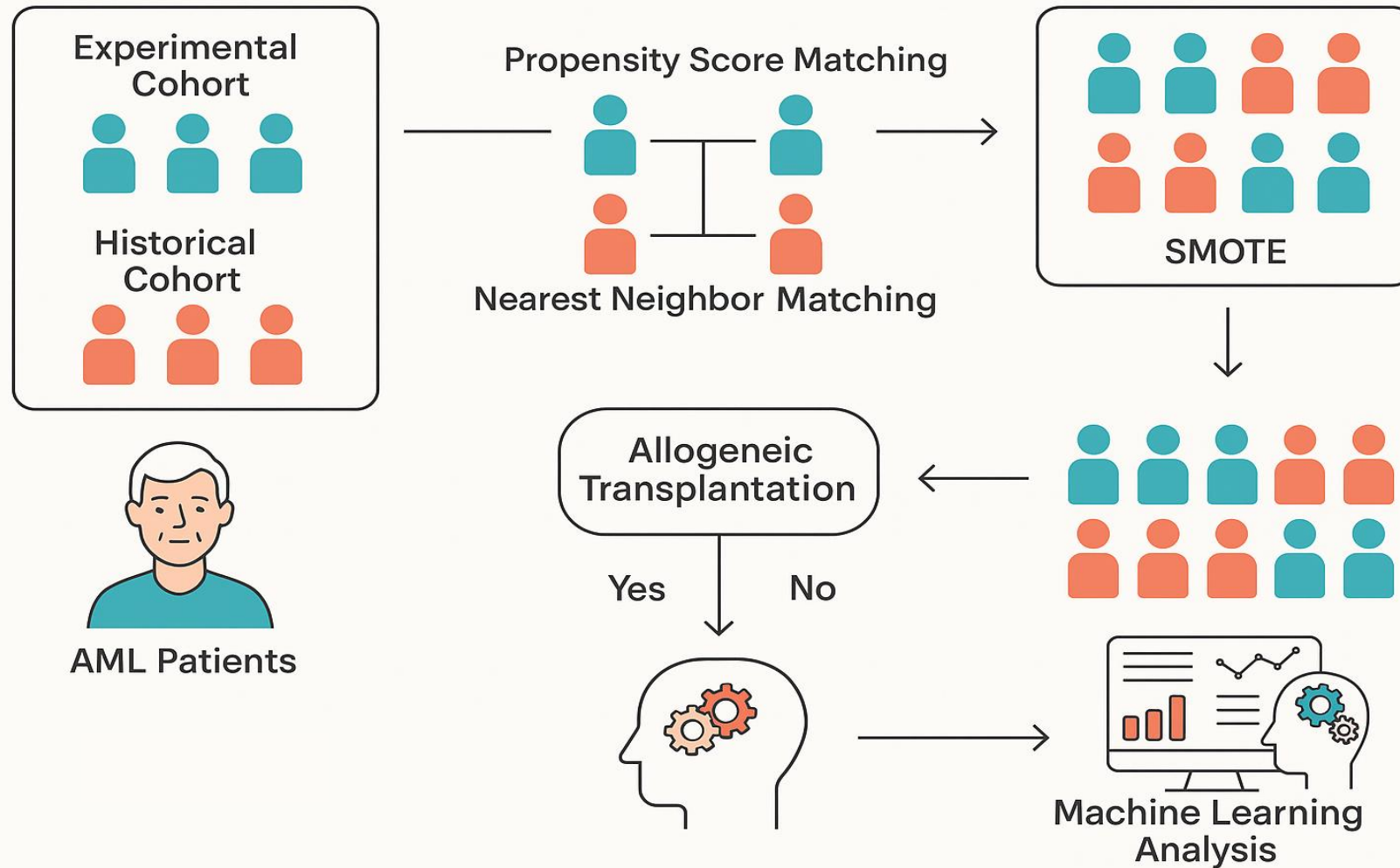
CHEMIO
TERAPIA



Propensity Score Matching

VEN-DEC

CHEMIO
TERAPIA



- LASSO/ADAPTIVE LASSO
- RANDOM FOREST
- GRADIENT BOOSTING MACHINE

AI Generativa

Dati sintetici

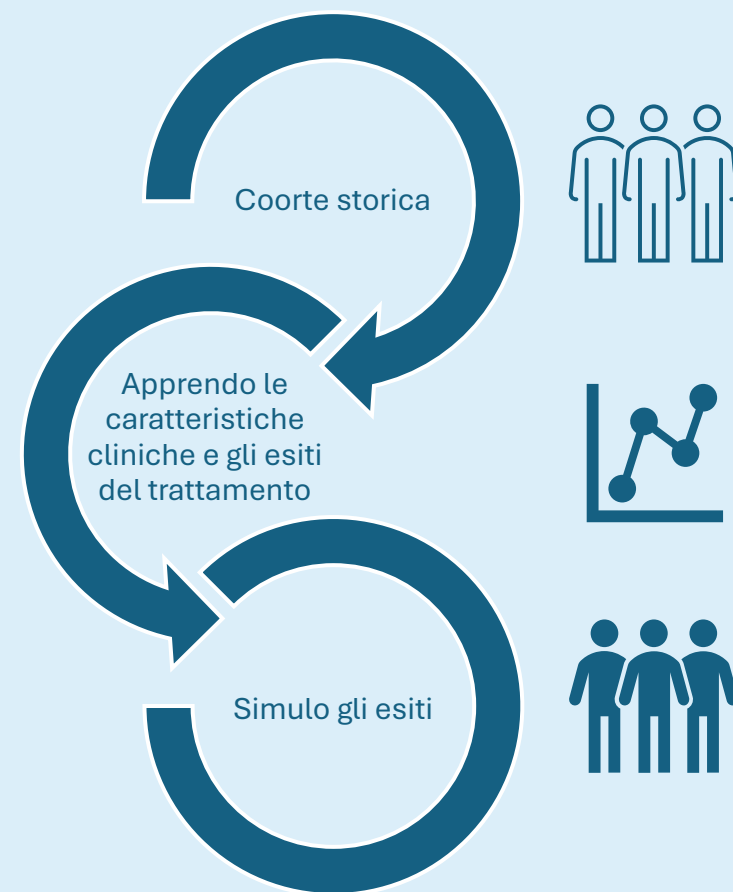
Sono dati generati artificialmente a partire da dati reali, replicandone le caratteristiche di interesse sulla base dello scopo del progetto, senza compromettere la privacy o la sicurezza delle informazioni reali.

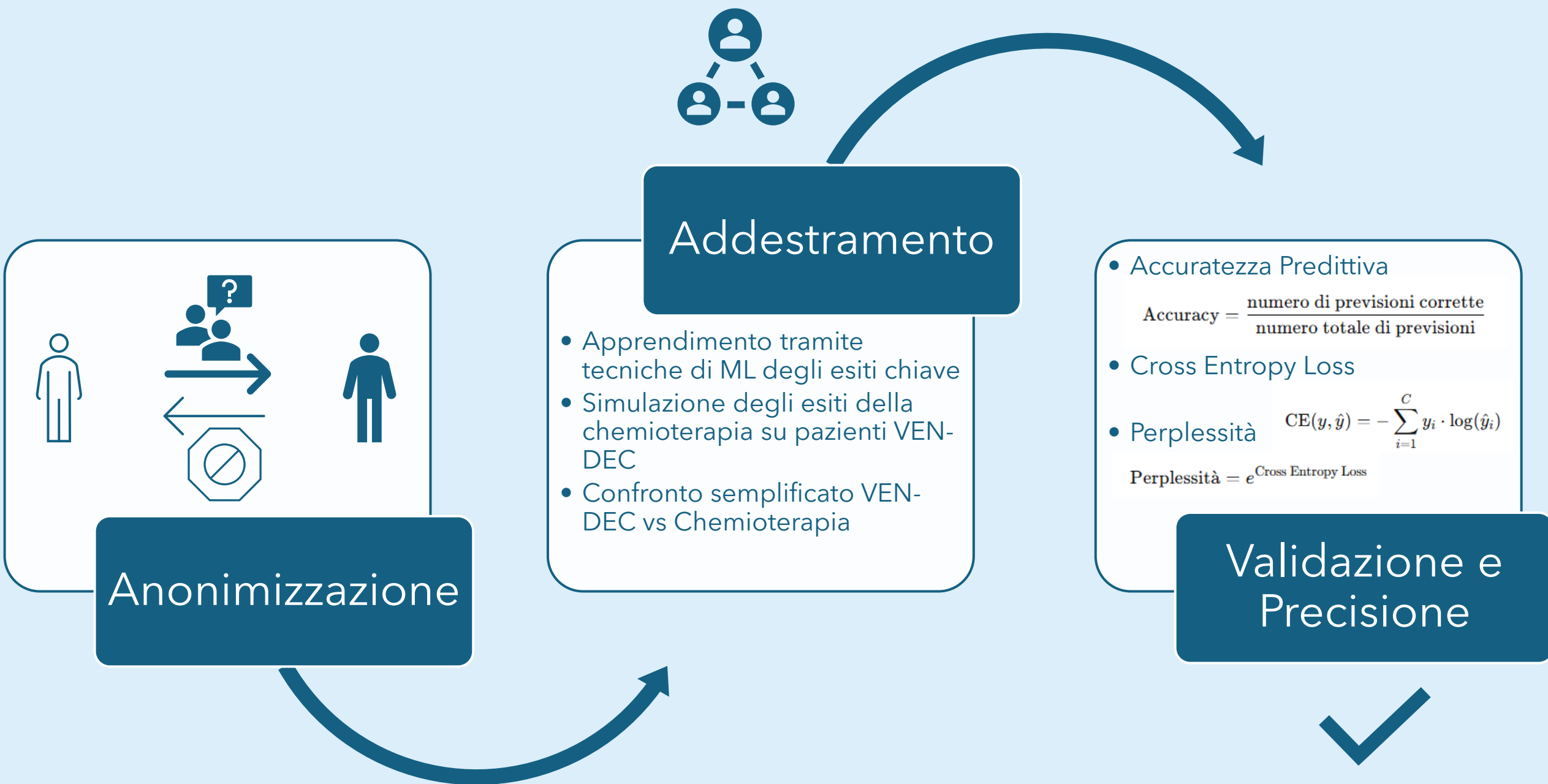
Ruolo in medicina

- Creano dati realistici per simulazioni:
 - Previsione degli effetti di nuovi farmaci
 - Disegno di studi clinici
- Riducono i tempi di reclutamento e simulano bracci di controllo virtuali
- Supportano decisioni cliniche e progettazioni sperimentali

AI nello studio VEN-DEC

- Creazione di un modello di AI generativa, addestrato su coorte storica:
 1. Simula esiti di trattamento standard per pazienti VEN-DEC
 2. Funge da braccio di controllo sintetico





Riassumendo

- Target finale: il modello di AI generativa fungerà da braccio di controllo sintetico abbinato alle covariate cliniche (predittori)
- Vantaggi:
 1. Fornisce un set di dati robusto e ad alta affidabilità, che supporta una validazione più rapida e un processo decisionale normativo
 2. E' in linea con le esigenze urgenti dei pazienti
 3. Può offrire ai comitati etici un'alternativa rigorosa e orientata al futuro ai modelli convenzionali di sperimentazione clinica, mantenendo:
 - Integrità
 - Rigore scientifico

PSM vs AI Generativa

Approcci complementari

Convalidano risultati reciprocamente

Maggiore robustezza delle conclusioni

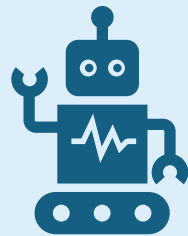
Conclusioni

Convalidare che l'approccio VEN-DEC è migliore di un approccio "chemioterapico" senza passare attraverso uno studio formale randomizzato di fase III, ma attraverso il PSM e l'AI;

Sfruttare il modello di AI per guidare l'approccio sperimentale VEN-DEC nei pazienti più giovani (<60 anni) con AML.

Next steps

- Seconda validazione attraverso un algoritmo di XAI (eXplainable Artificial Intelligence)
- Utilizzo del database di gemelli digitali per utilizzare tecniche di predizione in campo ematologico, come ad esempio il rigetto di midollo osseo o le recidive.



**GRAZIE A TUTTI PER
L'ATTENZIONE**

Simone e Vera