

17 18
GENNAIO 2018

TRIESTE

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



1° WORKSHOP:
DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
E FARMACI
INNOVATIVI

SESSIONE 1

Le nuove tecnologie "omics" per la medicina personalizzata

Moderatori: **C. Di Loreto, F. Zanconati**

Test genetici/test genomici: solo per il "breast cancer"?

Isabella Castellano

Dipartimento di Scienze Mediche

Università di Torino

Città della Salute e della Scienza di Torino

isabella.castellano@unito.it

Test genetici/Test genomici

Test genetici: ricerca di alterazioni ereditarie presenti nel DNA che predispongono il soggetto ad ammalarsi (sangue, saliva)

BRCA (mammella/ovaio)

RET (tiroide)

APC (Poliposi familiare del colon)

TP53 (S Li Fraumeni)

Test genomico: analizza la presenza e la funzionalità di gruppi di geni all'interno di una lesione specifica. Ciò può influenzare il modo in cui è probabile che il tumore si sviluppi e/o risponda al trattamento.

A differenza del test genetico, non fornisce informazioni sul patrimonio genetico ereditario della persona, ma considera gruppi genici per comprendere come questi influenzino il comportamento della lesione.

solo per il “breast cancer”?

ALLEGATO GENETICA COLONNA "E": ANATOMIA PATOLOGICA

Patologie per le quali è indicata l'esecuzione di prestazioni di Genetica Molecolare su materiale biotipico, a seguito di indagini (istologiche e morfologiche) e di valutazioni specialistiche, su prescrizione specialistica

CODICE	PATOLOGIA	GENE DI RIFERIMENTO DA INDAGARE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	PRESTAZIONI DI RIFERIMENTO			
G001	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	EGFR, K-RAS; ALK/ROS1	Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato suscettibile di trattamento con inibitori di EGFR/ALK/ROS1	91.60.1	91.60.2		
G002	Carcinoma del colon retto	K-RAS, N-RAS, BRAF;	Carcinoma del colon-retto in pazienti con malattia metastatica suscettibile di trattamento con anticorpi monoclonali anti EGFR; Instabilità microsatellitare in pazienti clinicamente selezionati in II stadio e pazienti > 75 aa in III stadio	91.60.3	91.60.6	91.60.7	
G003	Melanoma maligno	BRAF	Melanoma metastatico suscettibile di trattamento con farmaci anti BRAF.	91.60.6			
G004	Tumori a origine delle cellule follicolari della Tiroide	BRAF, RAS	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.6			
G005	Tumori stromali gastrointestinali (GIST)	CKIT, PDGFRA	GIST - Tumori stromali gastrointestinali suscettibili di trattamento con inibitori di CKIT	91.60.8	91.60.9		
G006	Carcinoma mammario	HER2-neu	Carcinoma della mammella avanzato suscettibile di trattamento con farmaci anti-HER2	91.60.A			
G007	Carcinoma gastrico	HER2-neu	Carcinoma gastrico avanzato suscettibile di trattamento con farmaci anti-HER2	91.60.A			
G008	Tumori del sistema nervoso centrale (SNC)	MGMT; IDH1-2;1p/19q	Tumori del SNC	91.60.B	91.60.C	91.60.D	
G009	Carcinoma midollare della Tiroide	RET	Carcinoma midollare della tiroide	91.60.E			
G010	Neuroblastoma	N-MYC	Neuroblastoma	91.60.F			
G011	Tumori PNET, Condrosarcoma mixoide, DRCT, Istiocitoma fibroso angiomatoide	EWSR1	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.G			
G012	Liposarcoma mixoide/cellule rotonde	DDIT3	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.H			
G013	Rabdomiosarcoma alveolare	FOXO1	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.J			
G014	Liposarcoma, Osteosarcoma	MDM2	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.K			
G015	Sarcoma sinoviale	Traslocazione X:18	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.L			
G016	Sarcoma fibromixoide di basso grado	Traslocazione 7:16	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.M			
G017	Sarcoma alveolare parti molli Fibrosarcoma congenito,	Traslocazione der (17)t(X:17)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.N			
G018	Nefroma mesoblastico congenito, Carcinoma secretorio della mammella	Traslocazione t(12:15)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.P			

G019	Linfoma mantellare Linfoma marginale splenico Tumori plasmacellulari	Traslocazione (11;14)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.Q			
G020	Linfoma splenico Linfomi SNC a grandi cellule B	Traslocazione (8;14)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.R			
G021	Linfomi MALT extralinfonodali	Traslocazione t(11;18), t(1;14), t(3;14)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.S			
G022	Linfoma mantellare	Traslocazione t (2;12)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.T			
G023	Linfoma follicolare	Traslocazione t (14;18)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.U			
G024	Linfomi ALK Linfomi B a grandi cellule diffusi	Traslocazione (2;17)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.V			
G025	Linfoma di Burkitt Linfoma Diffuso a Grandi Cellule	Traslocazione (8;14), (2;8), (8;22), (8;9), (3;8)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.W			
G026	Linfomi anaplastici a grandi cellule	Traslocazione (2;5), (1;2)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.X			
G027	Linfomi		Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.Z			
G028	Linfomi		Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.61.1			
G029	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule		Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.61.2			



Lo studio genomico/genetico si inserisce nel percorso diagnostico dei tumori integrando l'esito istologico, con un rimborso esame-specifico da parte del SSN, che prevede dei LEA.

Test genetici/Test genomici

Perché li usiamo?



Scopo diagnostico

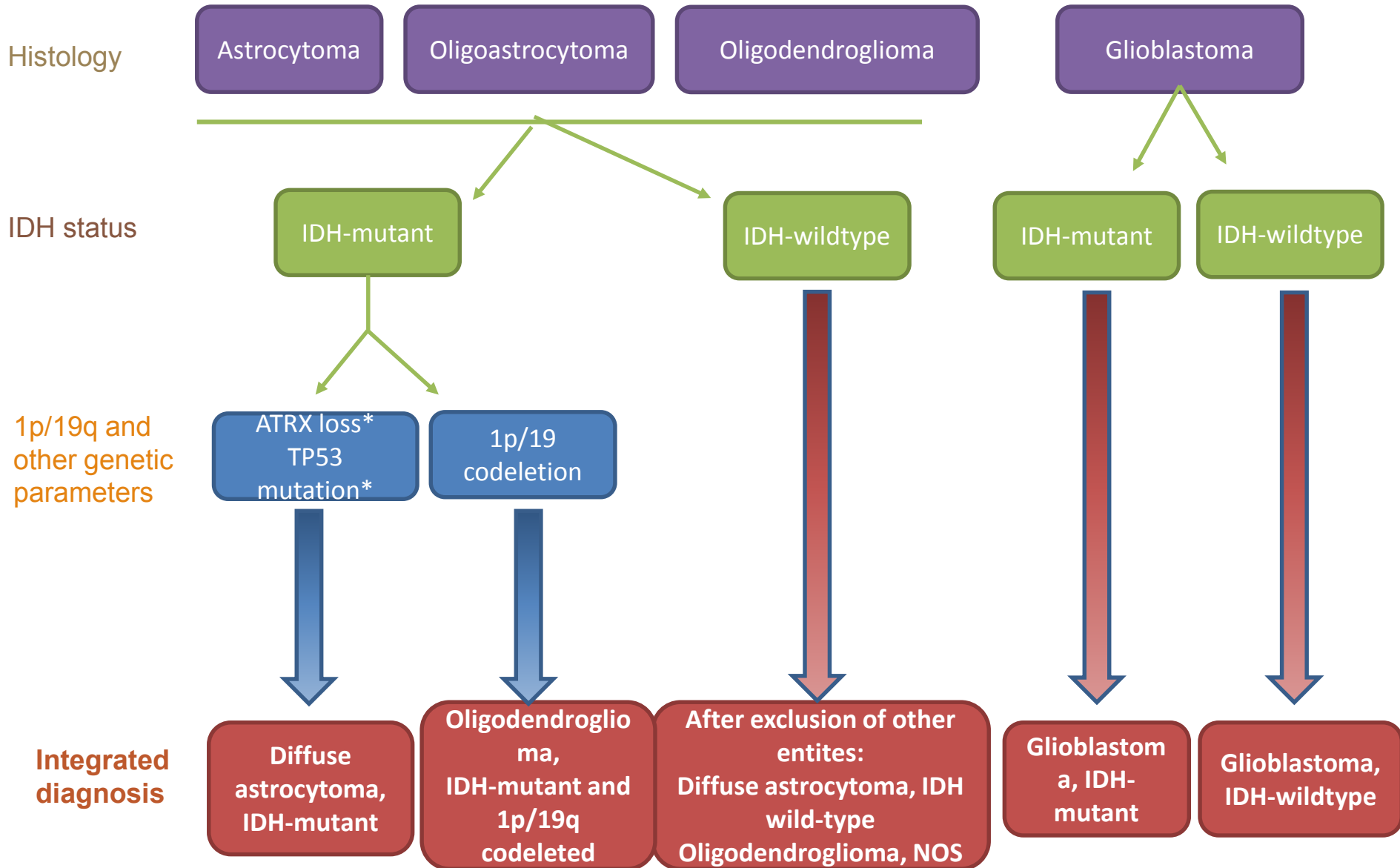
**(sarcomi, tiroide, melanoma, tumori cerebrali
linfomi, leucemie)**

Scopo prognostico

Scopo predittivo

Nel follow up oncologico

TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



* characteristic but not required for diagnosis (WHO 2016)

Test genetici/Test genomici

Perché li usiamo?

Scopo diagnostico

Scopo prognostico

Test genetici

*Test genomici: mammella, colon retto,
prostata, leucemie acute*

Stato mutazionale di singoli marcatori

Scopo predittivo

Nel follow up oncologico



Test genetici/Test genomici

Perché li usiamo?

Scopo diagnostico

Scopo prognostico



Scopo predittivo

Table 1 Genes routinely analysed for mutations in solid tumors in diagnostic molecular pathology (selection)

Tumor	Altered genes	Therapy (selection)
Lung adenocarcinoma	EGFR	Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
	ALK	Crizotinib, ceritinib
	ROS1	Crizotinib
	MET exon 14	Crizotinib
Gastrointestinal stroma tumor (GIST)	KIT	Imatinib, sunitinib
	PDGFRA	Imatinib, sunitinib
Colorectal carcinoma	KRAS, NRAS, BRAF, MSI ^a	Cetuximab, panitumumab, immune checkpoint inhibitor
Malignant melanoma	BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib
	KIT	Imatinib, sunitinib, dasatinib
Breast carcinoma	HER2	Trastuzumab, pertuzumab
Ovarian carcinoma; triple negative breast carcinoma	BRCA1/2	Olaparib
Medullary thyroid cancer	RET	Vandetanib

^aMicrosatellite instability

Test genetici/Test genomici

Perché li usiamo?

Scopo diagnostico

Scopo prognostico

Scopo predittivo

Nel follow up oncologico

Leucemie acute



Test genetici/test genomici

Come vengono effettuati?

Table 1. Commonly Used Molecular Diagnostic Techniques

Method	Advantages	Disadvantages
PCR	Minute amounts of template DNA needed, highly sensitive	Potential contamination, nonspecific amplification (rare)
RT-PCR	Minute amounts of template RNA needed, highly sensitive	RNA is highly degradable and coamplified, internal controls are critical to avoid false-negative samples
Fluorescence in situ hybridization	Localization of DNA/RNA in situ, relatively rapid, sensitive, automatable	Limited number of probes, interpretation can be difficult and time-consuming
DNA sequencing	Sanger sequencing, currently the gold standard for mutation detection, highly specific	Maximum accurate read length of 500–700 nucleotides, relatively low throughput, expensive, limited SNP detection if SNP <25% of sample DNA
Comparative genomic hybridization	Genome-wide screen, no need for cell culture	High cost, not suitable for balanced rearrangements and inversions
Nucleic acid microarrays	Genome-wide screen, no need for cell culture, analysis of expression of multiple genes simultaneously	Expensive, can miss intronic mutations and may give voluminous clouding data of uncertain significance
Cytogenetics ^a	Complete karyotype, defines tumor clones, can detect unexpected structural/numeric chromosome anomalies	Need live dividing cells, low resolution, mutations cannot be detected

BRCA1-2

Pazienti con tali mutazioni hanno un rischio cumulativo medio di sviluppare neoplasia

	MAMMELLA	OVAIO
BRCA1	57%	40%
BRCA2	49%	18%

JCO, 2007

L'utilizzo dello screening oncologico, associato a mastectomia profilattica e soprattutto della salpingo-ovariectomia impatta sulla sopravvivenza globale con un'oscillazione percentuale del 25% (dal 50 al 75% per mutazioni BRCA1)

JCO, 2010

Determinazione della mutazione germinale/somatica può essere ricercata oltre che su siero anche su **tessuto paraffinato** (carcinoma ovarico)

Mafficini et al, Oncotarget 2016

Test genomici.....Solo per il “breast cancer”?

No....

Polmone (EGFR, ALK, ROS, p53, P27, MET, BRAF, KRAS, PD-L1)

Colon-retto (KRAS, BRAF, MSH-1, P53)

Sistema nervoso centrale (IDH1, 1p19q, MGMT, TP53)

Sarcomi (cKit, PDGFRA)

Tiroidi (RET)

Melanomi (BRAF)

Colon retto

Prostata



Piattaforme molecolari che analizzano profili di espressione genico a scopo prognostico/predittivo disponibili in commercio per la stratificazione del rischio

PROSTATA

Test	Company	Tissue type	No. of genes or proteins	Main results	Utility assessment	Reference
Biomarkers of disease risk						
Mi-Prostate Score	University of Michigan, MLabs	Post-DRE urine	2	TMPRSS2:ERG plus PCA3 in combination with PCPT risk calculator improve the prediction of aggressive PCa (AUC = 0.81).	Initial biopsy	[22]
SelectMDx	MDxHealth	Post-DRE urine	2	Risk calculator including urinary HOXC6 and DLX1 mRNA levels is a good predictor (AUC = 0.90) for the detection of clinically significant PCa (GS \geq 7).	Initial biopsy	[24]
ExoDx	Exosome Diagnostics	Urine	3	Association of the exosome-gene expression with clinical parameters (PSA, age, race, or family history) can discriminate between insignificant and aggressive disease (AUC = 0.73).	Initial biopsy	[27]
PCA3	Hologic	Post-DRE urine	1	PCA3 score predicts biopsy outcome in combination with PSA, DRE, and other clinical parameters (AUC = 0.71–0.75).	Rebiopsy	[15]
ConfirmMDx	MDxHealth	Prostate biopsy	3	Methylation status of three genes (<i>GSTP1</i> , <i>APC</i> , and <i>RASSF</i>) is able to identify men at higher need of a repeat biopsy (NPV of 88–90%).	Rebiopsy	[29,30]
Risk stratification biomarkers						
Decipher	GenomeDX Biosciences	Radical prostatectomy	22	Decipher scores, in addition to clinical variables, predict 10-yr distant metastasis after surgery (AUC = 0.81). GC (alone or plus CAPRA score) has a higher ability to predict the occurrence of metastases (AUC = 0.83–85).	Adjuvant treatment after radical prostatectomy	[33,36]
Oncotype DX	Genomic Health Inc.	Prostate biopsy	17	GPS combined with clinical parameters (age, PSA, clinical stage, and biopsy GS) or with the CAPRA score is a predictor of high-grade (primary GS of 4 or any pattern of 5) or high-stage disease (pT3 or higher), and BCR.	Active surveillance or active treatment	[43,44]
Prolaris	Myriad Genetics	Prostate biopsy	31	CCP score is an independent predictor of PCa death, BCR, and metastasis after radical prostatectomy and radiation therapy.	Active surveillance or active treatment	[47–50]

Previsione del rischio di morte in pazienti definiti a basso/intermedio rischio, indirizzando verso una sorveglianza attiva o un atteggiamento terapeutico più radicale

Test genomici.....Solo per il “breast cancer”?

No....

COLON-RETTO

Oncotype DX® colon cancer assay

Pannello di 12 geni, in commercio dal 2010

Scopo: stratificare i pazienti con alto rischio di recidiva (implicazioni terapeutiche nell'utilizzo della chemioterapia in pazienti in stadio II o in regimi chemioterapici specifici in pazienti in stadio III)

BMC Cancer 2010;10:691

PLoS Curr 2010:2..

ma i test genomici nel breast cancer sono stati inseriti nel nuovo TNM (AJCC 2017/18)

TNM (AJCC 2017/18)
ANATOMIC STAGE

	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T0/T1	N1mic	M0
IIA	T0-T1 T2	N1 N0	M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0,T1, T2 T3	N2 N1,N2	M0 M0
IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	qualsiasi	N3	M0

The anatomic stage group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available.

TNM (AJCC 2017/18) **PROGNOSTIC STAGE**

CARATTERISTICHE IMPRESCINDIBILI
T, N, M, G, ER, PR, HER2

T1/2 N0 M0 ER+HER2-: Oncotype dx

Oncotype dx® RS < 11 : sempre 1A

Oncotype dx RS > 11: controllare T /G /PR

T1 (N0 M0)	G1-G2 PR+	IA
	G1-G2 PR-	IB
	G3 PR+	IB
	G3 PR-	IIA

T2 (N0 M0)	G1-G2 PR+	IB
	G1 PR-	IIA
	G2 PR-	IIB
	G3 PR+	IIA
	G3 PR-	IIIA

<https://cancerstaging.org/8thEdImplementation/Pages/default.aspx>

<https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/8EUpdates.aspx#>

January 1, 2018 is the new implementation date of the AJCC 8th Edition for cancer data collection

Clinicians will continue to use the latest information for patient care, including scientific content of the 8th Edition Manual. **All newly diagnosed cases through December 31st, 2017 should be staged with the 7th edition. The time extension will allow all partners to develop and update protocols and guidelines** and for software vendors to develop, test, and deploy their products in time for the data collection and implementation of the 8th edition in 2018.

To make this list more useful, we have divided the updates and errata into four levels of significance:

1. **Critical Changes**. Change is critical for accurate staging. Includes changes to TNM categories, criteria, or prognostic stage groups.
2. **Histology/Topography**. Corrections and additions made to histology or topography codes.
3. **Clarification**. Clarification of concepts in text or definitions that does not affect staging.
4. **Omission**. Error of omission that does not affect staging.

TEST MOLECOLARI PROPOSTI: AJCC (2017/18)

CHANGE	DETAILS OF CHANGE	LEVEL OF EVIDENCE
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—21-gene recurrence score (Oncotype Dx)	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 21-gene (Oncotype Dx) recurrence score less than 11, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0, and the tumor is staged using the AJCC prognostic stage group table as stage I.	I
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—Mammaprint	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Mammaprint low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—EndoPredict	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 12-gene (EndoPredict) low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—PAM50 (Prosigna)	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a PAM50 risk-of-recurrence score in the low range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—Breast Cancer Index	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Breast Cancer Index in the low-risk range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II

STUDI DI VALIDAZIONE DELL'ONCOYPE DX®

Table 1. Key Studies of Clinical Evidence to the Oncotype DX [3, 5-13]

Study	Prospective trial	Reported by	N	Patient population	Treatment	End point	Result
NSABP B-14 [3]	Yes	Paik et al	668	HR ⁺ , node-negative	TAM	10-year distant recurrence/ secondary end point: RS and risk of distant recurrence	The rates of 10-year distant recurrence were 6.8%, 14.3% and 30.5% in low-risk, intermediate-risk and high-risk group.
WGS Plan B [10]	Yes	Gluz et al	3,198	HR ⁺ , 41.1% node-positive	Endocrine therapy and chemotherapy, endocrine alone if RS ≤ 11	DFS	The 3-year DFS is quite low in patients omitted with chemotherapy with RS ≤ 11.
PACS 01 trial [9]	Yes	Penault-Llorca et al	530	HR ⁺ , node-positive	FEC for six cycles or FEC for three cycles followed by docetaxel for three cycles	DRFI/second end point: DFS and OS	The 5-year DRFI of low risk of RS is 93.7% versus 87.3% and 69.3% in intermediate or high RS (P < 0.001). The 21-gene RS maintains significant prognostic impact in HR ⁺ , node-positive pts who have received FEC or FEC-D adjuvant chemotherapy.
TAILORx [6]	Yes	Sparano et al	1,626	HR ⁺ , HER2 ⁻ , node-negative, cT1 cT2 or cT1b with high tumor grade	Endocrine therapy (TAM or anastrozole)	DFS/secondary end point: DDFS, OS	Among patients with tumors that had a favorable gene-expression panel had very low rates of recurrence at 5 years with endocrine therapy alone.
NSABP B-20 [5]	Yes	Paik et al	651	ER ⁺ , node-negative	TAM or TAM plus chemotherapy	DFS	Patients with high-RS tumors had a large benefit from chemotherapy, 10-year distant recurrence rate decreased by 27.6%. Patients with low-RS tumors derived minimal benefit from chemotherapy.
SWOG-8814 [7]	Retrospective analysis for RS	Albain et al	367	HR ⁺ , node-positive	TAM or CAF followed by TAM	DFS/OS	There was no benefit of CAF in patients with a low recurrence score (score < 18; P = 0.97), but an improvement in disease-free survival for those with a high recurrence score (score ≥ 31; P = 0.033), after adjustment for number of positive nodes.
ECOG E2197 [12]	Yes	Esteva et al	465	HR ⁺ , 0 - 3 node-positive	AC for four cycles or TA for cycles	Recurrence free interval (RFI)	RS was a highly significant predictor of recurrence. The 5-year recurrence rate was less than 5% or for the estimated 46% of patients who have a low RS (< 18).
TranATAC [13]	Yes	Dowsett et al	1,071	HR ⁺ , postmenopausal women	Endocrine therapy: tamoxifen, anastrozole or combination	Distant recurrence free survival/OS	The 9-year DR rates in low, intermediate, and high RS groups were 4%, 12%, and 25% in N0 patients; 17%, 28%, and 49%, in N+ patients. The prognostic value of RS was similar in anastrozole- and tamoxifen-treated patients.
NSABP B-28 [8]	Yes	Solin et al	1,065	ER ⁺ , operable breast cancer node-positive	AC × 4 or AC × 4 followed by paclitaxel × 4 endocrine therapy	LRR as first event, DFS, OS	The 10-year LRR for low, intermediate, high RS is 3.3%, 7.2% and 12.2%. RS statistically significantly predict risk of LRR in node-positive, ER-positive breast cancer patients after chemotherapy and endocrine therapy.
RxPONDER [11]	Yes	Ramsey et al	Ongoing	HR ⁺ , HER2 ⁻ , 1 - 3 lymph nodes and RS ≤ 25	Endocrine therapy alone versus chemotherapy followed by endocrine therapy	DFS and cutoff point for RS value, secondary endpoint: DDFS, local disease-free interval, OS	Ongoing, intend to report in 2022.

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI TEST GENOMICI PROPOSTI DALL'AJCC 2017/18

NON SONO RIMBORSATI DAL SSN ITALIANO

TEST	NUMERO DI GENI	MATERIALE RICHIESTO	TECNOLOGIA UTILIZZATA	RISULTATO
Oncotype DX ® (recurrence score)	21	FFPE	RT-PCR	3 categorie: low risk intermediate high risk
MammaPrint/ Amsterdam Signature	70	Fresh or FFPE	microarray	2 categorie: low risk e high risk
EndoPredict ®	11	FFPE	RT-PCR	2 categorie: low risk e high risk
Prosigna (PAM50)®	50	FFPE	RT-PCR	3 categorie: low risk, intermediate e high risk
Breast Cancer Index ® (BCI)	11	FFPE	RT-PCR	2 categorie: low risk e high risk

TIPI DI GENI VALUTATI DAI TEST GENOMICI PROPOSTI DALL'AJCC 2017/18

TEST	NUMERO DI GENI
Oncotype DX (recurrence score)	21
MammaPrint/ Amsterdam Signature	70
EndoPredict°	11
Prosigna (PAM50)°	50
Breast Cancer Index (BCI)	11

1. PROLIFERAZIONE
2. PATHWAY DEL RECETTORE ESTROGENICO
3. APOPTOSI
4. INVASIONE
5. ADESIONE CELLULA-CELLULA

°Test molecolari che includono **diametro tumorale** ed il **numero dei linfonodi** nel calcolo del rischio

CARATTERISTICHE **SALIENTI** UTILI PER OPERARE UNA SCELTA
FRA I TEST GENOMICI PROPOSTI DALL'AJCC 2017/18

STUDI DI VALIDAZIONE

STUDI PROSPETTICI RANDOMIZZATI
(marcatori predittivi):
Oncotype dx, MammaPrint

TIPO DI RISULTATO

DUE CATEGORIE DI RISCHIO
MammaPrint, Endopredict, BCI
TRE CATEGORIE DI RISCHIO:
Oncotype dx, Prosigna-PAM50

FATTIBILITA'(possiamo farli nei
nostri laboratori di anatomia
patologica)

Endopredict
Prosigna-PAM50

1) RISULTATI A CONFRONTO

EJSO 43 (2017) 909–920

Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information?

C. Markopoulos ^{a,*}, C. van de Velde ^b, D. Zarca ^c, V. Ozmen ^d,
R. Masetti ^e

[J Natl Cancer Inst.](#) 2016 Jul 10;108(11).

Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy.

[Buus R](#)¹, [Sestak I](#)¹, [Kronenwett R](#)¹, [Denkert C](#)¹, [Dubsky P](#)¹, [Krappmann K](#)¹, [Scheer M](#)¹,
[Petry C](#)¹, [Cuzick J](#)¹, [Dowsett M](#)¹.

[PLoS One.](#) 2017 Sep 8;12(9)

Comparison of risk classification between EndoPredict and MammaPrint in ER-positive/HER2-negative primary invasive breast cancer.

[Peláez-García A](#)^{1,2,3}, [Yébenes L](#)^{1,2}, [Berjón A](#)^{1,2}, [Angulo A](#)⁴, [Zamora P](#)^{5,6,7}, [Sánchez-Méndez JI](#)^{2,6,8}, [Espinosa E](#)^{5,6,7,9}, [Redondo A](#)^{5,6,7}, [Heredia-Soto V](#)^{2,3,9}, [Mendiola M](#)^{1,2,3},
[Feliú J](#)^{5,6,7,9}, [Hardisson D](#)^{1,2,3,6}

2) ETEROGENEITA' TUMORALE

Clin Cancer Res; 22(21) November 1, 2016

Intratumor Heterogeneity Affects Gene Expression Profile Test
Prognostic Risk Stratification in Early Breast Cancer

71 TUMORI ER-positivo/ HER2negativo/ N0 testati in precedenza con
Oncotype Dx



181 BIOPSIE DA ZONE ETEROGENEE (Ki67, PGR) DEI DIVERSI TUMORI

Oncotype Dx, MammaPrint, PAM50, EndoPredict e Breast Cancer Index



In 18/71 (25%) pazienti i risultati sono stati divergenti,
implicando un cambiamento nello score prognostico

Attenzione alla scelta del blocchetto e dell'area da esaminare!

I DUBBI SUI TEST GENOMICI PROPOSTI DALL'AJCC 2017/18

3) ESISTONO LIMITI NEL DATO ANATOMOPATOLOGICO (RIPRODUCIBILITA'/METODICHE) MA QUESTE SI RILEVANO SOPRATTUTTO IN ALCUNE CATEGORIE DI PAZIENTI



PAZIENTI CON TUMORI DELLA MAMMELLA A RISCHIO INTERMEDIO SECONDO GLI ONCOLOGI (STADIO I-II, GRADO 2, ER+/HER2-, KI67 15-30)

67 PAZIENTI ER+/HER2- <3cm, ki67:15-30%

IMPATTO SULLA DECISIONE TERAPEUTICA

ENDOPREDICT		LOW RISK (29)	HIGH RISK (38)
pT	1 b,c	25	31
	2	4	7
G	1	1	1
	2	26	
	3	2	
N	0		
	1		
ER	+		0
	-		
PgR	> 10	25	32
	< 10	4	6
Ki67	< 10	1	1
	10-20	13	12
	> 20	15	25

**OCCORRE ALL'ONCOLOGO UNO
STRUMENTO PROGNOSTICO IN PIU' IN
NELLE CATEGORIE DI PAZIENTI
"BORDER LINE"**

Cosa avrebbero fatto gli oncologi senza avere il dato del test molecolare (67) anat.

Cosa avrebbero fatto gli oncologi con il dato del test molecolare oltre ai classici fattori morfologici ed immunofenotipici?

Osservazioni di 17 oncologi

55% solo OT

45% OT+CT

***K* concordanza: 60%**

(Z = 24,32).

Esperienza torinese con Endopredict

**67 PAZIENTI ER+/HER2-
<3cm, ki67:15-30%**

Esperienza torinese con Prosigna PAM50

**45 PAZIENTI ER+/HER2-
<3cm, ki67:15-30%**

		LOW RISK (29)	HIGH RISK (38)
pT	1 b,c	25	31
	2	4	7
G	1	1	1
	2	26	
	3	2	
N	0		
ER			
PgR			
	< 10	4	6
Ki67	< 10	1	1
	10-20	13	12
	> 20	15	25

OCCORRE CONSAPEVOLEZZA CHE IL DATO MOLECOLARE GENOMICO NON SEMPRE CORRISPONDE AL DATO MORFOLOGICO ED IMMUNOISTOCHIMICO

		LOW	HIGH		
pT	1 b,c		1		
	2		9		
G	1		8		
	2		0		
	3		8		
N	0		3		
			15		
ER		4	5		
		≤6	15	5	4
PgR		7-13	2	2	9
		≥14	1	2	5

1 CASO HER2-enriched
2 CASI Basal-like subtype



I DUBBI SUI TEST GENOMICI PROPOSTI DALL'AJCC 2017/18

4) COSTI

Population-Based Study to Determine the Health System Costs of Using the 21-Gene Assay

Nicole Mittmann, Craig C. Earle, Stephanie Y. Cheng, Jim A. Julian, Farah Rahman, Soo Jin Seung, and Mark N. Levine

Conclusion

The use of real-world administrative data showed that, despite lower rates of chemotherapy use, the 21-gene assay test results in an overall incremental cost to the health care system in the short-term under most assumptions.

J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology

Linee Guida Aiom 2017

Tumore della Mammella, Appendice 1,2

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' HA PRODOTTO UN DOCUMENTO NEL 2017 SUI TEST MOLECOLARI NELLA DIAGNOSTICA MAMMARIA ATTUALMENTE IN FASE DI VALUTAZIONE DA PARTE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

- I test molecolari **dovrebbero** essere applicati alla diagnostica del tumore mammario per meglio definire quali pazienti non sono candidabili alla chemioterapia, in linea con le raccomandazioni internazionali (NCCN, ASCO, St Gallen, ESMO).
- Le Società Scientifiche devono definire quale in quale gruppo di pazienti è utile l'esecuzione del test molecolare, mediante documenti condivisi e prevedendo uno specifico consenso informato.
- I costi del test devono prevedere anche adeguati controlli di qualità

CONCLUSIONI

1. I TEST GENETICI/GENOMICI RAPPRESENTERANNO SEMPRE DI PIU' UNA CODIZIONE NECESSARIA PER LA CURA DELLE PATOLOGIE

2. OCCORRE CHE IL PATOLOGO CONOSCANO IN MODO APPROFONDITO I TEST MOLECOLARI GENETICI/GENOMICI PROPOSTI, LE LORO INDICAZIONI ED I LORO LIMITI, PROPONENDOLI COME AFFIANCAMENTO ALLE METODICHE TRADIZIONALI E LAVORANDO INSIEME ALLE SOCIETA' SCIENTIFICHE PER IL LORO RICONOSCIMENTO ISTITUZIONALE.

3. OCCORRE CONSAPEVOLEZZA NELL'INTERPRETAZIONE DEL DATO MOLECOLARE, CON ESTREMA CAUTELA NELLA SUA TRASLAZIONE AL RISULTATO MORFOLOGICO ED IMMUNOISTOCHEMICO CLASSICO, IN ATTESA DI STUDI SCIENTIFICI CHE RISPONDANO AI DUBBI DELLA COMUNITA' CLINICA.

**GRAZIE A TUTTI PER
L'ATTENZIONE!**