



PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA
PREVENZIONE SERENA – WORKSHOP 2017

I fattori prognostici nei casi SD

Isabella Castellano

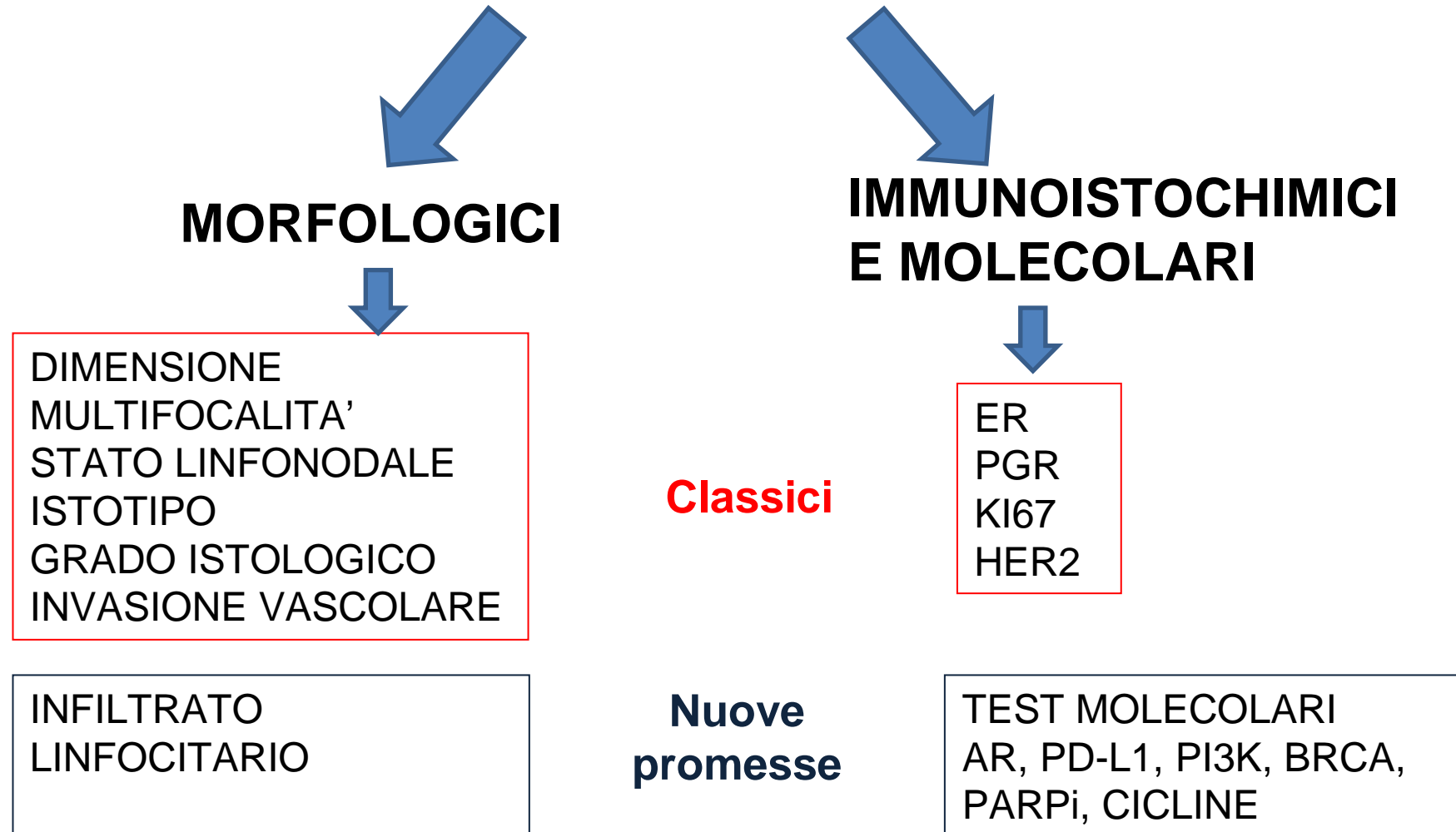
Dipartimento di Scienze Mediche

Università di Torino

Anatomia Patologica

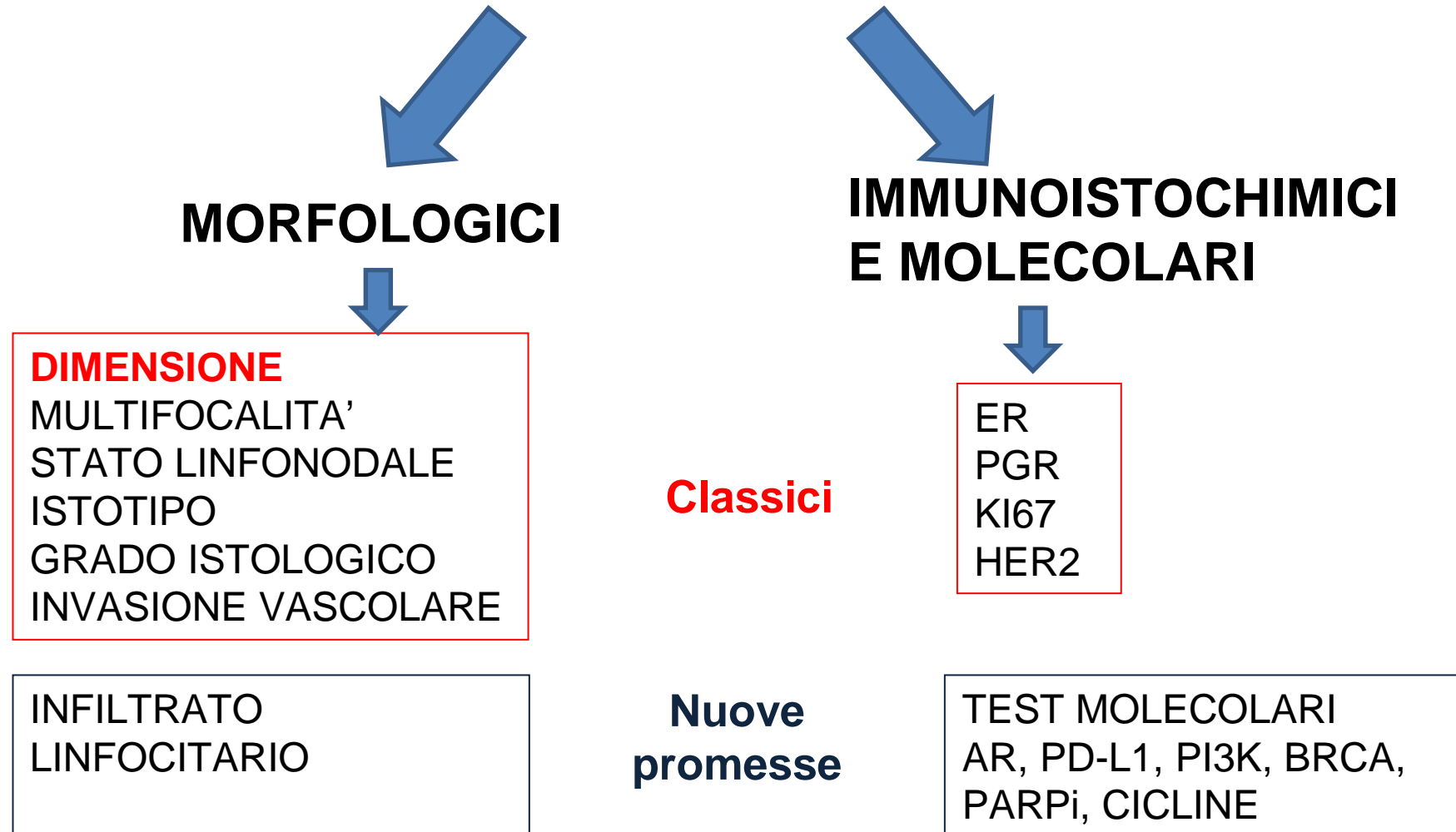
Città della Salute e della Scienza, Torino

FATTORI PROGNOSTICI



... e LO SCREENING??

FATTORI PROGNOSTICI



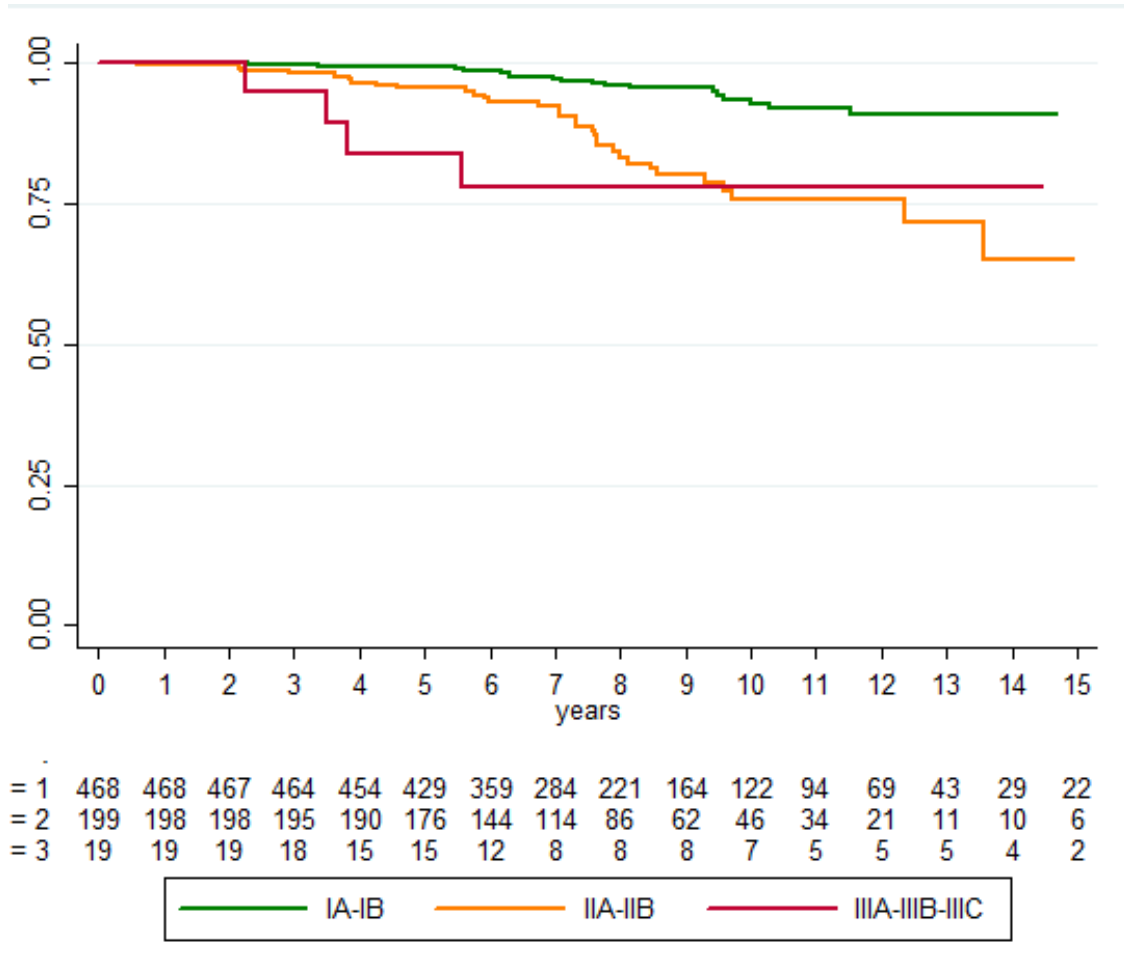
... e LO SCREENING??

TUMORE DI PICCOLE DIMENSIONI

DEFINIZIONE: TNM: tumori inferiori o uguali a 2 cm (pT1/Stadio I)

Città della Salute e della Scienza, 686 casi operati dal 1997 al 2012

Il diametro continua a ad essere il più importante fattore prognostico



TUMORI PICCOLI....MA SONO TUTTI UGUALI?

FATTORI PROGNOSTICI

MORFOLOGICI

DIMENSIONE
STATO LINFONODALE
ISTOTIPO
GRADO ISTOLOGICO
MULTIFOCALITA'
INVASIONE VASCOLARE

INFILTRATO
LINFOCITARIO

IMMUNOISTOCHIMICI E MOLECOLARI

Classici

ER
PGR
KI67
HER2

Nuove
promesse

TEST MOLECOLARI
AR
CICLINE

STATO LINFONODALE

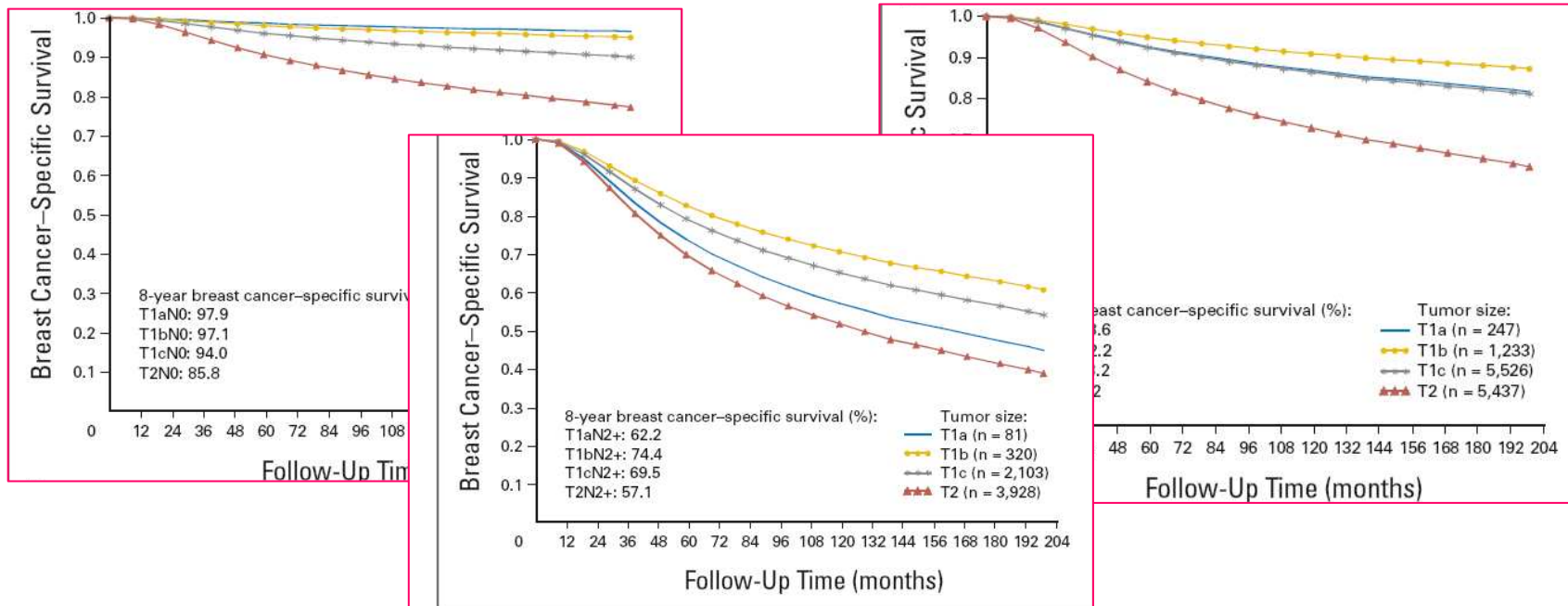
JCO, 2011

Effect of Very Small Tumor Size on Cancer-Specific Mortality in Node-Positive Breast Cancer

Jennifer Y. Wo, Kun Chen, Bridget A. Neville, Nancy U. Lin, and Rinaa S. Punglia

Conclusion

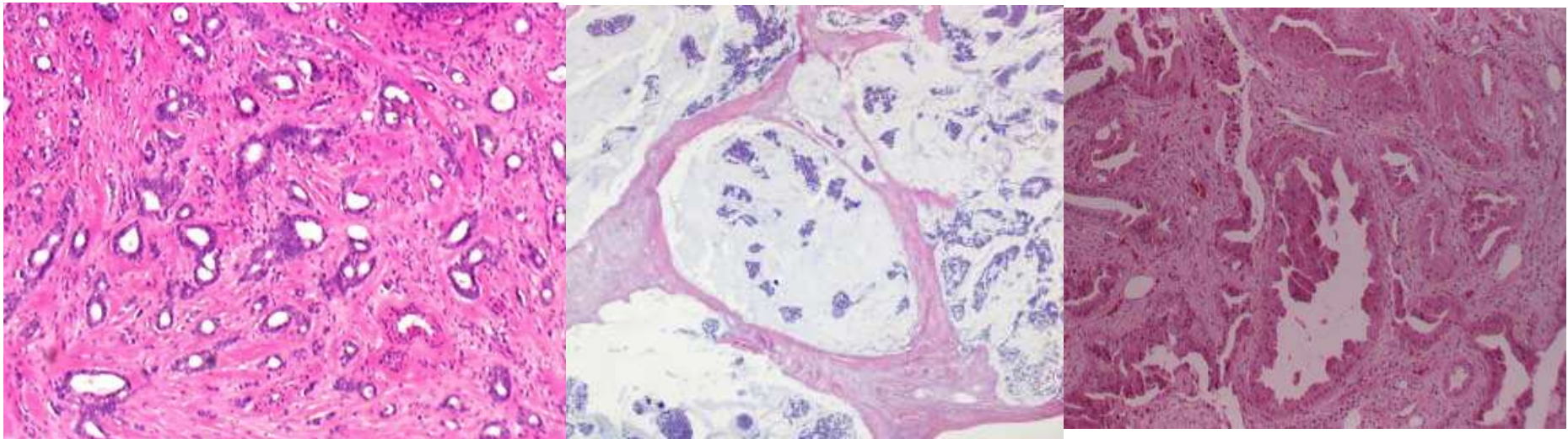
Very small tumors with four positive LNs may predict for higher BCSM compared with larger tumors. In extensive node-positive disease, very small tumor size may be a surrogate for biologically aggressive disease.



ISTOTIPO

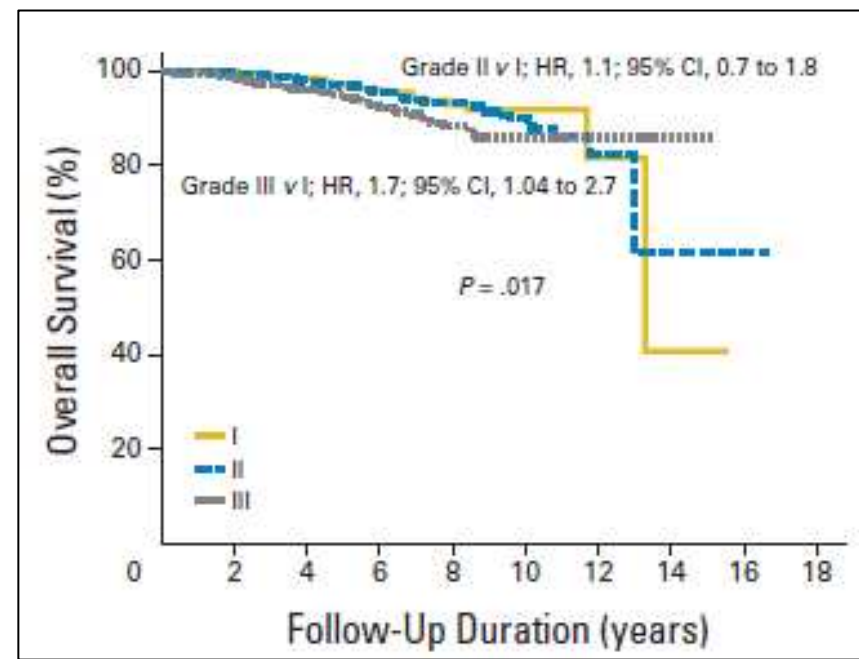
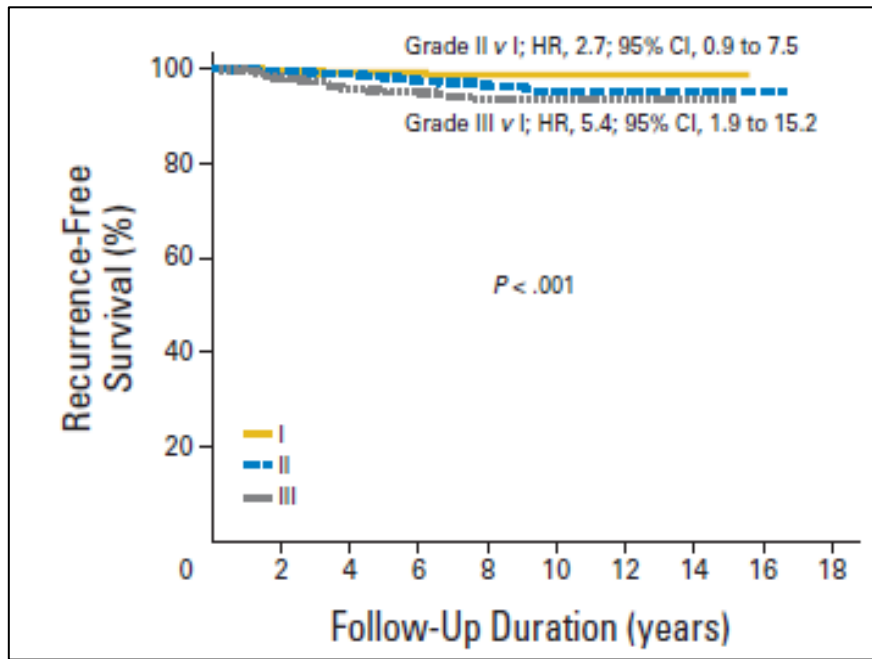
I TUMORI AD ISTOTIPO SPECIALE
TUBULARI, MUCINOSI, CRIBRIFORMI E PAPILLARI
SE <1cm e SENZA INTERESSAMENTO LINFONODALE:
POSSIBILE ASTENERSI DAL TRATTAMENTO

LINEE GUIDA Aiom, 2017



GRADO ISTOLOGICO

TUMORI IN STADIO I



J Clin Oncol 33:1119-1127. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

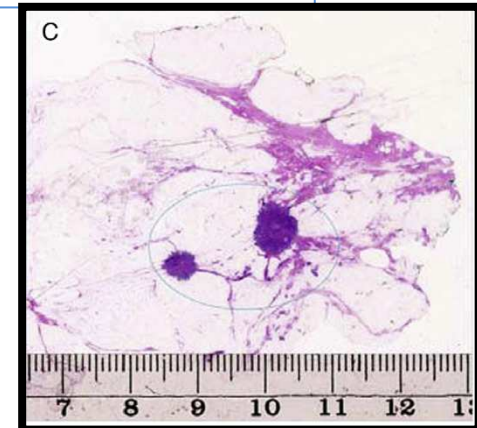
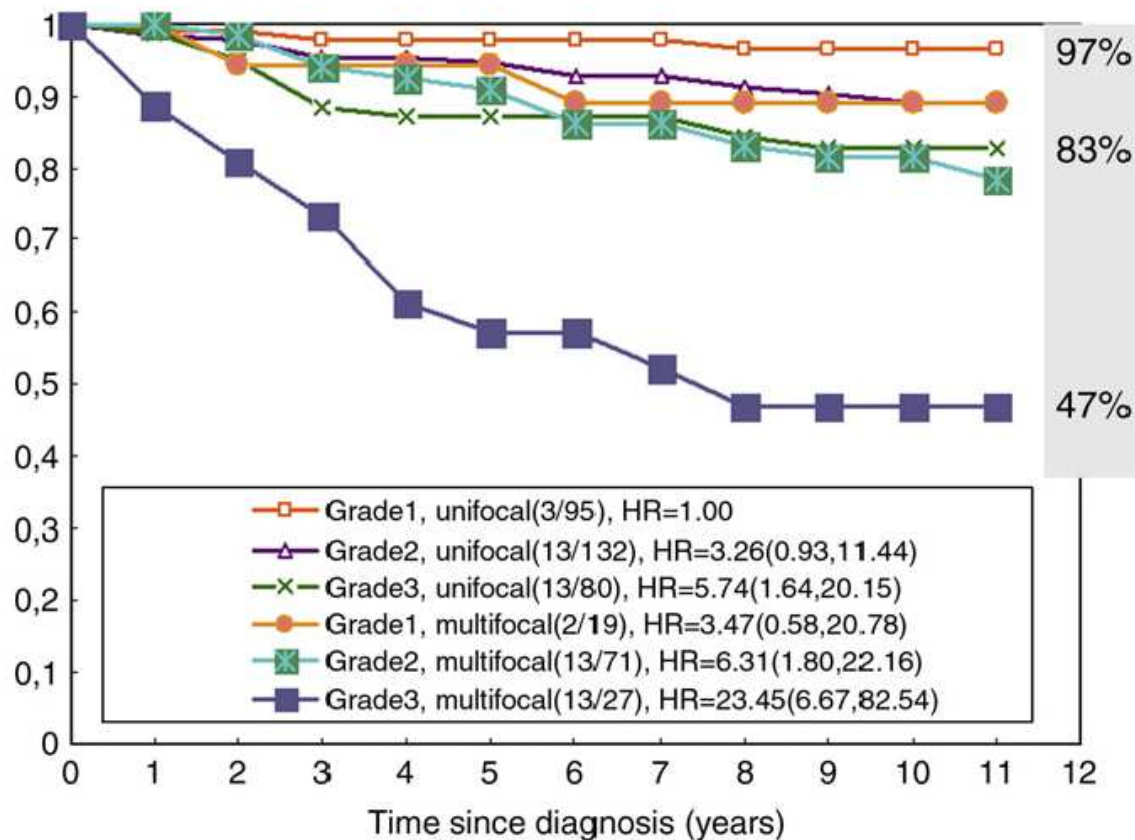
IL GRADO ISTOLOGICO E' UN FATTORE PROGNOSTICO ANCHE IN STADIO I

MULTIFOCALITA': utilizzo delle macrosezioni

The role of radiological–pathological correlation in diagnosing early breast cancer: the pathologist's perspective

Virchow, 2011

Tibor Tot • László Tabár



SONO TUTTI UGUALI?

FATTORI PROGNOSTICI

MORFOLOGICI

DIMENSIONE
MULTIFOCALITA'
STATO LINFONODALE
ISTOTIPO
GRADO ISTOLOGICO
INVASIONE VASCOLARE

INFILTRATO
LINFOCITARIO

IMMUNOISTOCHIMICI
E MOLECOLARI

Classici

ER
PGR
KI67
HER2

Nuove
promesse

TEST MOLECOLARI
AR
CICLINE

NELLA DETERMINAZIONE DEI FATTORI PROGNOSTICI IL PATOLOGO DOVREBBE ESSERE:

SICURO DI QUELLO CHE VEDE



ATTENZIONE ALLA PRE-ANALITICA

standardizzazione

temperatura (ischemia calda, ischemia fredda)/fissazione/tempo



SICURO DI QUELLO CHE INTERPRETA



ATTENZIONE ALL' ANALITICA



CONTROLLI DI QUALITA'

RIPRODUCIBILITA' DIAGNOSTICA
ANALISI DI CONCORDANZA



.....**SICURO DI QUELLO CHE INTERPRETA!!!**

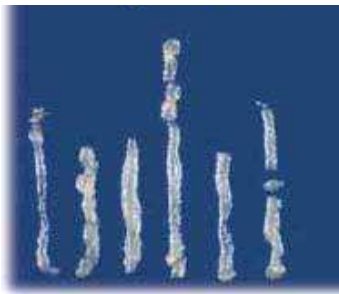
E LE AGOBIOPSIE?

HETEROGENEITY IN BREAST CANCERS

Histotype

Immunophenotype

Gene expression profile

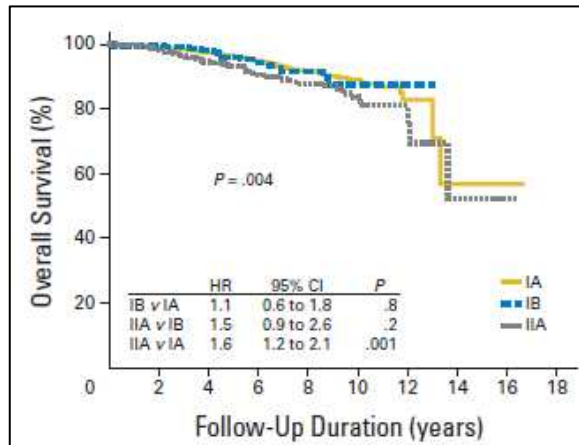
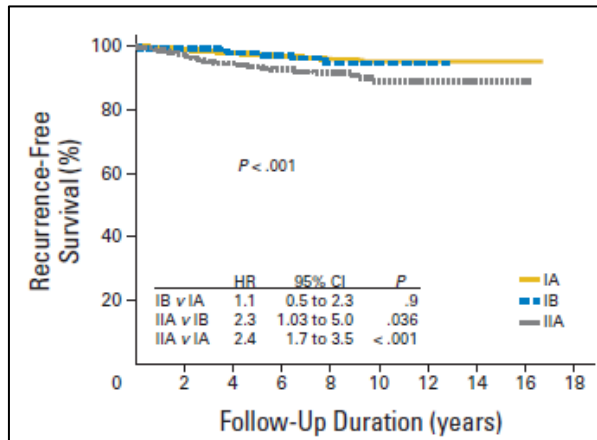


**MULTIPLE CORE BIOPSIES
FROM DIFFERENT AREAS OF
PRIMARY TUMOR**

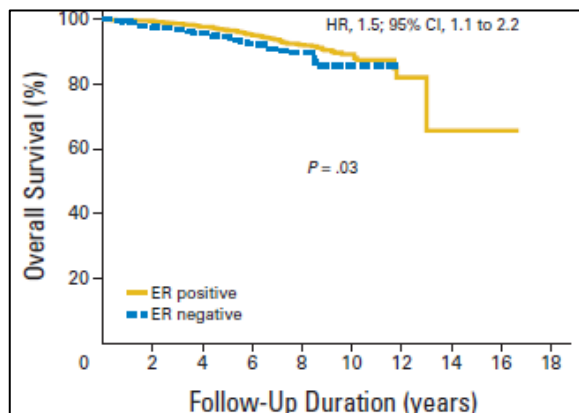
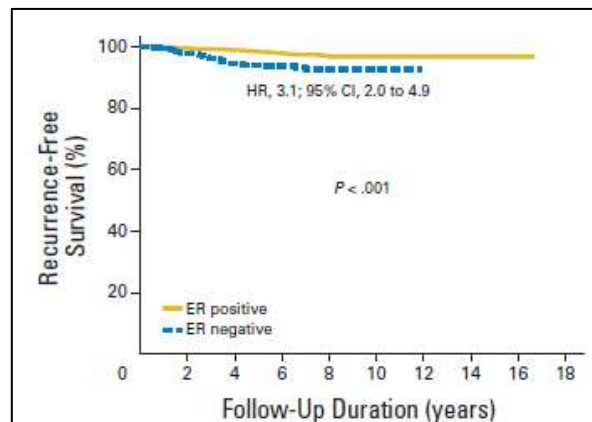
Linee guida MINISTERIALI

Per le agobiopsie sono importanti la **numerosità e le dimensioni** dei prelievi: possono condizionare la rappresentatività della lesione e, quindi, la valenza diagnostica dell'esame istopatologico su esse effettuato.





1A
1B
2A



ER+
ER-

STADIO I

Conclusion

Among patients with T1 breast cancer, individuals with micrometastases and those with negative nodes have similar survival outcomes. ER status and grade are better discriminants of survival than the presence of small-volume nodal metastases. In preparing the next edition of the AJCC staging system, consideration should be given to eliminating the stage IB designation and incorporating biologic factors.

LA PROPOSTA DEL NUOVO TNM (AJCC 2018)

TNM (AJCC 2018) 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 2018) 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**

FATTORI PROGNOSTICI



MORFOLOGICI



DIMENSIONE
MULTIFOCALITA'
STATO LINFONODALE
ISTOTIPO
GRADO ISTOLOGICO
INVASIONE VASCOLARE

INFILTRATO
LINFOCITARIO



IMMUNOISTOCHEMICI E MOLECOLARI



ER
PGR
KI67
HER2

Classici

**Nuove
promesse**

TEST MOLECOLARI
AR, PD-L1, PI3K, BRCA,
PARPi, CICLINE

LA NUOVA PROPOSTA DEL TNM

CONOSCERE I TEST MOLECOLARI PROPOSTI (CARATTERISTICHE, TIPO DI DATO FORNITO, FATTIBILITA')

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 N0M0, 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 N0M0.	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 N0M0.	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 N0M0.	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 N0M0.	II

COSA DEVE SAPERE IL PATOLOGO? CARATTERISTICHE PRINCIPALI

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)	7	FFPE	RT-PCR	2 categorie: low risk e high risk

**Test molecolari decentralizzati
(possiamo farli nei nostri laboratori
di anatomia patologica)**



Endopredict
Prosigna (PAM50)

I DUBBI SUI TEST MOLECOLARI

IL NUOVO TNM (AJCC) INSERISCE IL LORO UTILIZZO NELLA STADIAZIONE,
LE LINEE GUIDA AIOM 2017 SUGGERISCONO IL LORO UTILIZZO MA....
NON ESISTE UN RIMBORSO IN ITALIA!

SONO STATI VALIDATI PER RIDURRE L'UTILIZZO DELLA CHEMIOTERAPIA MA NON ABBIAMO ANCORA DATI DI VALIDAZIONE SUL LORO VALORE PREDITTIVO

ALCUNI LAVORI MOSTRANO DATI CONTRASTANTI FRA LORO:
UNA STESSA PAZIENTE POTREBBE ESSERE CLASSIFICATA A BASSO RISCHIO PER UN TEST ED AD ALTO RISCHIO PER UN ALTRO

OCCORRE IDENTIFICARE QUALI SIANO LE PAZIENTI DAVVERO CANDIDABILI AL TEST: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

FATTORI PROGNOSTICI



MORFOLOGICI



DIMENSIONE
MULTIFOCALITA'
STATO LINFONODALE
ISTOTIPO
GRADO ISTOLOGICO
INVASIONE VASCOLARE

**INFILTRATO
LINFOCITARIO**



IMMUNOISTOCHEMICI E MOLECOLARI



ER
PGR
KI67
HER2

Classici

**Nuove
promesse**

TEST MOLECOLARI
AR, PD-L1, PI3K, BRCA,
PARPi, CICLINE

INFILTRATO LINFOCITARIO

TIL intratumorali: RUOLO PROGNOSTICO/PREDITTIVO NEI TRIPLI NEGATIVI E NEI TUMORI HER2+

J Clin Oncol 2010; 28: 105–113.

J Clin Oncol 2013; 31: 860–867.

Ann Oncol 2014; 25(8): 1544–1550.

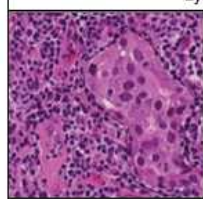
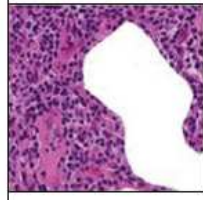

J Clin Oncol 2014 Jul 28

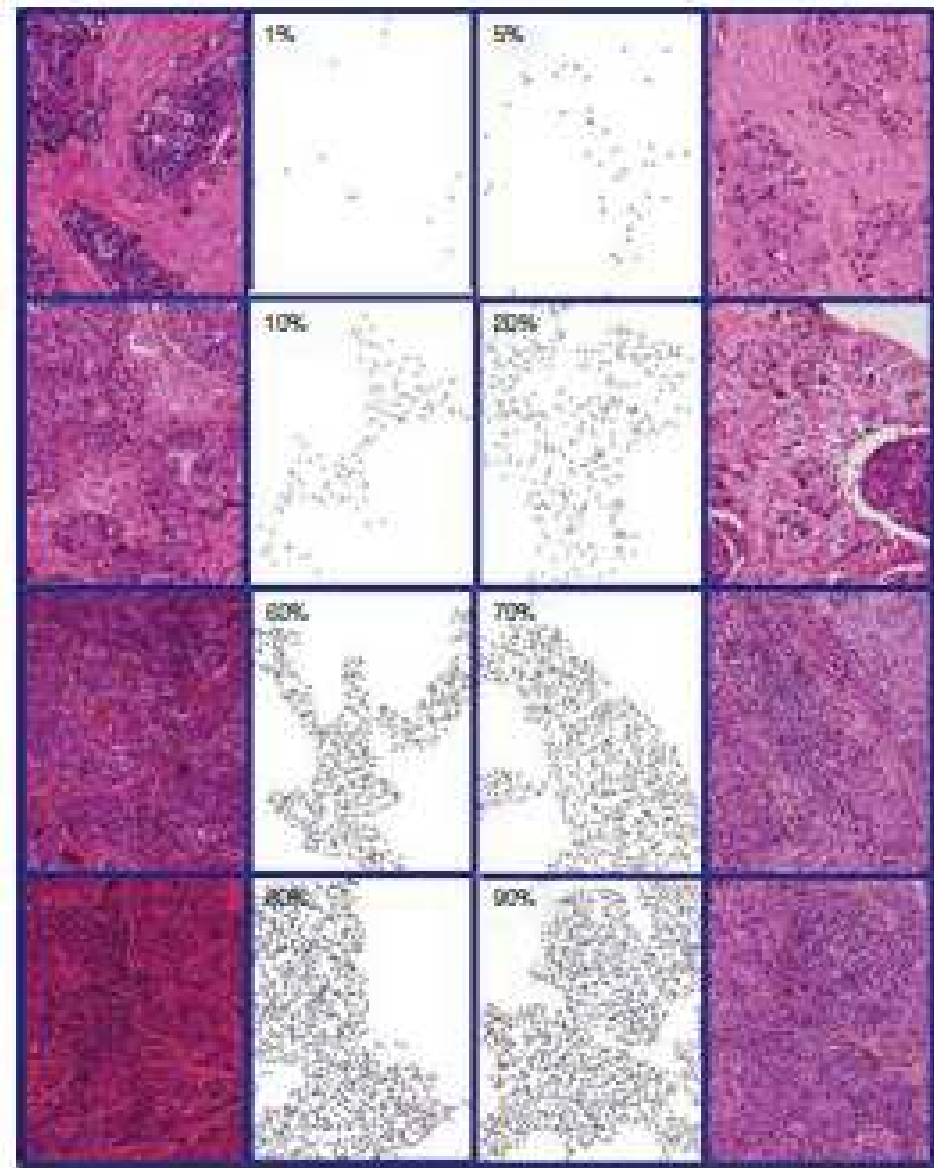
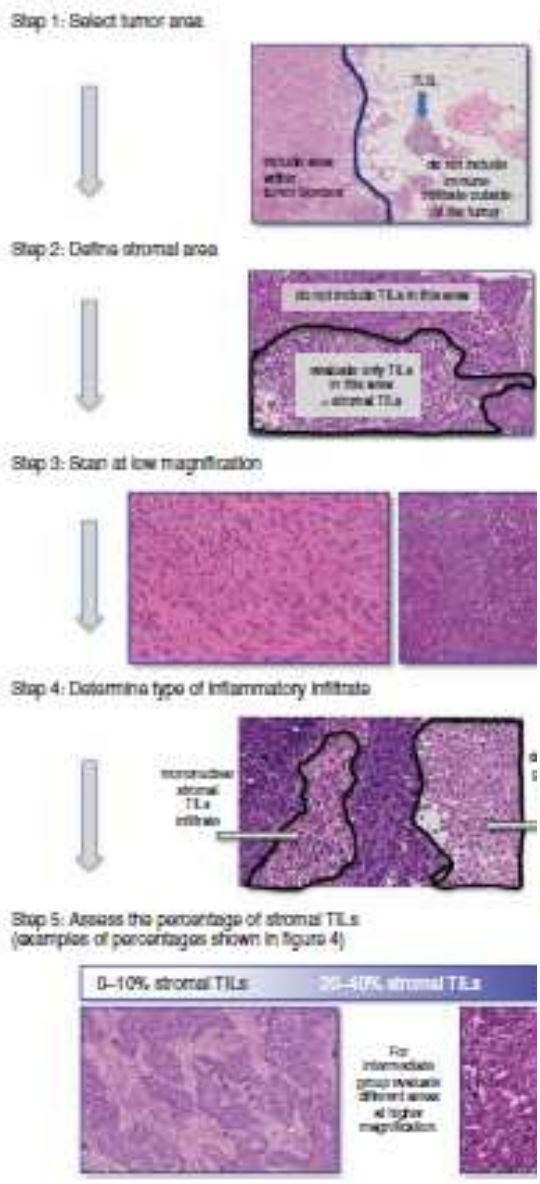


TIL rich and TIL poor breast cancers:
tumori diversi biologicamente?

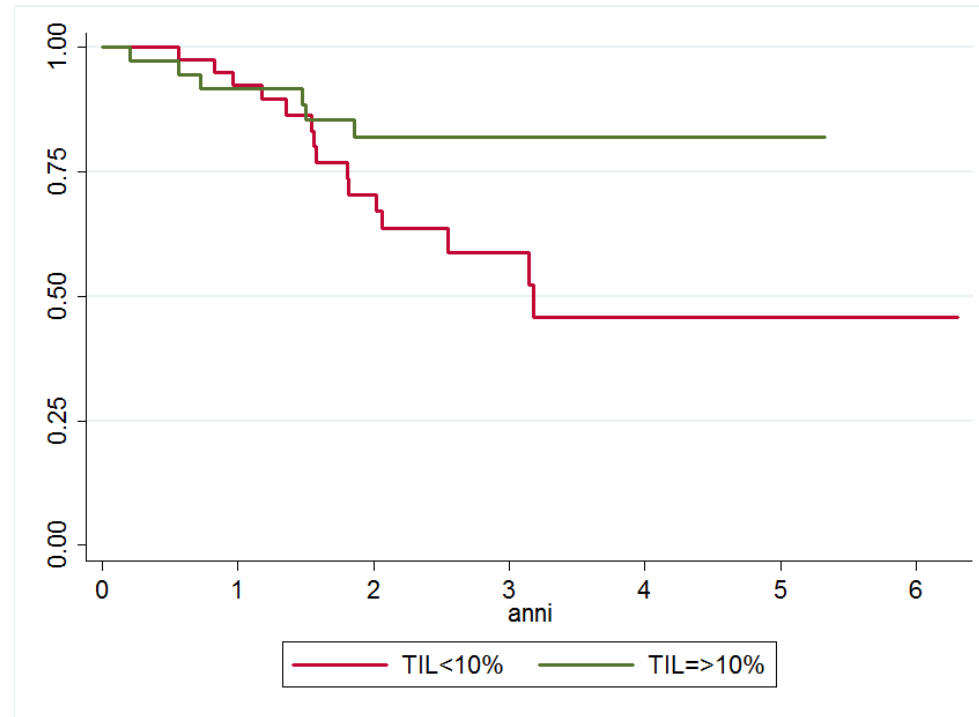


VALUTAZIONE DEI TIL intratumorali

Morphology	Definitive biological relevance
	Working description with "m lympho tumor"
	Indicate increased accumulation of immunocytes in tumor
	TILs with cell-cell contact might indicate cell-based tumor response
The localization of TILs are the is included in the evaluation app presented in this guideline.	
Tertiary	Typical in the stroma area of TILs may localize in tissue adjacent to tumor, a T cell or a B cell often with centers



CASISTICA DI 80 PAZIENTI TRIPLO NEGATIVE OPERATE IN CITTA' DELLA SALUTE DAL 2010 A OGGI



DFI	TIL < 10%	TIL ≥ 10%	P Log-rank
1 anno	92.4	91.7	0.0295
3 anni	58.8	82.6	

I DUBBI SUI TILs

DOVE LI CONTIAMO?

COSA CONTIAMO?

UTILIZZIAMO DEI CUT OFF?

CHE PESO POSSONO AVERE PER L'ONCOLOGO OGGI?



INDICATORI DI PERCORSO:

1) numero di casi con valutazione istologica preoperatoria >90%

2) % dei casi con discussione multidisciplinare entro 25 gg dalla data della biopsia il trattamento previsto dal Gruppo Multidisciplinare deve avvenire entro 30gg se chirurgico, 15gg se terapia medica neoadiuvante (calcolato dal momento dell'indicazione multidisciplinare)

3) di pazienti con tumore stadio IIIB/IIIC in terapia neoadiuvante (>90%)

4) percentuale di casi con TNM, HR, HER2, Ki67, VI (>95%) in oltre il 90% anche con TIL, valido solo per triplo negativi

5) RT dopo mastectomia nei pN2 (>90%) 16) RT entro 12/16 settimane dalla chirurgia (esclusi i pazienti avviati a chemioterapia adiuvante) (>90%)

6) percentuale documentata di casi in carico alla struttura discussi multidisciplinarmente del 100%

7) % di pazienti con intervallo chirurgia-chemioterapia \leq 8 settimane (>80%)

FATTORI PROGNOSTICI



MORFOLOGICI



DIMENSIONE
MULTIFOCALITA'
STATO LINFONODALE
ISTOTIPO
GRADO ISTOLOGICO
INVASIONE VASCOLARE

INFILTRATO
LINFOCITARIO



IMMUNOISTOCHIMICI E MOLECOLARI



ER
PGR
KI67
HER2

Classici

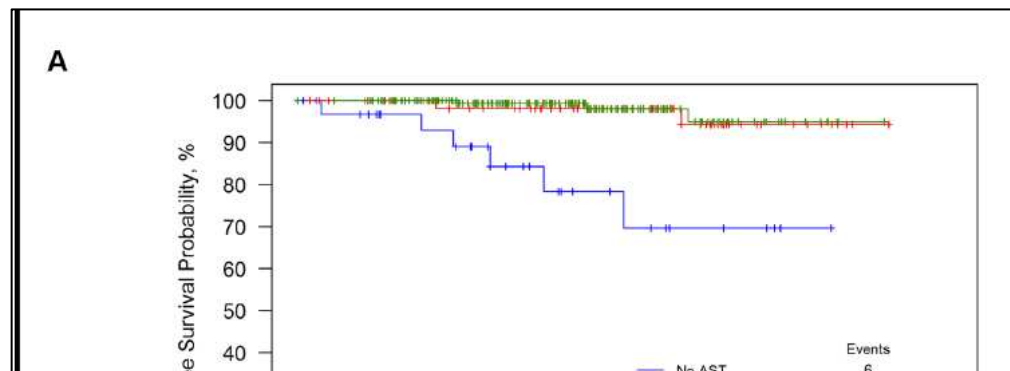
**Nuove
promesse**

TEST MOLECOLARI
**AR, PD-L1, PI3K, BRCA,
PARPi, CICLINE**

The Promher Study: An Observational Italian Study on Adjuvant Therapy for HER2-Positive, pT1a-b pN0 Breast Cancer

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0136731 September 4, 2015

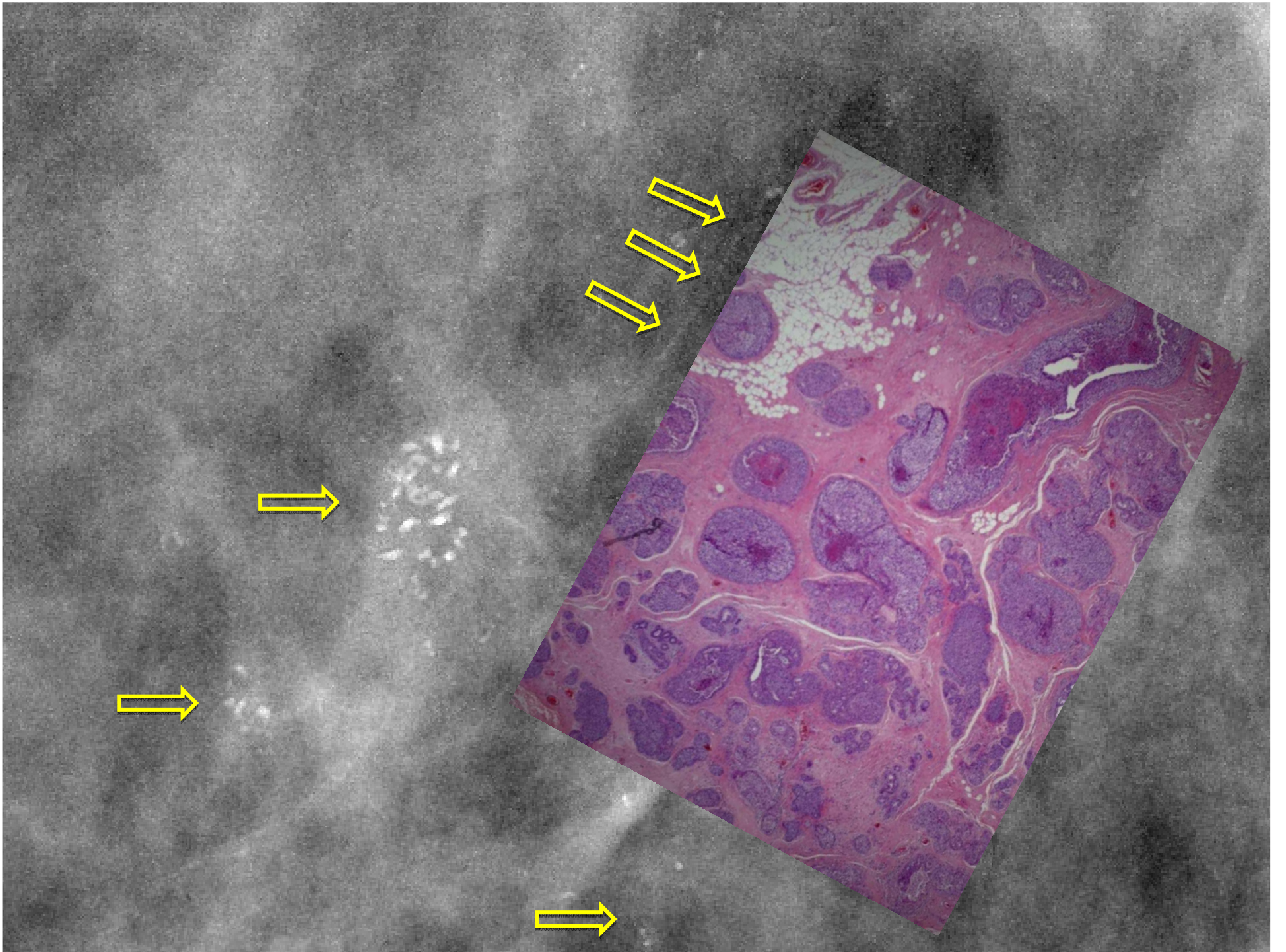
303 pazienti con tumori < 1 cm (32% pT1a, 66% pT1b)



A chi facciamo cosa???

Ci manca un pezzo....

Come cresce il tumore?



Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways

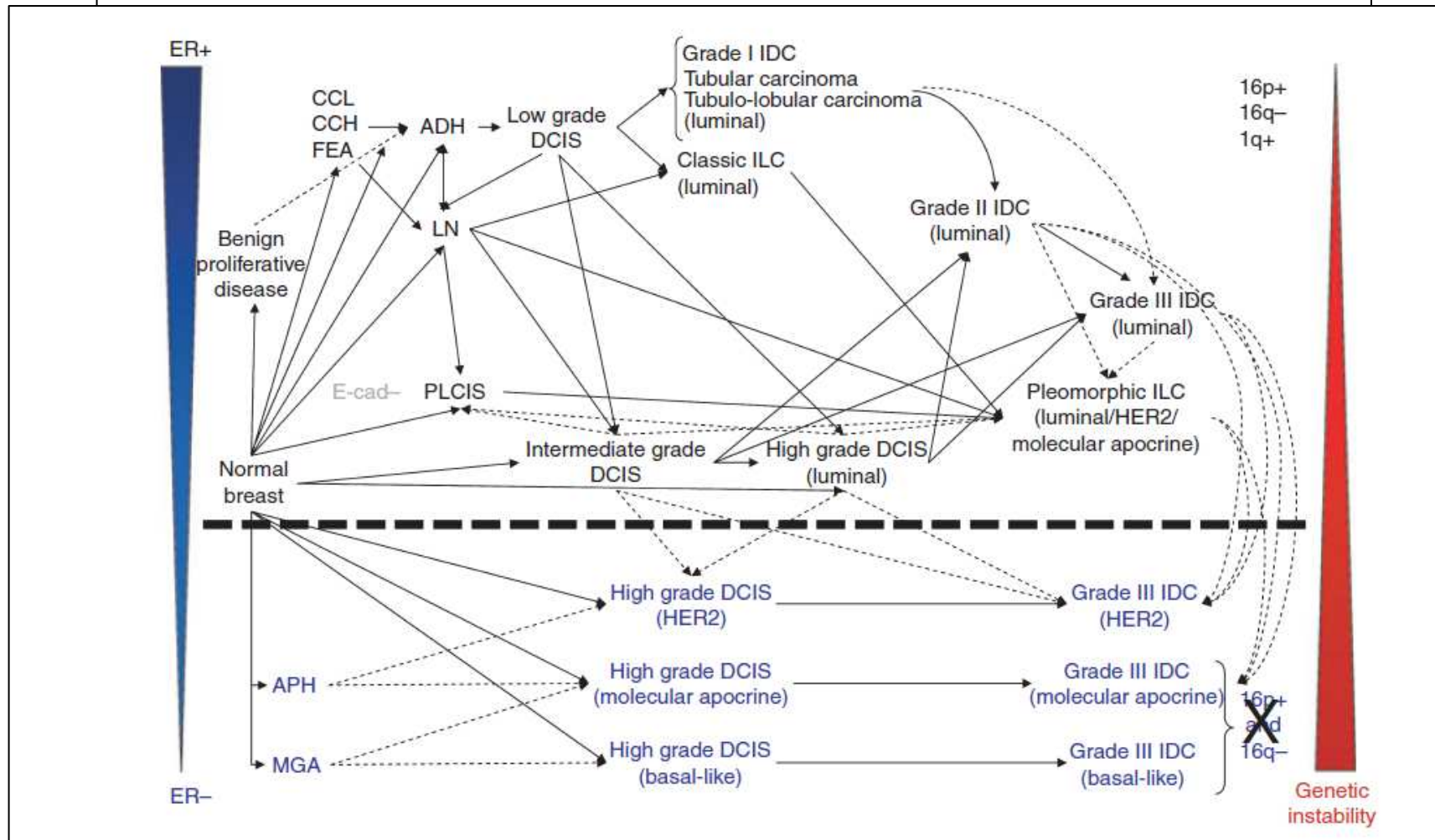
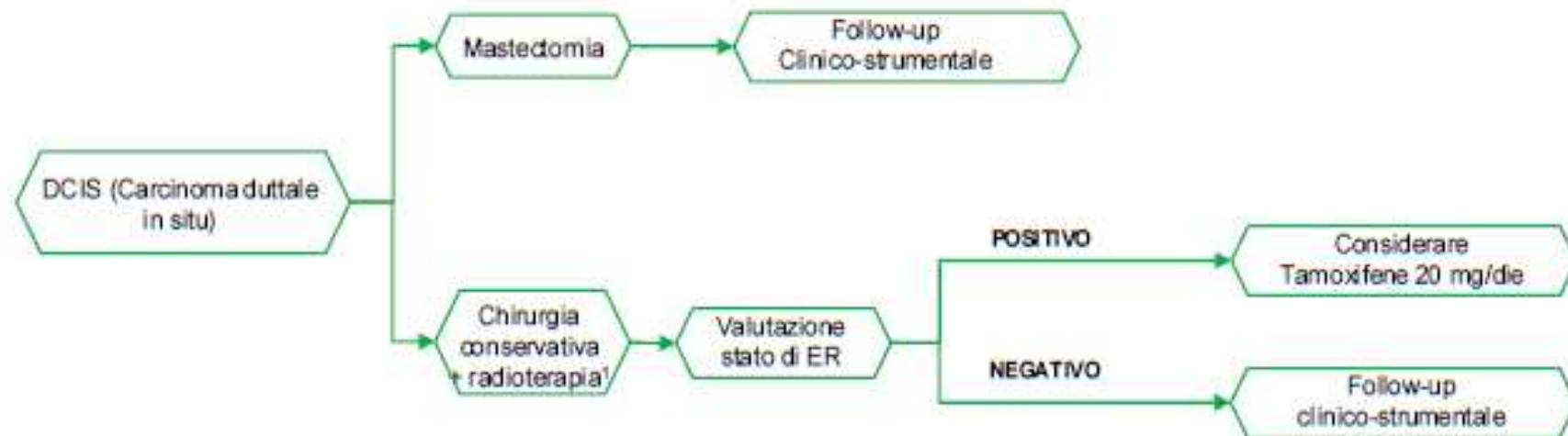


Figura 1 - CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS): trattamento

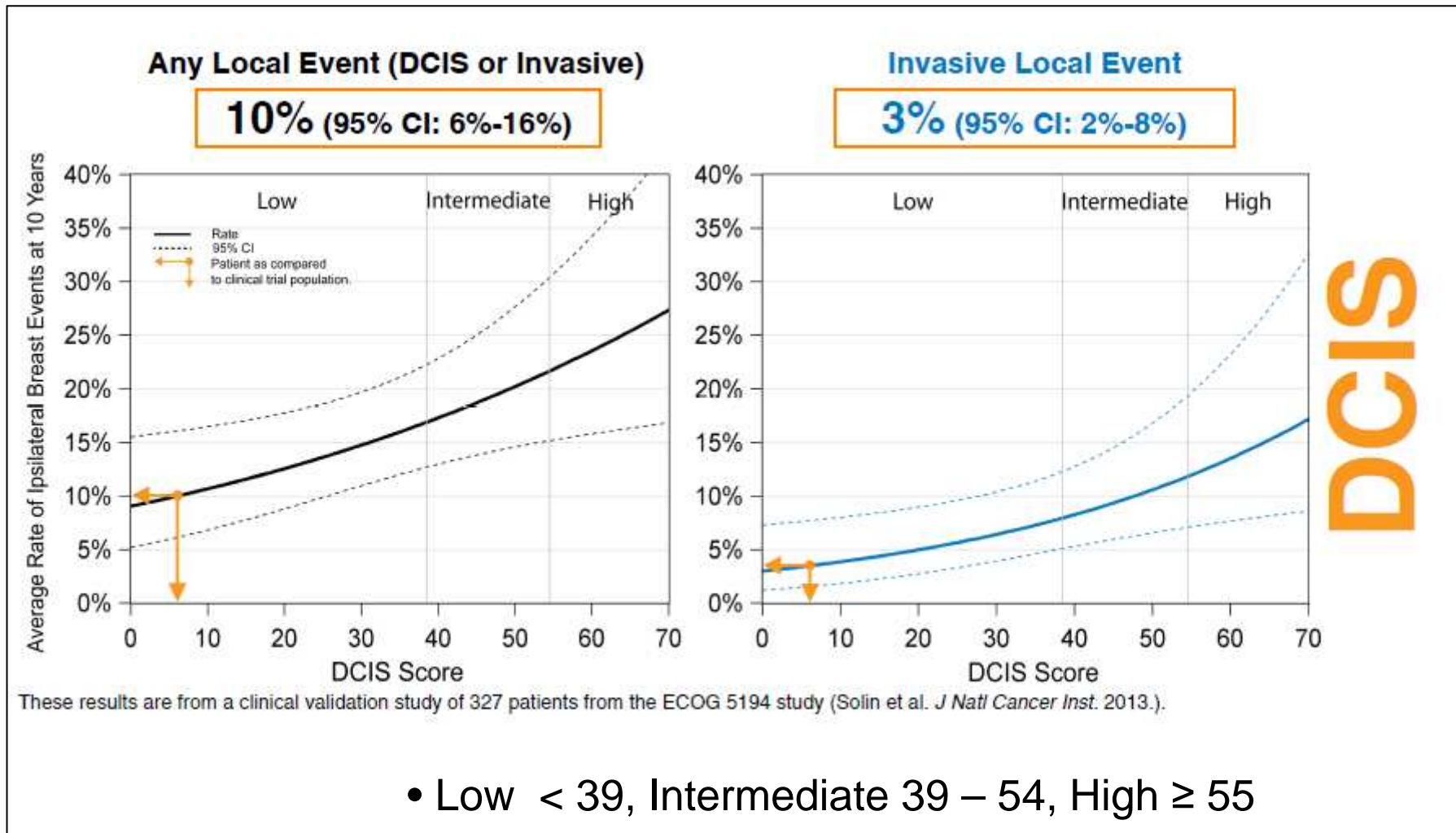


The *Oncotype* DX[®] Breast Cancer Assay for
DCIS:
A Genomic Risk Stratification Tool

VALIDATO IN PAZIENTI CHE HANNO EFFETTUATO SOLO CHIRURGIA E NON RADIOTERAPIA

Estensione tumorale: ≤ 2.5 cm

Margini ≥ 3 mm



CONCLUSIONI

FATTORI PROGNOSTICI NEI CASI SD

LA DIMENSIONE DELLA LESIONE E' UN FATTORE PROGNOSTICO INDIPENDENTE DI SOPRAVVIVENZA GLOBALE E LIBERA DA MALATTIA E VA UNITA ALLE ALTRE CARATTERISTICHE

CLASSICHE: MORFOLOGICHE ED IMMUNOISTOCHIMICHE

NUOVE PROMESSE: TILs, TEST MOLECOLARI

DCIS: ANCORA MOLTO INDIETRO



GRAZIE!