

1718
GENNAIO 2018

TRIESTE

Azienda Sanitaria Universitaria
Integrata di Trieste,
Aula Magna,
Strada di Fiume 447



1° WORKSHOP:
DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
E FARMACI
INNOVATIVI



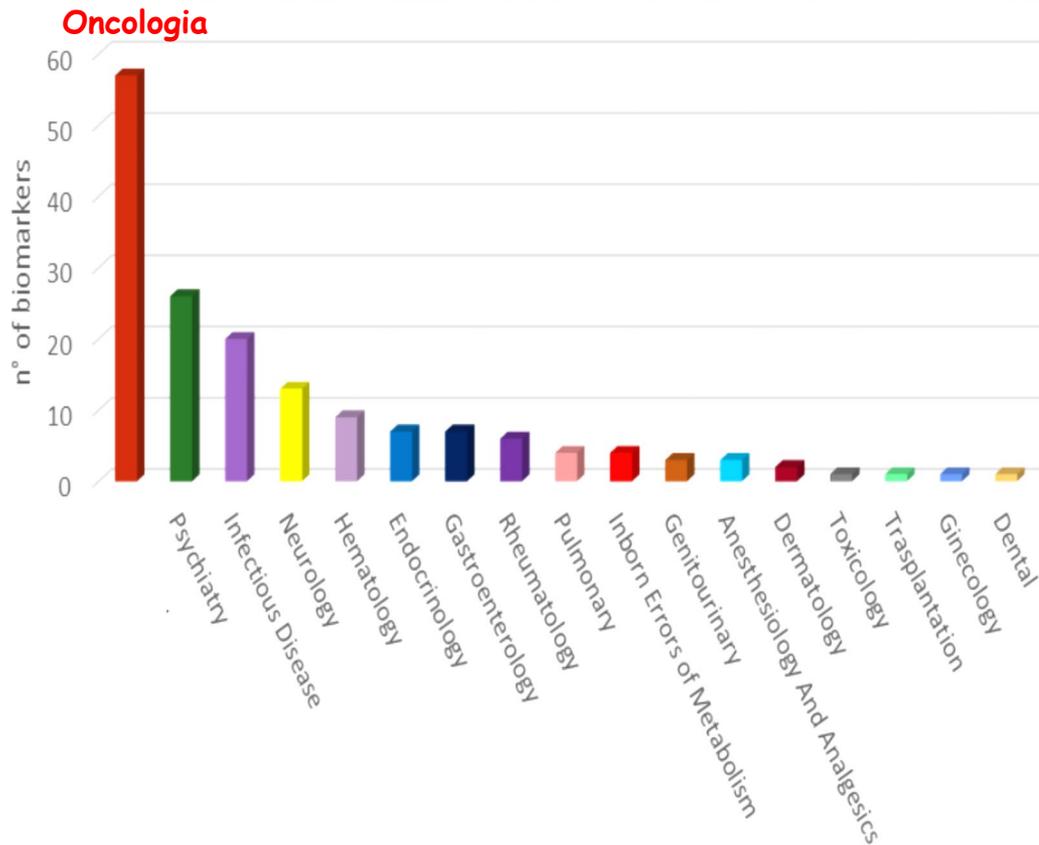
A. O. U. P. "P. Giaccone" University Hospital
DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE CHIRURGICHE,
ONCOLOGICHE E STOMATOLOGICHE
SEZIONE DI ONCOLOGIA MEDICA
(Dir.: Prof. Antonio Russo)

Associazione Italiana di Oncologia Medica

Farmacogenomica nella clinica:
Posizione di AIOM

Antonio Russo

57 Marcatori molecolari

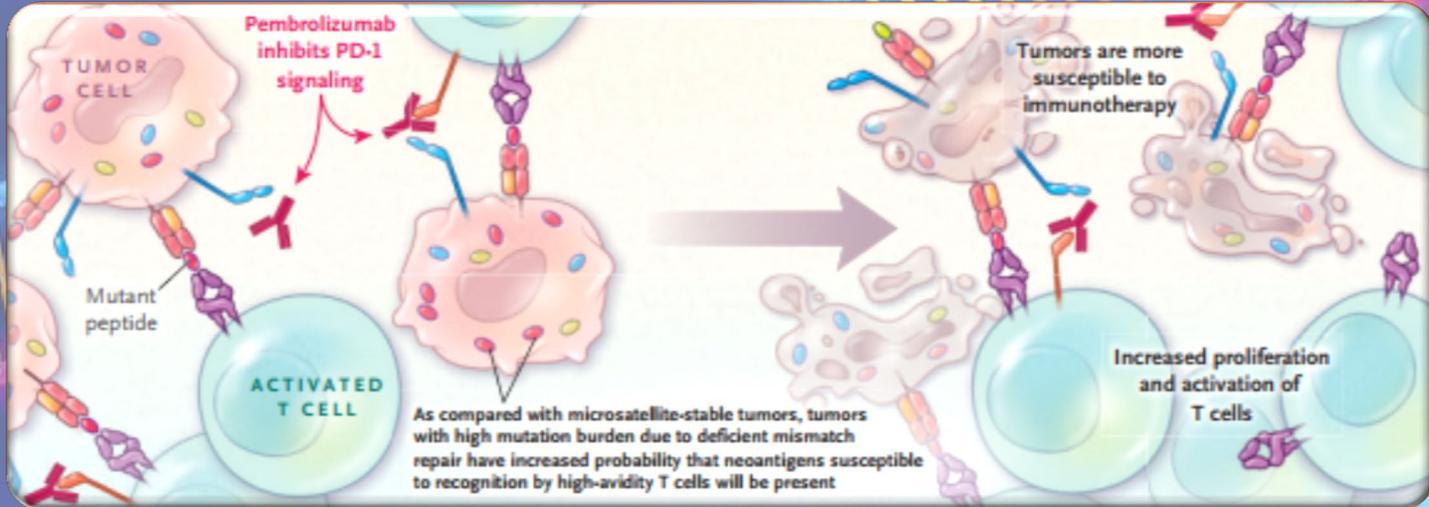


Required (37): L'etichetta indica o implica che alcuni test genetici, proteici o cromosomici, compresi test genetici, analisi funzionali delle proteine, studi citogenetici **Dovrebbero essere condotti prima di usare questo farmaco**

Recommended (1): L'etichetta afferma o implica che alcuni tipi di test genetici, proteici o cromosomici, inclusi test genetici, analisi di proteine funzionali, studi citogenetici etc, **siano raccomandati prima di usare questo farmaco.**

Actionable (11): L'indicazione non discute di test genetici o di altro tipo per varianti di geni/proteine/cromosomi, **ma contiene informazioni sui cambiamenti di efficacia, dosaggio o tossicità dovuti a tali varianti.**

Informative (8): L'etichetta indica che un gene o una proteina sono coinvolti nel metabolismo o nella farmacodinamica del farmaco, **ma non ci sono informazioni che suggeriscano che la variazione di questi geni/ proteine porti a risposte diverse.**



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective
OCTOBER 12, 2017

**First FDA Approval Agnostic of Cancer Site
— When a Biomarker Defines the Indication**

Steven Lemery, M.D., M.H.S., Patricia Keegan, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

- Tessuto e/o Biopsia liquida
- Attrezzature idonee
- Personale adeguatamente formato
- Percorso condiviso con altre UO coinvolte (Es: Anatomia Patologica)
- Percorso definito per accedere al test
- Costi sostenibili



Indicazione: *Pti con CRC avanzato*

Geni esaminati: *KRAS ed NRAS (esoni 2,3, 4)*

Farmaci: *anti EGFR (Panitumumab e Cetuximab)*

Gruppo di lavoro: *operativo dal 2008*

Outline

Raccomandazioni: Dal febbraio 2009

Controllo di qualità: 2010, 2012, 2014, 2016 (**BRAF**)

Training: 4 Corsi 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

Raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare

Antonio Marchetti e Nicola Normanno

A cura del gruppo di lavoro AIOM - SIAPEC-IAP

Carmine Pinto (Bologna), Gian Luigi Taddei (Firenze),
Vincenzo Adamo (Messina), Andrea Ardizzone (Perma),
Gerardo Batti (Napoli), Alberto Bordelli (Candiolo, Torino),
Camilla Comin (Firenze), Lucio Crino (Perugia),
Gabriella Fontana (Pisa), Marcello Giambaccaro (Milano),
Antonio Marchetti (Chieti), Bruno Murer (Mestre-Venezia),
Nicola Normanno (Napoli), Oscar Nappi (Napoli)



Raccomandazioni AIOM e SIAPEC-IAP per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare

Aggiornamento Marzo 2014

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Nicola Normanno (Napoli), Andrea Ardizzone (Perma),
Lucio Crino (Perugia), Cesare Gridelli (Verona),
Giorgia Scagliotti (Torino), Carmine Pinto (Bologna)

SIAPEC-IAP: Antonio Marchetti (Chieti), Massimo Barberis (Milano),
Claudio Clemente (Milano), Eugenio Maiorano (Bari),
Massimo Ruggeri (Torino), Giulio Rossi (Modena),
Gianluigi Taddei (Firenze), Gaetano De Rosa (Napoli)



Indicazione: Pti con NSCLC avanzato (stadio IIIB-IV) non-squamoso
Anche in squamoso:
- soggetti non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni)

Geni esaminati: EGFR (esoni 18, 19, 20, 21)

Farmaci: anti EGFR reversibili (Erlotinib e Gefitinib) o irreversibili (Afatinib)

Gruppo di lavoro Dal 2009

Outline raccomandazioni: Dal maggio 2010

Controllo di qualità: 2011, 2013, 2015-2016

Training: 4 Corsi 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

Indicazione: *Pti con NSCLC avanzato (stadio IIIB-IV) non-squamosa
Anche in squamoso:*

*- non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o
≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni)*

Geni esaminati: *Traslocazione EML-ALK*

Farmaci: *Inibitori di ALK di 1° generazione (Crizotinib) e di
2° generazione (Alectinib e Ceritinib)*

**Gruppo
di lavoro:** Dal 2011

**Outline
Raccomandazioni:** Dal giugno 2012

**Controllo
di qualità:** 2013, 2015-2016

Training: 4 Corsi 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

Raccomandazioni per l'analisi
dei riarrangiamenti del gene
ALK nel carcinoma polmonare
non a piccole cellule

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Andrea Arlizzoni, Lucio Crinò, Cesare Gridelli,
Nicola Normanno, Giorgio Scagliotti, Carmine Pinto (Coordinatore)

SIAPEC-IAP: Antonio Marchetti, Mauro Papotti, Giulio Rossi,
Massimo Barberis, Eugenio Maiorano, Gian Luigi Taddei,
Claudio Clemente (Coordinatore)

Indicazione: *Pti affetti da Melanoma avanzato (stadio IIIC/IV)*

Geni esaminati: *BRAF (V600E, V600K, V600R, V600D)*

Farmaci: *In monoterapia (Vemurafenib o Dabrafenib) o in combinazione con anti-MEK (Vemurafenib+cobimetinib o Dabrafenib+Trametinib)*

Gruppo di lavoro: Dal 2011

Outline Raccomandazioni: Dal giugno 2012

Controllo di qualità: 2012, 2014, 2016

Training: 4 Corsi 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

Raccomandazioni per la determinazione dello stato mutazionale di BRAF nel melanoma

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Referenti Programma Nazionale: Corinna Peto (Bologna), Nicola Santoro (Napoli), Ezzequiel Paolo Acunzo (Napoli), Alessandro Testa (Milano), Michele Del Vecchio (Milano), Vanna Chiarloni Sironi (Padova), Michele Masi (Genoa), Paolo Guzzetta (Genova)

SIAPEC-IAP: Referenti Programma Nazionale: Claudio Clemente (Milano), Gian Luigi Taddei (Firenze), Ezzequiel Paolo Acunzo (Milano), Gerardo Batti (Napoli), Giulio Collina (Bologna), Gerardo Ferrara (Bari), Antonio Marchetti (Chieti), Daniela Masi (Firenze), Maria Cristina Innocenzi (Padova), Stefania Stalfano (Napoli)



Raccomandazioni per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma gastrico

Indicazione: *Pti con CA gastrico o della giunzione gastroesofagea in stadio avanzato o inoperabile*

Geni esaminati: *HER-2*

Farmaci: *Trastuzumab*

Gruppo di lavoro: *Dal 2010*

Raccomandazioni: *Dal 2010*

A cura del gruppo di lavoro AIOM-SIAPEC-IAP

Carlo A.M. Barone (Roma), Roberto Biffi (Milano), Ferdinando De Vita (Napoli),
Angelo Dei Tos (Trevise), Francesco Di Costanzo (Firenze), Claudia Dogliani (Milano),
Nicola Fazio (Milano), Roberto Fiacca (Genova), Roberto Labianca (Bergamo),
Eugenio Maiorano (Bari), Marcello Mattioli (Roma), Carmine Pinto (Bologna),
Massimo Ruggie (Padova), Anna Sapino (Torino), Mario Scartozzi (Ancona),
Alberto Sobrero (Genova), Giuseppe Viale (Milano)



Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico

A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP

Maria Angela Bella, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Claudio Clemente,
Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Gaetano De Rosa, Maurizio Genuardi,
Stefania Gori, Valentina Guarneri, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti,
Nicola Normanno, Barbara Pasini, Sandro Pignata, Carmine Pinto,
Paolo Raddice, Enrica Ricciuti, Antonio Russo, Alessandro Tagliatieri,
Pierfrancesco Tassone, Mauro Truini, Liliana Varese

Luglio 2015



Indicazione: CA epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline,
CA delle tube di Fallopio e CA peritoneale primitivo

Geni esaminati: BRCA1/2

Farmaci: Inibitori di PARP (Olaparib)

Gruppo di lavoro: Dal 2015

Raccomandazioni: Dal 2010



Normanno et al. *J Transl Med* (2015) 13:287
DOI 10.1186/s12967-015-0655-1

reviews

Annals of Oncology 24: 1968–1963, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt1153
Published online 23 April 2013

2014

the Journal of
Molecular
Diagnostics
jmd.ampathol.org

RESEARCH

The Italian external quality assessment for RAS testing in colorectal cancer: methods-related inter-

Nicola Normanno^{1,2}, Carmine Pinto³, Francesca C. Antonio Marchetti⁶, Gabriella Fontanini⁷, Gaetano

European Consensus Conference for external quality assessment in molecular pathology

J. H. van Krieken¹, A. G. Siebers¹ & N. Normanno^{2*} On behalf of the Quality Assurance for Molecular Pathology group[†]

¹Department of Pathology 824, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ²Cell Biology and Biotherapy Unit, INT-Fondazione Pascale, Naples, Italy

Received 7 December 2012; revised 14 March 2013; accepted 15 March 2013

Molecular testing of tumor samples to guide treatment decisions is of increasing importance. Several drugs have been approved for treatment of molecularly defined subgroups of patients, and the number of agents requiring companion diagnostics for their prescription is expected to rapidly increase. The results of such testing directly influence the management of individual patients, with both false-negative and false-positive results being harmful for patients. In this respect, external quality assurance (EQA) programs are essential to guarantee optimal quality of testing. There are several EQA schemes available in Europe, but they vary in scope, size and execution. During a conference held in early 2012, medical oncologists, pathologists, geneticists, molecular biologists, EQA providers and representatives from pharmaceutical industries developed a guideline to harmonize the standards applied by EQA schemes in molecular pathology. The guideline comprises recommendations on the organization of an EQA scheme, defining the criteria for reference laboratories, requirements for EQA test samples and the number of samples that are needed for an EQA scheme. Furthermore, a scoring system is proposed and consequences of poor performance are formulated. Lastly, the contents of an EQA report, communication of the EQA results, EQA databases and participant manual are given.

Key words: external quality assessment, guideline, molecular pathology, oncology

Abstract

Background: In 2014 the European Medicines Agency (EMA) approved the use of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. The Italian Association of Medical Oncology (AIOM) organized an external quality assessment (EQA) scheme for EGFR testing in mCRC. The aim of this study was to standardize the results in the transition from a

Methods: Ten formalin fixed paraffin embedded (FFPE) 6000 mutations were validated by three referral laboratories. Results were also requested to each laboratory according to a predefined scoring system. The

Results: In the first round 36% of the 88 participating laboratories failed to meet the deadline. In the second round, the laboratories improved their performance. 95% of the laboratories passed the RAS EQA scheme. Standardized terminology was used to describe the mutations identified and

Conclusion: The results of the Italian RAS EQA scheme show good quality in many Italian centers, although a significant number of centers failing the first round. EQA schemes.

Keywords: Colorectal cancer, Quality assurance, RAS

Molecular Testing, an Unfulfilled Priority Quality Assessment for KRAS Mutation in Colorectal Cancer

Nicola Normanno,¹ Sofie Delen,² J. Han van Krieken,¹ and

¹Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven—University of Leuven, Leuven, Belgium; ²City Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; and the Cell Biology and Biotherapy Unit,[†] Fondazione Giovanni Pascale[‡] — IRCCS, Naples, Italy

External quality assurance (EQA) is now a key element in clinical oncology. RAS mutational status is a crucial predictor for anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in metastatic colorectal cancer. In an international high-quality testing services in molecular pathology, the European Society of Pathology (ESP) is organizing an annual KRAS external quality assessment program since 2009. In 2012, 10 paraffin-embedded samples, of which 8 from invasive metastatic colorectal cancer tissue samples of cell line material, were sent to more than 100 laboratories from 26 countries for routine KRAS testing. Both genotyping and clinical reports were assessed independently. In total, 10% of the participants genotyped at least 1 of 10 samples incorrectly. In total, 10% of the distributed specimens were genotyped incorrectly. Genotyping errors consisted of false positives, and incorrectly genotyped mutations. Twenty percent of the laboratories reported a false positive result for one or more samples. A review of the written reports showed that several errors were missing, most notably a clinical interpretation of the test result, the method used for the use of a reference sequence. External quality assessment serves as a valuable tool in assessing and improving molecular testing quality and is an important asset for laboratory assurance upon incorporation of new biomarkers in diagnostic services. (*J Mol Diagn* 2014;16:377; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.01.003>)

Items

Tipologia del campione disponibile

Qualità del tessuto

Qualità e rappresentatività del campione

Sensibilità metodica

Qualità del referto

Tempo di refertazione

Organizzazione del percorso del campione

Definizione della prestazione e costo

Criticità

Pezzo operatorio, biopsia, citologia, biopsia liquida
Risparmio/conservazione del tessuto

Fase pre-analitica

Dissezione, estrazione del DNA

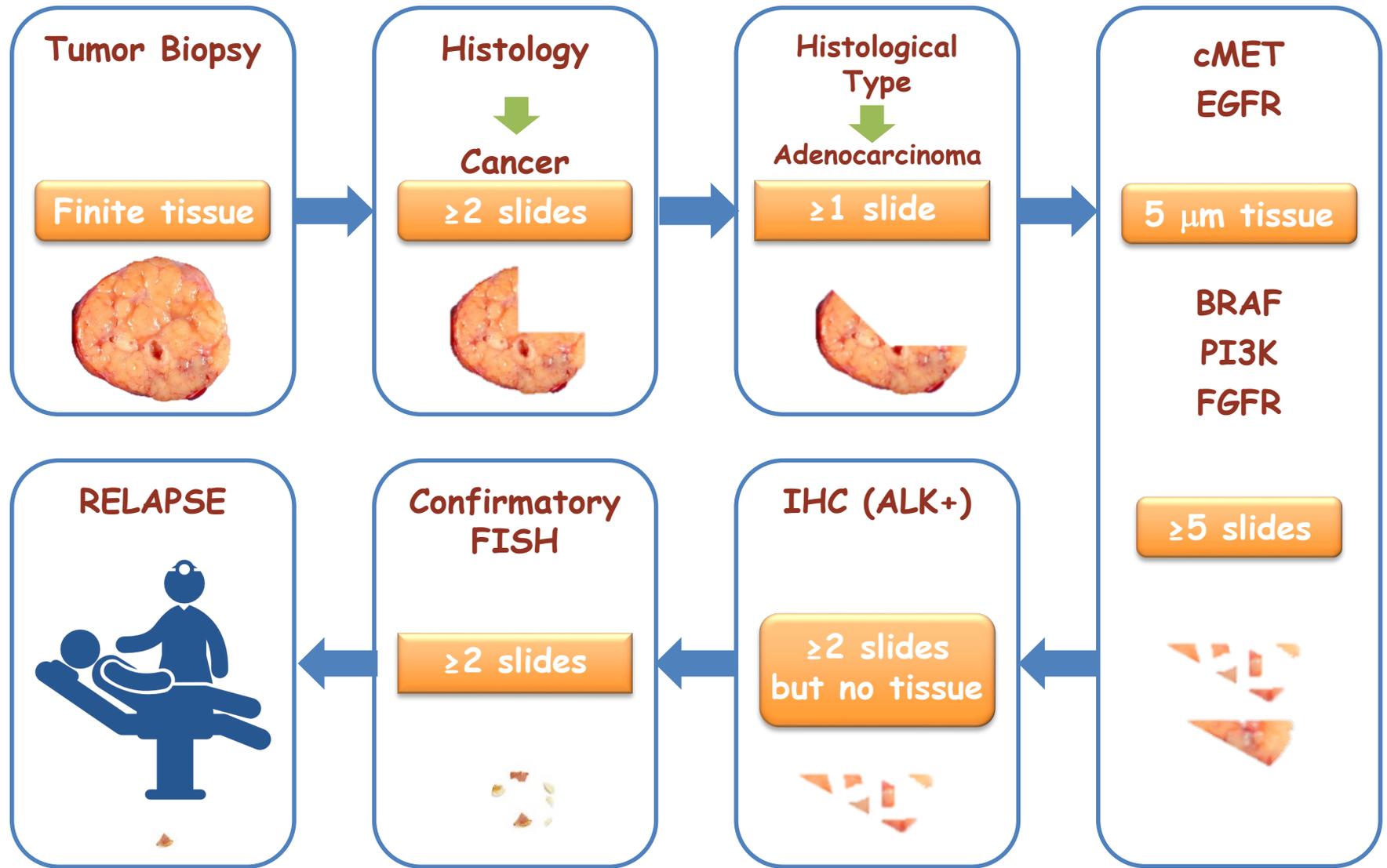
Disponibilità di più tecnologie

Interpretazione immediata per il clinico
secondo registrazione del farmaco

≤ 14 giorni

Patologia/Biologia molecolare
Centralizzazione in rete

Variabilità inter e intra-regionale



Farmacogenomica ed AIOM

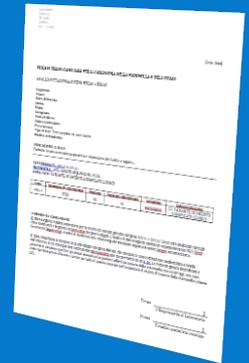
Le metodiche hanno differenti sensibilità

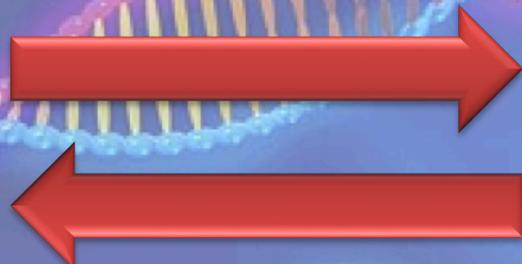


Technique	Sensitivity (% mutated DNA)	Application
Sanger sequencing	> 10%	Tumor tissue
Pyrosequencing	10%	Tumor tissue
Next-generation sequencing	2%	Tumor tissue/ liquid biopsy
Quantitative PCR	1%	Tumor tissue/ liquid biopsy
ARMS	0.1%	Tumor tissue
BEAMing, PAP, Digital PCR, TAM Seq	≤ 0.01%	ctDNA rare variants in tumor tissue

Criteri per una corretta refertazione:

1. Verificare i dati anagrafici del paziente
2. Indicare il tipo di test effettuato
3. Verificare l'indicazione al test
4. Specificare le metodiche utilizzate ed i geni analizzati
5. Specificare i criteri usati per la refertazione e l'interpretazione
6. Evidenziare gli eventuali limiti della metodica



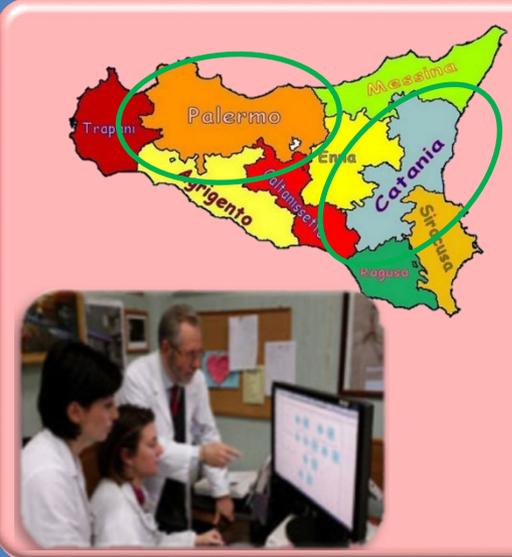


- Verifica dell'idoneità
- Concordare il percorso e le metodiche necessarie per eseguire il test
- Centralizzazione dei test



Ospedale territoriale
Lab Anatomia Patologica/Oncologia Molecolare
(I Livello)

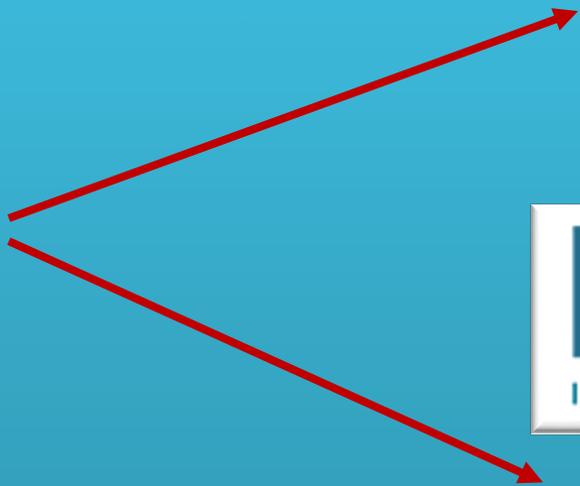
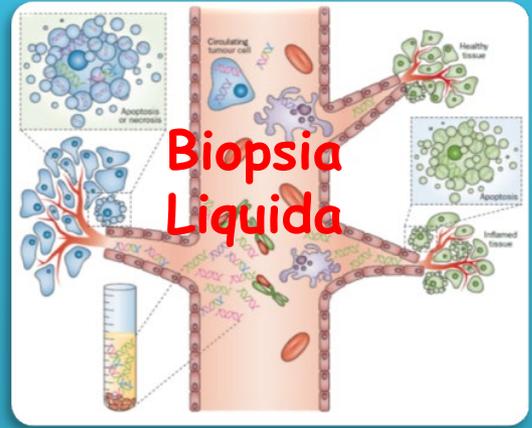
- Analisi molecolari agevoli (Es: KRAS, NRAS, BRAF)



Centro di Riferimento
Lab Anatomia Patologica/ Oncologia molecolare
(II Livello)

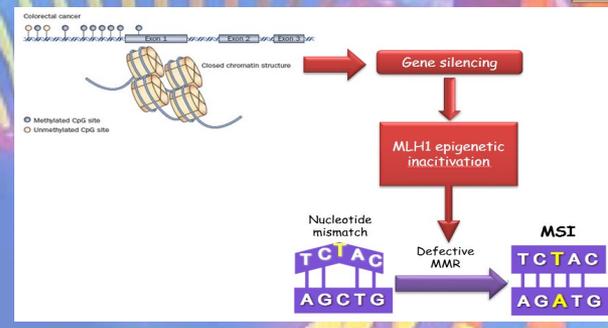
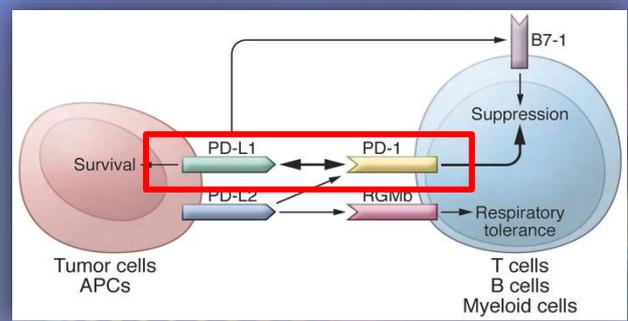
- Analisi molecolari complesse (Es: BRCA, utilizzo di tecnologie NGS e pannelli multigenici)

Raccomandazioni

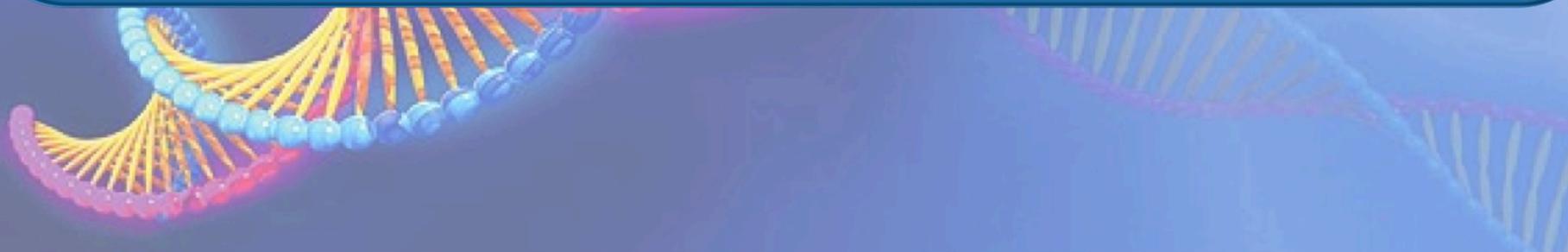


Controllo di qualità





- Raccomandazioni per la valutazione di PD-1
- Controlli di qualità per BRCA e pannelli multigenici
- Raccomandazioni per la valutazione del MSI
- Potenziamento della rete tra i Centri di Genomica Nazionale



Farmacogenomica: Posizione AIOM

AIOM/SIAPEC-IAP e Biomarcatori

