

## Verbale Campus CLL

### Gruppo di lavoro "Inquadramento diagnostico, biologia della LLC e stratificazione prognostica".

Riunione telematica del 3 dicembre 2020 ore 15:30-16:30

#### Partecipanti:

Valter Gattei (coordinatore), Ilaria Del Giudice, Enrico Derenzini, Massimo Gentile, Roberta Murru, Daniela Pietrasanta, Marzia Varettoni.

Il database (DB) lanciato da Massimo Gentile e Valter Gattei per la raccolta retrospettiva di dati clinico-biologici di pazienti con LLC trattati con i nuovi farmaci in prima linea o in linee successive di trattamento ha raccolto 980 pazienti, trattati con ibrutinib (n=622 in setting R/R + 159 in setting 1L), idelalisib (n=142 R/R con rituximab) e venetoclax (n=57).

Il coordinatore Valter Gattei aggiorna il gruppo sui lavori recentemente nati da questo DB e recentemente finalizzati (alcuni pubblicati, altri sottomessi od in stato di manoscritto avanzato):

1) Gentile M, Morabito F, Del Poeta G, Mauro FR, Reda G, Sportoletti P, Laurenti L, Coscia M, Herishanu Y, Recchia AG, Varettoni M, Murru R, Chiarenza A, Condoluci A, Moia R, Pietrasanta D, Loseto G, Consoli U, Scortechini I, Rossi FM, Zucchetto A, Fraticelli V, Vigna E, Botta C, Tripepi G, Arrigo G, Rago A, Angeletti I, Biagi A, Del Giudice I, Bomben R, Rigolin GM, Rossi D, Di Raimondo F, Gaidano G, Polliack A, Cuneo A, Foà R, Gattei V. **Survival risk score for real-life relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. A campus CLL study.** Leukemia. 2020 Apr 14. doi: 10.1038/s41375-020-0833-x. Epub ahead of print. PMID: 32286543.

2) Gentile M, Martino EA, Visentin A, Coscia M, Reda G, Sportoletti P, Mauro FR, Laurenti L, Varettoni M, Murru R, Chiarenza A, Vigna E, Mendicino F, Lucia E, Bossio S, Recchia AG, Moia R, Pietrasanta D, Loseto G, Consoli U, Scortechini I, Rossi FM, Zucchetto A, Al-Janazreh H, Vitale C, Tripepi G, D'Arrigo G, Angeletti I, Bomben R, Neri A, Cutrona G, Fronza G, Di Raimondo F, Gaidano G, Cuneo A, Foà R, Ferrarini M, Trentin L, Gattei V, Morabito F. **Validation of a survival-risk score (SRS) in relapsed/refractory CLL patients treated with idelalisib-rituximab.** Blood Cancer J. 2020 Sep 16;10(9):92. doi: 10.1038/s41408-020-00358-3. PMID: 32938904; PMCID: PMC7494850.

3) Fortunato Morabito, Giovanni Tripepi, Giovanni Del Poeta, Francesca Romana Mauro, Gianluigi Reda, Paolo Sportoletti, Luca Laurenti, Marta Coscia, Yair Herishanu, Marzia Varettoni, Roberta Murru, Annalisa Chiarenza, Andrea Visentin, Adalgisa Condoluci, Riccardo Moia, Daniela Pietrasanta, Giacomo Loseto, Ugo Consoli, Ilaria Scortechini, Francesca Maria Rossi, Antonella Zucchetto, Ernesto Vigna, Enrica Antonia Martino, Francesco Mendicino, Cirino Botta, Daniele Caracciolo, Ramona Cassin, Graziella D'Arrigo, Sara Galimberti, Angela Rago, Ilaria Angeletti, Annalisa Biagi, Ilaria Del Giudice, Riccardo Bomben, Antonino Neri, Gilberto Fronza, Giovanna Cutrona, Davide Rossi, Francesco Di Raimondo, Antonio Cuneo, Gianluca Gaidano, Aaron Polliack, Livio Trentin, Robin Foà, Manlio Ferrarini, Valter Gattei, Massimo Gentile. **VALIDATION OF THE FOUR-FACTOR SCORE: ANALYSIS OF 586 REAL-LIFE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS RECEIVING IBRUTINIB. A CAMPUS CLL STUDY.** Submitted to Blood (letter)

4) Fortunato Morabito, Giovanni Del Poeta, Francesca Romana Mauro, Gianluigi Reda, Paolo Sportoletti, Luca Laurenti, Marta Coscia, Yair Herishanu, Sabrina Bossio, Marzia Varettoni, Roberta Murru, Annalisa Chiarenza, Andrea Visentin, Adalgisa Condoluci, Riccardo Moia, Daniela Pietrasanta, Giacomo Loseto, Ugo Consoli, Ilaria Scortechini, Anna Grazia Recchia, Francesca Maria Rossi, Antonella Zucchetto, Hamdi Al-Janazreh, Ernesto Vigna, Giovanni Tripepi, Graziella D'Arrigo, Sara Galimberti, Angela Rago, Ilaria Angeletti, Annalisa Biagi, Ilaria Del Giudice, Riccardo Bomben, Antonino Neri, Gilberto Fronza, Giovanna Cutrona, Ozner Jaksic, Davide Rossi<sup>14</sup>, Francesco Di Raimondo, Gianluca Gaidano, Aaron Polliack, Livio Trentin, Robin Foà, Manlio Ferrarini, Valter

Gattei, Massimo Gentile. **TP53 GENE DYSFUNCTION AS A RISK FACTOR OF OVERALL SURVIVAL IN THE ERA OF NEW DRUGS: A MULTICENTER REAL-WORLD STUDY OF 620 CLL CASES.** In via di sottomissione.

Sono stati già avviati studi sul CD49d (Gattei) e NOTCH1 (G. Del Poeta) e outcome dopo ibrutinib (Blood, 2020 ed Haematologica, 2020).

Ilaria Del Giudice presenta l'aggiornamento dello studio sui pazienti con LLC e profilo biologico favorevole (IGHV mutati/FISH favorevoli) e distinti in ultra-stabili (US) (mai trattati per almeno 10 anni dalla diagnosi) vs non-US (terapia entro 5 anni dalla diagnosi).

E' stato necessario a Maggio escludere alcuni casi erroneamente inviati in quanto pre-trattati, sostituirli e rilanciare l'analisi.

L'algoritmo classificativo basato sulla espressione dei 6 geni in ddPCR proposto da Raponi et al. (Ann Oncol 2018, che comprendeva già casi inviati da Massimo Gentile ed altri), è stato adesso validato nella casistica complessiva di 139 pazienti (89 US e 50 non-US), a cui hanno contribuito con 60 nuovi casi Valter Gattei, Roberta Murru, Marzia Varettoni. L'algoritmo basato su un albero decisionale a 12 nodi e 5 geni (la significatività di un gene si perde), è in grado di identificare i pazienti non-US con una sensibilità 100%, specificità 76%, PPV 88.12% e NPV 100% e accuratezza del 91.37%.

Si decide di completare la ddPCR negli ulteriori 25 US ancora a disposizione, di rianalizzare il significato biologico dei geni classificativi e di procedere con la stesura di un manoscritto.

Enrico Derenzini illustra l'approccio globale di studio iniziato allo IEO (comprendente la proteomica) sulle malattie linfoproliferative B e gli inibitori di BCL2. Il suo interesse è studiare con tale approccio pazienti con LLC trattati con venetoclax single agent o venetoclax+rituximab in prima o successiva linea di trattamento, idealmente su campioni sequenziali all'esordio e durante il trattamento.

### **Sviluppi futuri.**

E' stata discussa la proiezione futura del nostro DB, in cui è stata raccolta l'informazione sulla disponibilità di campioni biologici congelati in 230 pazienti e la presenza di sindrome di Richer in 35 pazienti.

### **TO DO list:**

1) vedere la distribuzione dei 230 campioni biologici per tipologia di farmaco assunto e possibilmente la data del campione rispetto all'inizio del nuovo farmaco (Gentile), allo scopo di pianificare ulteriori studi di biomarcatori. Enrico Derenzini, ad esempio, è interessato allo studio di proteomica BCL2-related sui campioni dei 57 pazienti che hanno ricevuto venetoclax.

2) Luca Laurenti nel suo gruppo Campus ha sviluppato un DB per la raccolta dati sul "sequencing" dei nuovi farmaci. Valter Gattei si interfaccia con Laurenti per identificare altri pazienti che hanno ricevuto venetoclax, con campione biologico disponibile al pre-trattamento, per lo studio di Enrico Derenzini.

3) si decide di interrogare i centri del nostro DB sulla presenza di campioni congelati al momento della resistenza ai nuovi farmaci/switch da uno all'altro, per vedere se è possibile analizzare una serie congrua di pazienti resistenti, per una caratterizzazione biologica mirata.

3) Sindrome di Richter. Il nostro gruppo (Varettoni e Sportoletti) intende condurre la caratterizzazione clinico-biologica delle RS sviluppate in corso dei nuovi farmaci: proteomica (Derenzini), NOTCH1 pathway (Sportoletti), GEP, mutazioni, correlazione clonale con CLL.

E' necessario interrogare i centri del nostro DB sulla presenza di ulteriori RS e disponibilità dei campioni biologici (blocchetti paraffina/DMSO).

Marzia Varettoni riferisce che è in corso una raccolta dati con un DB condotto da F.R. Mauro che con il suo gruppo Campus ha lanciato nella riunione di Luglio l'idea della raccolta dati clinici retrospettiva di RS sotto i nuovi farmaci.

In considerazione dell'overlap almeno parziale tra i due DB, Valter Gattei si interfaccia con F.R. Mauro per chiedere di inserire nel suo DB una colonna per "Disponibilità di campione biologico si-  
no", allo scopo di allargare la casistica per lo studio biologico.

Il dott. Gattei ha parlato con la dr.ssa Mauro relativamente a progettualità comune su RS e a tal riguardo sarà organizzata una TC nei prossimi mesi sul tema.

Daniela Pietrasanta, affiancata da esponente del CE di Alessandria, interviene per chiedere chiarimenti sugli aspetti regolatori e chiedere i consensi informati necessari per inviare campioni di LLC dei pazienti di Alessandria per gli studi del gruppo; tali consensi le verranno forniti da Valter/Massimo.

La prossima riunione sarà definita secondo le modalità del progetto triennale del CLL Campus, che prosegue per tutto il 2021, con almeno due riunioni in videoconferenza (causa COVID) e un evento collegiale

## **Verbale Campus CLL**

### **Gruppo di lavoro “Inquadramento diagnostico, biologia della LLC e stratificazione prognostica”.**

Riunione telematica del 19 giugno 2020 ore 15:30-16:30

#### **Partecipanti:**

Valter Gattei (coordinatore), Antonia Cagnetta, Ilaria Del Giudice, Giovanni del Poeta, Enrico Derenzini, Massimo Gentile, Roberta Murru, Daniela Pietrasanta, Sara Raponi, Paolo Sportoletti, Marzia Varettoni.

Cari tutti,

vi trasmetto un riassunto di quanto emerso/discusso all’incontro telematico del gruppo 1 Campus CLL del 19/6 u.s. (ore 16-18)

L’incontro è propedeutico all’organizzazione dell’evento del 15/7 pv nell’ambito del quale il gruppo 1 dovrà presentare le attività portate avanti in questi circa 2 anni

dopo aver discusso in dettaglio i risultati ottenuti nell’ambito dei lavori accettati/sottomessi ed in via di completamento ed aver affrontato alcune delle problematiche emerse (eg clearance etica per campioni biologici, interazione con patologi per studi su tessuto, eg Richter), che saranno affrontate per passare da studi che hanno utilizzato “dati” (finora) a studi che passano utilizzare “campioni biologici” per caratterizzazioni aggiuntive, abbiamo definito la “scaletta” delle presentazioni che saranno tenute durante l’ora assegnata al gruppo 1 (16.30/17.30 del 15/7 pv).

Esse saranno come segue.

**Valter Gattei** - Presentazione delle modalita’ operative che il gruppo ha adottato, breve introduzione dei vari studi presentati ed in via di presentazione e potenzialità future

**Massimo Gentile** – Stratificazione prognostica in LLC trattate con nuovi farmaci: risultati ottenuti

**Ilaria Del Giudice** – Caratterizzazione di LLC clinicamente (ultra) stabili: progetto ongoing

**Enrico Derenzini** – La proteomica/metabolomica applicata allo studio di LLC in trattamento con nuovi farmaci/inibitori di BCL2