

VERBALE RIUNIONE CAMPUS CLL del 05/10/2018

“Inquadramento diagnostico, biologia della LLC e stratificazione prognostica”

La prima riunione dei membri di questo gruppo del Campus CLL, coordinato da Valter Gattei, si è tenuta in data 05/10/2018 presso lo Starhotels Metropole - Via Principe Amedeo, 3 – Roma.

Apertura lavori: ore 10:00

Chiusura lavori: ore 16:00

Membri presenti: Valter Gattei (Aviano), Massimo Gentile (Cosenza), Ilaria Del Giudice (Roma, Sapienza), Roberta Murru (Cagliari), Antonia Cagnetta (Genova), Annalisa Chiarenza (Catania, non presente per maltempo, interviene via conference call)

Ospiti: Sara Raponi (Roma, Sapienza), Enrico Santinelli (Roma, Tor Vergata)

Membri assenti per altri impegni intercorrenti: Paolo Sportoletti (Perugia), Marzia Varettoni (Pavia), Daniela Pietrasanta (Genova), Mauro Di Ianni (Chieti-Pescara)

Argomenti di discussione proposti:

1) Prognosticators/predictors: setting FCR

2) Prognosticators/predictors: setting new drugs

- criteri di risposta/progressione (A.C.)

- CLL-IPI (M.G.)

- Sindrome di Richter (RS) in pazienti trattati con ibrutinib (M.V.)

3) Studio dei fattori di rischio di early progression in LLC Rai 0/Binet A

4) Studio di subset specifici (US-CLL, resistenti ai nuovi farmaci) (I.D.G.)

Requisiti etici

Biobancaggio

Ampliamento gruppo di lavoro

A.C. (conference call): criteri di risposta/progressione (nell'ambito ed al di fuori del setting “new drugs”)

Diagnosi: marcatori immunofenotipici raccomandati CD43, CD79b, CD81, CD200, ROR1, CD16. Si discute importanza del CD49d e del CD26.

Prognosi: ruolo ed importanza del cariotipo complesso può essere limitata dalla tipologia di analisi. Necessario capire se si può eseguire lo studio del cariotipo su cellule criopreservate. Ruolo delle mutazioni di NOTCH1, BIRC3, SF3B1 e MYD88.

Importanza delle VH3-21 stereotipate nella risposta ad FCR: capire quanti casi si riescono a raccogliere (vi è una raccolta in corso a livello internazionale).

Criteria di risposta: restano applicabili i criteri convenzionali nell'era dei new drugs?

M.G.: CLL-IPI nell'era dei nuovi farmaci

CLL-IPI score o altro "scoring": valutazione in pazienti con LLC recidivata/refrattaria (R/R) prima di iniziare la terapia di salvataggio con ibrutinib o idelalisib. Disponibilità di almeno 1 anno di follow-up.

Si propone di creare un database retrospettivo di almeno 300 casi che abbiano ricevuto almeno un ciclo di terapia con new drugs per malattia R/R. Esclusi i trattati con nuovi farmaci in prima linea.

Dati da raccogliere mediante database: TP53 disruption, stato mutazionale IGHV, B2M, stadio clinico, età (CLL-IPI) in aggiunta ad altri potenziali parametri (Hb, LDH, Plt, CD49d, ecc) con lo scopo di validare il CLL-IPI o costruirne uno nuovo.

Si decide di inserire nel database anche l'informazione sulla disponibilità di materiale biologico dei pazienti (cellule criopreservate).

V.G.: score biologico predittivo di "early treatment" applicato alle LLC Rai 0

Studio di Aviano: di LLC Rai 0/Binet A

Training cohort: 478 casi + 3 external validation cohort (Gemelli, Cardiff, Mayo clinic) = 1574 casi

Parametri considerati (da MVA): del17p (punteggio 2), del11q (punteggio1), tri12 (punteggio1), WBC>32.000 (punteggio1), IGHV UM (punteggio2)

3 categorie di rischio "early treatment": 0 low risk, 1-2 intermediate risk, 3-5 high risk

Proposta di validazione dello score anche su coorte O-CLL1-GISL (M.G.) ed altre potenziali coorti ampie.

R.M.: biobanca

Il centro di Cagliari (R.M.) collabora attualmente con Nuoro per lo studio di mutazioni TP53 (centro certificato ERIC) e FISH. Viene eseguito a Cagliari: IF, stato mutazionale di NOTCH1 ed IGHV.

Presentata casistica di 160 LLC stadi A, B, C, trattati (n=95) e non trattati (n=65), inclusi anche casi con malattia stabile per 20-25 anni.

In apertura lo studio di un pannello NGS che include i geni di maggiore interesse nella LLC (incluse IGHV).

Biobanca: Nuoro 230 casi stoccati dal 2009 (da chiedere se solo DNA o anche cellule vitali); Cagliari 160 campioni per i quali è stato stoccato solo DNA (no cellule vitali).

I.D.G.: studio di subsets specifici

1. In pazienti resistenti al trattamento con ibrutinib, idelalisib e venetoclax raccolta del campione alla "failure" con campione pre-terapia (quando disponibile) per eseguire studi genome wide allo scopo di identificare nuovi potenziali marcatori di resistenza.

2. Raccolta di materiale (fresco o cellule criopreservate) di pazienti con LLC ultra-stabile (assenza di progressione per almeno 10 anni dalla diagnosi, assenza di trattamento, IGHV M, TP53 WT, FISH neg o del13q). Il materiale può essere relativo alla diagnosi o prelevato a fresco dopo almeno 10 anni dall'esordio di malattia. Si vuole validare, mediante ddPCR, una signature di 6 geni precedentemente identificata (P2RX1, GPM6A, PLXND1, PRRC2C, SMCHD1, CPT1A) che permetta di riconoscere precocemente i casi con malattia ultra-stabile e distinguerli da quelli con le medesime caratteristiche biologiche ma che sviluppano una progressione di malattia. Si propone inoltre di eseguire un GEP su cellule CD19+ separate confrontandolo con quello di casi con cariotipo complesso.

Ad Aviano già disponibili campioni di RNA di tutta la loro biobanca, comprensiva di LLC ultra-stabili.

Si discute inoltre dell'esperienza di Aviano sul **monitoraggio delle mutazioni di BTK e PLCg2** nei pazienti in trattamento con IBR, selezionati in base a criteri clinici ed a loro riferiti da vari centri. Emerge una proposta di studio nel contesto del gruppo di lavoro: monitoraggio sequenziale prospettico delle mutazioni di BTK e PLCg2 in pazienti in terapia con ibrutinib per valutare quanto l'emergenza delle mutazioni predica la perdita di risposta ad ibrutinib.

La proposta di M.V. (assente) relativa alla **analisi dei casi con RS durante il trattamento con ibrutinib** viene brevemente discussa. Quali sono i fattori predittivi di RS nell'era dei new drugs? RS con medesime caratteristiche di quella che si sviluppa durante chemioterapia? Si inizia con raccolta dati (da integrare con la proposta M.G.).

ACTION POINTS:

- Validazione scoring system Rai 0/Binet A (Aviano) su coorte O-CLL1-GISL (M.G.) ed altre ampie coorti di pazienti con follow-up di almeno 5 anni (V.G.)
- Raccolta retrospettiva su un semplice database dei dati biologici e clinici valutati al momento dell'inizio della terapia con ibrutinib o idelalisib di LLC R/R per validazione CLL-IPI score/creazione nuovo score (M.G.). M.G. inizia a scrivere protocollo da approvare al C.E. locale.
- Call per campionatura di US-CLL (f.u. almeno 10 anni, assenza di trattamento, TP53 WT, FISH neg o del13q, IGHV M) per validazione signature 6 geni. Biobanca di pazienti che falliscono trattamento con IBR/idelalisib/venetoclax: campionatura pre e post-terapia per studio WES/CNA (I.D.G.).
- Proposta studio mutazioni di BTK e PLCg2 in pazienti in trattamento con IBR: monitoraggio mediante NGS ogni 3 mesi. Centri disponibili per lo studio: Aviano, Roma.
- Biobanca: stilare breve protocollo per uniformare le procedure di minima per lo stoccaggio del materiale (V.G.)

- Il centro di Nuoro chiede ausilio per mettere a punto IGHV mutation in NGS (V.G.).
- Proposta di ampliamento gruppo: Giovanna Piras (Nuoro); Sara Raponi (Roma, Sapienza)