



All'incontro del gruppo di studio sulla **PATOLOGIA MOLECOLARE** tenutosi in data **03 ottobre 2019** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. Maggiore della Carità Novara

A.O.U. S. Luigi Gonzaga Orbassano

A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

A.O. S. Croce e Carle Cuneo

ASL Asti

ASL Città di Torino

AUSL Valle d'Aosta

IRCCS Candiolo

Fondazione Edo ed Elvo Tempia

Il quarto incontro del Gruppo è stato interamente dedicato all'area oncoematologica con particolare riferimento ai Linfomi non-Hodgkin e quindi alla definizione di particolari approfondimenti diagnostici citogenetici e/o molecolari in cui l'attività dei nostri laboratori acquisisce un ruolo peculiare.

La prima relazione è stata della Dott.ssa Laura Casorzo del Laboratorio di Citogenetica Oncologica dell'IRCCS di Candiolo con il titolo "La citogenetica come ausilio diagnostico e prognostico nei Linfomi Non-Hodgkin a cellule B". Partendo dal recente aggiornamento della Classificazione WHO 2016 la relazione ha affrontato dapprima il tema dei Linfomi a grandi Cellule la cui Classificazione molecolare della Cell of Origin unitamente alla caratterizzazione di Copy Number Genetic Alterations e di traslocazioni cromosomiche ricorrenti fornisce un completamento diagnostico talvolta indispensabile e una stratificazione prognostica fondamentale per il clinico. Nei Linfomi Follicolari accanto alla classica t(14;18) numerose sono le alterazioni citogenetiche aggiuntive che possono anche accompagnare il diverso Grado e l'evoluzione al grandi cellule. Un importante capitolo da affrontare nella buona pratica clinica di un laboratorio di citogenetica oncologica è quello della definizione di Linfoma di Burkitt e Burkitt like (circa il 15% dei grandi cellule) in cui la caratterizzazione delle diverse alterazioni del gene MYC unitamente a quelle di BCL2 e BCL6 consente anche la definizione di "double" o "triple" hit Lymphoma ossia linfomi altamente aggressivi che necessitano di trattamenti terapeutici intensificati. Segnalate molte altre situazioni



peculiari in cui la FISH e parallelamente il cariotipo possono aiutare la definizione alla diagnosi di LNH fornendo un marcatore prognostico talvolta impiegabile nel monitoraggio terapeutico.

Il secondo tema introdotto dalla Dott.ssa Patrizia Scaravaglio del Lab Medicina Interna II ad indirizzo Ematologico dell' AOU San Luigi di Orbassano è stato “Leucemia Linfatica Cronica: caratterizzazione citogenetica”. Poche le novità della caratterizzazione biologica già molto approfondita nel corso dell'ultimo decennio ma in deciso aumento l'utilità e l'appropriatezza dell'analisi citogenetica nella Leucemia Linfatica Cronica a cellule B (LLC-B) vista la necessità di un inquadramento prognostico/ predittivo approfondito a causa delle nuove opzioni terapeutiche che si profilano. Nella presentazione sono affrontate le ricorrenti anomalie citogenetiche come la delezione 17p13 (5-8% dei pazienti mai trattati) e la delezione 11q23 (25% dei pazienti mai trattati in stadio avanzato, mentre nel 10% in stadio precoce) con significato prognostico sfavorevole. Valore prognostico favorevole invece per la delezione 13q14 (55%) se isolata (sopravvivenza simile a quella dei pazienti con cariotipo normale) mentre il significato prognostico della trisomia 12 (10-20% dei casi) è attualmente dibattuto. Va sottolineato come le alterazioni sfavorevoli si riscontrano più spesso in pazienti in stadio avanzato, ma anche in una certa quota di pazienti in stadio A (15% circa). Oltre al significato prognostico, l'individuazione della delezione 17p13 è diventata fondamentale per la scelta terapeutica ora che sono a disposizione farmaci in indicazione per questo specifico sottogruppo. Seppure la maggior parte delle anomalie cromosomiche descritte possano essere analizzate mediante FISH in interfase la citogenetica convenzionale mantiene un ruolo di rilievo in quanto il cariotipo complesso nella LLC-B ossia la presenza di alterazioni citogenetiche in numero maggiore uguale a 3 predice una scarsa risposta sia alla terapia convenzionale che ai nuovi farmaci inibitori.

L'ultima parte dell'incontro a completamento della precedente relazione è stata da me dedicata all'”Analisi mutazionale a scopo prognostico e predittivo della Leucemia Linfatica Cronica”. Queste indagini per anni svolte a scopo di ricerca ricoprono oggi un ruolo importante nella pratica clinica in associazione a quanto descritto per la parte citogenetica. Partendo dal presupposto che ogni linfocita riarrangia i geni delle Immunoglobuline (Ig) in modo del tutto individuale e che il riarrangiamento è specifico della singola cellula disponiamo di un marcatore assai potente per caratterizzare il clone neoplastico linfoide che ne origina. La definizione dello Stato Mutazionale nella LLC-B consiste nel sequenziamento del riarrangiamento clonale dei geni che codificano per le Ig; questa analisi consente di evidenziare mutazioni che sono sopraggiunte durante la maturazione della cellula



originaria e che sappiamo essere correlate con la prognosi della malattia. Più semplicemente un riarrangiamento clonale Ig “mutato” correla con un basso rischio di evoluzione della malattia (forme indolenti) mentre uno status “non mutato” associa a forme più aggressive che necessitano di trattamento. Una seconda analisi molecolare con appropriatezza prescrittiva nella LLC-B è l'analisi mutazionale del gene TP53 (esoni 2-11) nel momento della necessità terapeutica (1a linea e al momento del cambiamento terapeutico). Il riscontro di mutazioni può associare alla presenza di delezione del cromosoma 17 ma esiste un 30% dei casi in cui varianti del gene TP53 si riscontrano in casi con FISH negativa. L'importanza clinica di questa informazione risiede nell'evidenza che pazienti con LLC portatori di del(17p)/TP53 hanno OS e PFS significativamente inferiori ai casi wt. Questi pazienti hanno una cattiva risposta alla chemioterapia e sono i candidati per il trattamento con inibitori della pathway BCR (Idelalisib, Ibrutinib). Molti altri geni possono essere inclusi nell'analisi mutazionale della LLC (BIRC3, NOTCH1, ecc) ma aspettiamo di essere attrezzati adeguatamente per l' NGS per includerli nella diagnostica di routine. Il laboratorio di Patologia Molecolare della Città della Salute e della Scienza esegue da sempre le indagini molecolari dedicate alla valutazione dei fattori molecolari prognostico/predittivi della Leucemia LLC-B descritti e aderisce da molti anni alle Linee Guida European Research Initiative on CLL (ERIC)

Al termine della riunione si decide di organizzare la 2° edizione del Controllo di Qualità Regionale IDH1/2 nei gliomi. Di nuovo i laboratori coinvolti saranno Città della Salute e della Scienza, Osp. Maggiore di Novara, Osp. di Cuneo e Osp. di Alessandria. Ciascun laboratorio preparerà i tagli di due casi per ciascun laboratorio (2x4 tagli in tutto) per il prossimo e ultimo incontro del Gruppo.

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **28 novembre 2019, inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**