

Linfo Check: Proposta per una rete regionale integrata per l'armonizzazione della gestione terapeutica della leucemia linfatica cronica



Contributo Concesso: € 95.200

Durata: 01/01/2016 - 31/12/2020

Cofinanziamento Cro: € 29.600

Cofinanziamento AIL: € 21.600

Costo totale del progetto: € 146.400

Durata: 01/01/2017 - 01/01/2020

Capofila del progetto: IRCCS CRO di Aviano

Partner: Università degli Studi di Udine - Università degli Studi di Trieste

Ricercatore Responsabile: Dr. Valter Gattei - S.O.C. Oncoematologia Clinico Sperimentale

OBIETTIVI E RISULTATI ATTESI

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la più frequente forma leucemica dell'adulto nel mondo occidentale. È una malattia dal decorso clinico eterogeneo che può essere predetto da numerosi marcatori biologici. Tra questi, lo stato mutazionale dei geni delle catene variabili delle immunoglobuline (IGHV), l'espressione della molecola integrinica CD49d, la presenza di delezioni/mutazioni dei geni TP53 e NOTCH1, sono i marcatori con maggiore valore prognostico e predittivo di risposta alle immuno-chemoterapie convenzionali. La recente introduzione di farmaci inibitori della via del B cell receptor (BCR), ibrutinib e idelalisib e degli inibitori di bcl2, ha permesso nuove possibilità terapeutiche per pazienti ricaduti/refrattari alle terapie convenzionali. Tali terapie si caratterizzano per: a) alta percentuale di efficacia; b) impiego a lungo termine; c) alto costo. Per il Sistema Sanitario Regionale diventa rilevante la creazione di una rete strutturata per una caratterizzazione omnicomprensiva (diagnosi, stratificazione prognostica/predittiva) dei casi di LLC, finalizzata a produrre un percorso volto ad una corretta scelta terapeutica (terapia convenzionale vs. terapia con i nuovi farmaci biologici), con linee guida in grado di omogeneizzare il percorso terapeutico e addivenire ad un impiego sostenibile delle nuove opzioni terapeutiche.

OBIETTIVI

Costruire una rete strutturata per la caratterizzazione clinico-biologica dei casi di LLC regionali che permetta l'istituzione di un percorso funzionale alla predizione della risposta terapeutica (terapie convenzionali vs. nuove terapie con farmaci biologici) utilizzando marcatori biologici specifici. In particolare,

1) creare un database/biobanca di casi di LLC con caratterizzazione clinico-biologica ampia, nel contesto di un percorso strutturato di inquadramento diagnostico/prognostico/predittivo avanzato;

2) valutare l'impatto e l'evoluzione clonale delle mutazioni/alterazioni di IGHV, TP53, NOTCH1 ed ATM per la predizione della risposta a immuno-chemioterapie convenzionali e/o a BCRI;

3) valutare l'impatto e l'evoluzione clonale delle mutazioni di geni della via del BCR (BTK, PLCG2) per la predizione della risposta a BCRI;

4) valutare l'impatto delle interazioni micro-ambientali delle cellule di LLC attraverso la molecola integrinica CD49d nella linfocitosi di redistribuzione indotta da trattamento con BCRI;

5) valutare l'impatto delle interazioni immunologiche T-B, es. attraverso l'asse PD-1/PD-L1, e della loro modulazione in corso di terapia convenzionale e/o con BCRI;

6) valutare il DNA circolante libero nel plasma come fonte di DNA tumorale per la ricerca della malattia minima residua (ricerca del clonotipo) o di cloni portanti mutazioni/alterazioni di TP53, NOTCH1, ATM, BTK, PLCG2;

RISULTATI ATTESI

Il progetto, realizzando in ambito regionale una rete ben strutturata finalizzata allo studio della LLC, contribuirà all'ottimizzazione dei percorsi e delle procedure di inquadramento diagnostico, prognostico e predittivo della risposta alla terapia dei pazienti di LLC afferenti alle strutture sanitarie regionali di riferimento. Esso porrà le basi scientifiche atte a risolvere bisogni clinici, in particolar modo riguardanti il trattamento terapeutico dei pazienti, grazie ad un diretto ed efficace trasferimento dei risultati degli studi biologici. I risultati attesi permetteranno la messa a punto di nuovi strumenti diagnostici basati su saggi molecolari o immunofenotipici. Inoltre, potranno apportare un contributo rilevante nella conoscenza degli aspetti molecolari e funzionali legati alle interazioni a livello di microambiente tumorale, con risvolti di affinamento del potere predittivo nel contesto delle terapie innovative della LLC con farmaci interferenti le interazioni tumorali microambientali. La caratterizzazione globale di tali aspetti, in grado di influenzare la risposta alle immuno-chemioterapie convenzionali, e/o la risposta ai nuovi agenti biologici (inibitori della via del BCR, inibitori di bcl2), permetterà la messa a punto di un percorso funzionale a definire terapie mirate, con protocolli sostenibili specifici per singolo paziente. Tale percorso, oltre a migliorare la qualità della vita dei pazienti di LLC durante e post trattamento, potrà, come obiettivo secondario, risultare in una razionalizzazione dei costi economici della spesa del sistema sanitario regionale. Il progetto, pertanto, impatterà significativamente nel determinare un miglioramento nel settore del welfare regionale, migliorando l'organizzazione delle attività clinico-sperimentali in atto relativamente ai pazienti affetti da LLC.