

VERBALE RIUNIONE CAMPUS CLL del 19/03/2019

“Inquadramento diagnostico, biologia della LLC e stratificazione prognostica”

La 2^a riunione di questo gruppo del Campus CLL, coordinato dal Dott. Valter Gattei, si è tenuta in data 19/03/2019 presso lo Starhotels Metropole - Via Principe Amedeo, 3 – Roma.

Apertura lavori: ore 13:45

Chiusura lavori: ore 17:00

Membri presenti: Valter Gattei (Aviano), Massimo Gentile (Cosenza, conference call), Ilaria Del Giudice (Roma, Sapienza), Sara Raponi (Roma, Sapienza), Roberta Murru (Cagliari), Annalisa Chiarenza (Catania), Marzia Varettoni (Pavia), Daniela Pietrasanta (Alessandria), Enrico Santinelli (Roma, Tor Vergata), Giovanni Del Poeta (Roma, Tor Vergata), Paolo Sportoletti (Perugia), Enrico Derenzini (Milano)

Membri assenti: Antonia Cagnetta (Genova), Mauro Di Ianni (Chieti-Pescara)

Argomenti all'ordine del giorno:

- 1) Database retrospettivo per l'identificazione di prognosticatori/predittori nel setting dei nuovi farmaci (stato dell'arte) nella leucemia linfatica cronica (LLC) ed eventuale raccolta prospettica di campioni biologici**
- 2) Studio di validazione di una signature di espressione genica per l'identificazione di LLC ultrastabili (stato dell'arte).**

La riunione inizia con un riassunto degli argomenti discussi durante il precedente incontro del 05/10/2018 e con la discussione delle due principali proposte di studio messe in atto dal gruppo:

1) Studio retrospettivo sulla valutazione dei fattori prognostici per i pazienti che eseguono nuovi farmaci ibrutinib/R-idelalisib/venetoclax (proposta: Massimo Gentile).

L'idea è quella di valutare in questo setting di pazienti il significato prognostico del CLL-IPI e nello stesso tempo di mettere a punto eventuali nuovi score.

E' stato inviato a tutti i membri del gruppo un database per la raccolta dati piuttosto snello.

In merito a questo primo studio, M. Gentile ha già provveduto all'approvazione dello studio presso il suo CE e alla comunicazione all'AIFA. Sono stati inseriti già nel database circa 400 casi (la maggior parte, come atteso, in terapia con ibrutinib) da vari centri. Si prevede l'inserimento di circa 600 casi.

Nel database è prevista anche: l'indicazione della disponibilità di materiale biologico collezionato prima dell'inizio terapia, sul quale eseguire eventuali studi biologici di interesse; l'indicazione sulla eventuale evoluzione in Sindrome di Richter (RS).

Questa indicazione è la base di partenza per un altro studio (proposta: Marzia Varettoni), che prevede la raccolta retrospettiva di dati clinici e la eventuale raccolta prospettica di materiale biologico di pazienti che hanno sviluppato una RS in corso di trattamento con nuovi farmaci. Per tale studio, verrà formulato un secondo database (comprendente caratteristiche cliniche, tipo di trattamento, risposta alla terapia, PFS, OS, fattori prognostici che predicono la sopravvivenza, ecc.) da compilare specificatamente per i pazienti con RS. I pazienti saranno inclusi nello studio solo se con RS istologicamente confermata.

Strettamente collegato alla raccolta di linfonodi di RS, è un'altra proposta di studio (P. Sportoletti) volto ad investigare il ruolo della attivazione del pathway di NOTCH (NOTCH1, NOTCH2, ligandi di NOTCH ed altre molecole downstream) e le sue implicazioni prognostiche, su linfonodi in paraffina o su biopsia ossea (quest'ultima limitatamente allo studio dei ligandi di NOTCH1, per le limitazioni tecniche della immunioistochimica su BO).

Una nuova proposta (E. Derenzini) offre lo studio di proteomica (whole proteome sui compartimenti nucleo e citoplasma) e di nanostring (relativamente ai 25 membri della famiglia di bcl2) nei pazienti trattati con nuovi farmaci (in particolare pre e post venetoclax), proposta per il quale è cruciale il reperimento di fondi dedicati.

Il database retrospettivo rappresenta la base di partenza anche per altri studi che necessitano di materiale biologico raccolto al pre-trattamento (vedi le proposte sottostanti)

Sempre nel contesto dei casi trattati con nuovi farmaci, in particolare per quelli trattati con ibrutinib, viene illustrata un'altra proposta di studio già avviata (100 casi già eseguiti) (proposta G. Del Poeta) che prevede lo studio delle mutazioni di NOTCH1 e lo studio della risposta apoptotica mediante valutazione citofluorimetrica del rapporto di intensità media di fluorescenza (IMF o MIF) tra Bax/Bcl2, entrambe le valutazioni eseguite prima dell'inizio della terapia. Lo scopo sarà quello di correlare sia le mutazioni di NOTCH1 che i livelli di apoptosi con la risposta alla terapia con ibrutinib.

La raccolta retrospettiva di casi in trattamento con nuovi farmaci, rappresenta anche la base di partenza di un altro studio sempre generato nell'ambito del Campus (proposta: V. Gattei) finalizzato al monitoraggio prospettico ogni 3 mesi in pazienti che eseguono ibrutinib o venetoclax delle mutazioni note di resistenza (BTK, PLCG2 e le nuove di BCL2 recentemente presentate all'ASH) mediante pannello NGS eseguibile c/o il Laboratorio del CRO di Aviano ed altri laboratori (Roma Sapienza, Milano, Pisa).

Si decide di stilare un protocollo per uno studio osservazionale prospettico non interventistico da presentare poi al CE ed AIFA.

A questo si aggiunge anche lo studio di WES/CNA sui campioni dei pazienti che falliscono (recidivati/refrattari) la terapia con nuovi farmaci (proposta I. Del Giudice).

ACTION POINTS:

- Inserimento da parte dei vari centri di pazienti trattati con nuovi farmaci nel database retrospettivo di M. Gentile, studio in stato avanzato di sviluppo (database propedeutico a vari studi sia clinici che biologici utilizzando il materiale biologico conservato)
- Controllo disponibilità materiale ed eventuale spedizione della campionatura c/o Roma Sapienza per la validazione della signature di 6 geni nei pazienti con LLC ultra-stabile (I. Del Giudice/S. Raponi)
- Stesura del protocollo per studio osservazionale prospettico non interventistico di monitoraggio delle mutazioni di BTK, PLCg2 e BCL-2 in pazienti in trattamento con ibrutinib e venetoclax.
- Biobanca: stilare breve protocollo per uniformare le procedure di minima per lo stoccaggio del materiale (V.G.)