CURA.R.T.E.
ALIMENTAZIONE, RICERCA, TERAPIA, EMOZIONE

Convegno di **Fondazione IncontraDonna** | PRIMA EDIZIONE

ROMA, 14|06|2023
BOSCOLO CIRCO MASSIMO

Fondazione Incontra Donna
OCCUPIAMOCI DI SALUTE

INNOVAZIONE E NETWORK NELLA GESTIONE DELLA NEOPLASIA MAMMARIA

Profilazione molecolare e test genomici

Fabio Puglisi

Con il contributo non condizionante di:

FUJIFILM

Profilazione molecolare e test genomici

Fabio Puglisi

- Università degli Studi di Udine
- IRCCS CRO di Aviano

CUR A.R.T.E.
ALIMENTAZIONE, RICERCA, TERAPIA, EMOZIONE

Convegno di Fondazione IncontraDonna | PRIMA EDIZIONE

ROMA, 14|06|2023
BOSCOLO CIRCO MASSIMO

Fondazione IncontraDonna

Potential conflicts of interest*

- Amgen
- Astrazeneca**
- Daichii Sankyo
- Celgene
- Eisai**
- Eli Lilly
- Exact Sciences
- Gilead
- GSK
- Ipsen
- Menarini
- MSD
- Novartis
- Pierre-Fabre
- Pfizer
- Roche**
- Seagen
- Takeda
- Viatris

---

*honoraria for advisory boards, activities as a speaker, travel grants, research grants
**research funding

Views are my own, and do not necessarily represent opinions or positions of University of Udine, or IRCCS National Cancer Institute, Centro di riferimento Oncologico, Aviano.

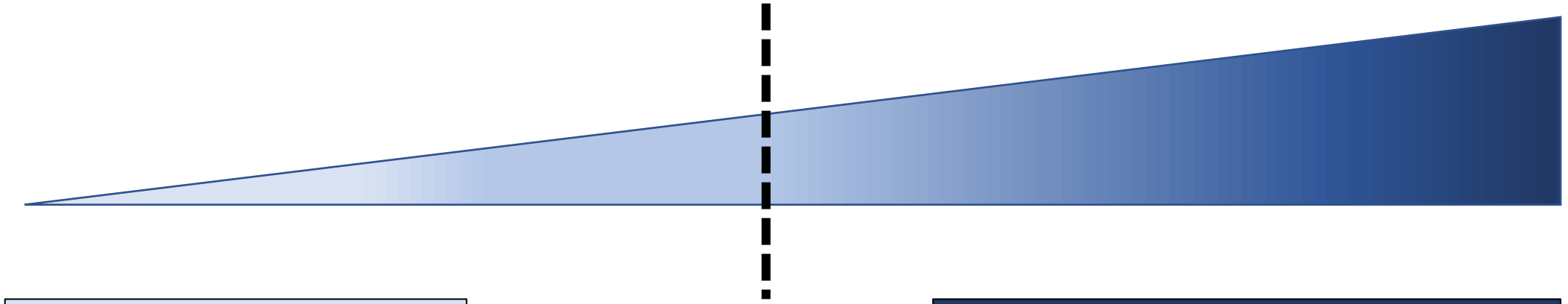
Processo decisionale terapeutico

Dal beneficio proporzionale (hazard ratio) al beneficio assoluto

Dall'effetto medio (popolazione in studio) all'effetto individuale

Stima del rischio di recidiva (beneficio assoluto)

Tradurre il “continuum” clinico-biologico in una decisione dicotomica

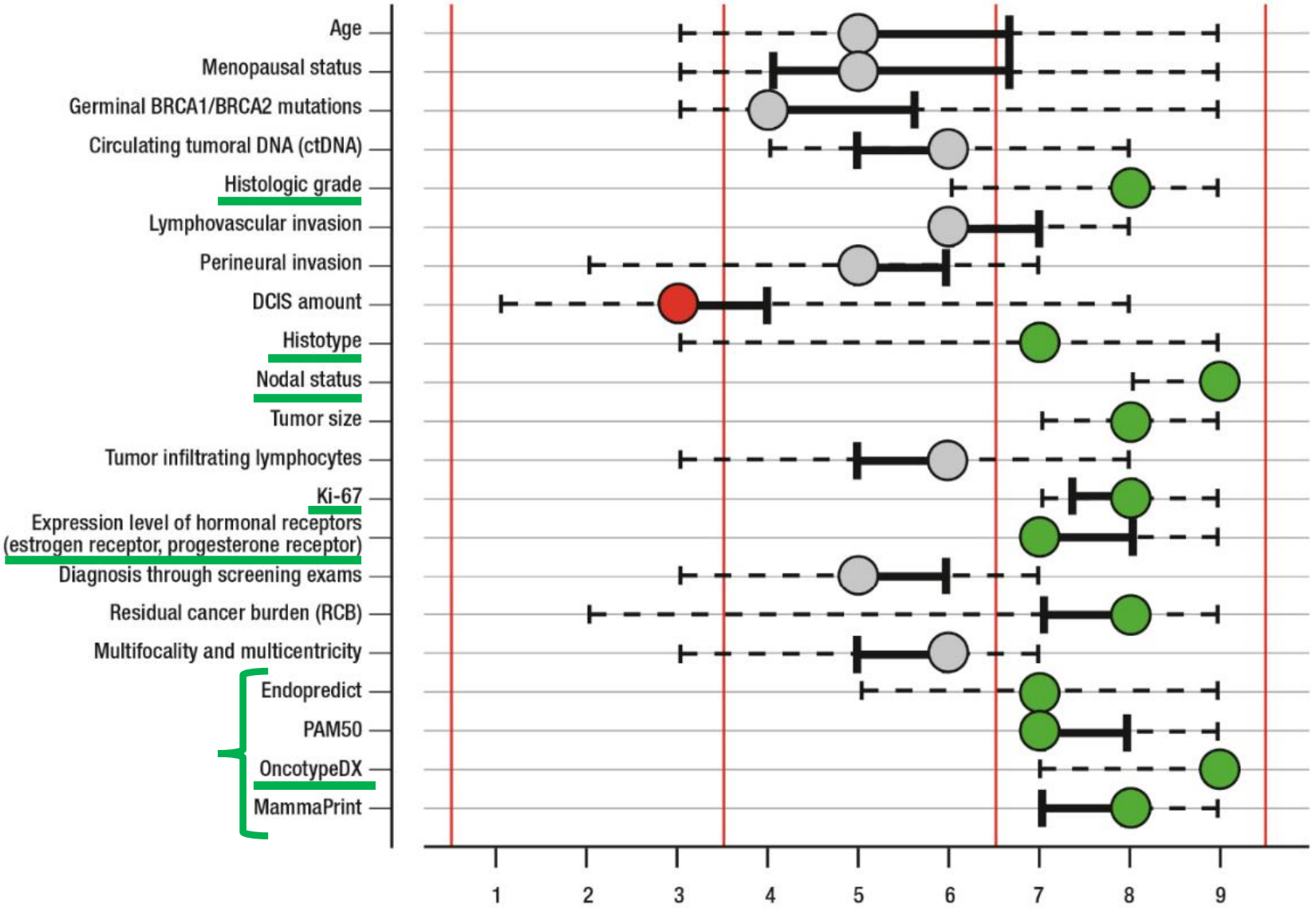


Basso rischio

- NO chemioterapia
- 5 anni di terapia endocrina
- TAM in premenopausa
- NO escalation

Alto rischio

- Chemioterapia
- 7-8 anni di terapia endocrina
- EXE + a-LHRH in premenopausa
- Inibitori di CDK4/6 + terapia endocrina



Relevance as prognostic factor

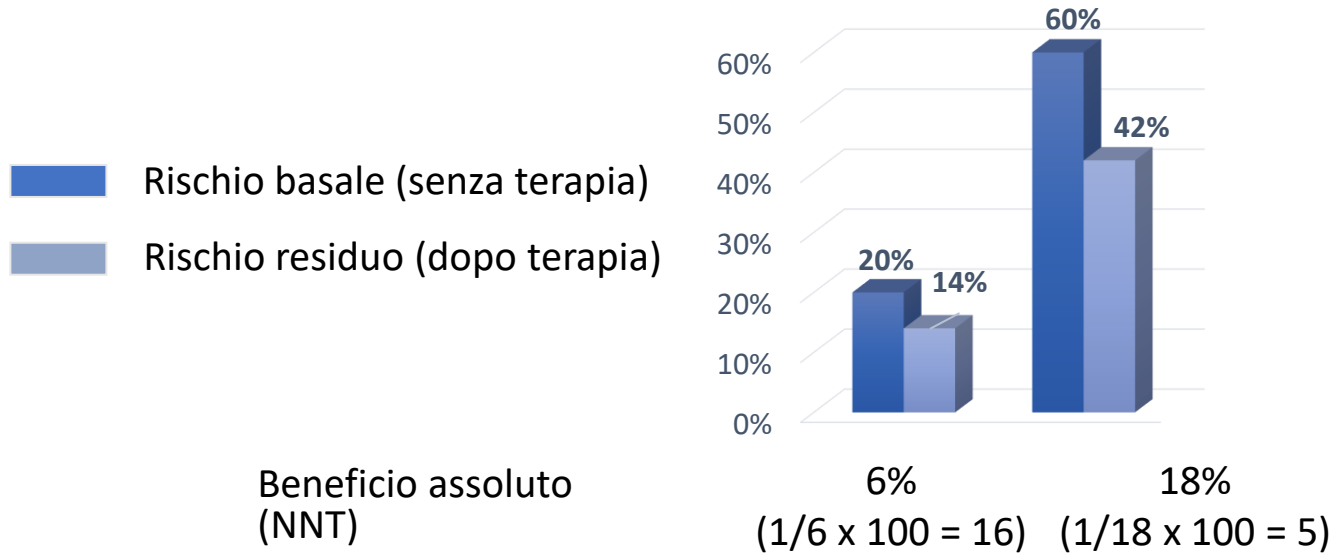
green (high), gray (moderate), red (poor)

Garutti M, et al. Cancers 2022;14(8):1898.

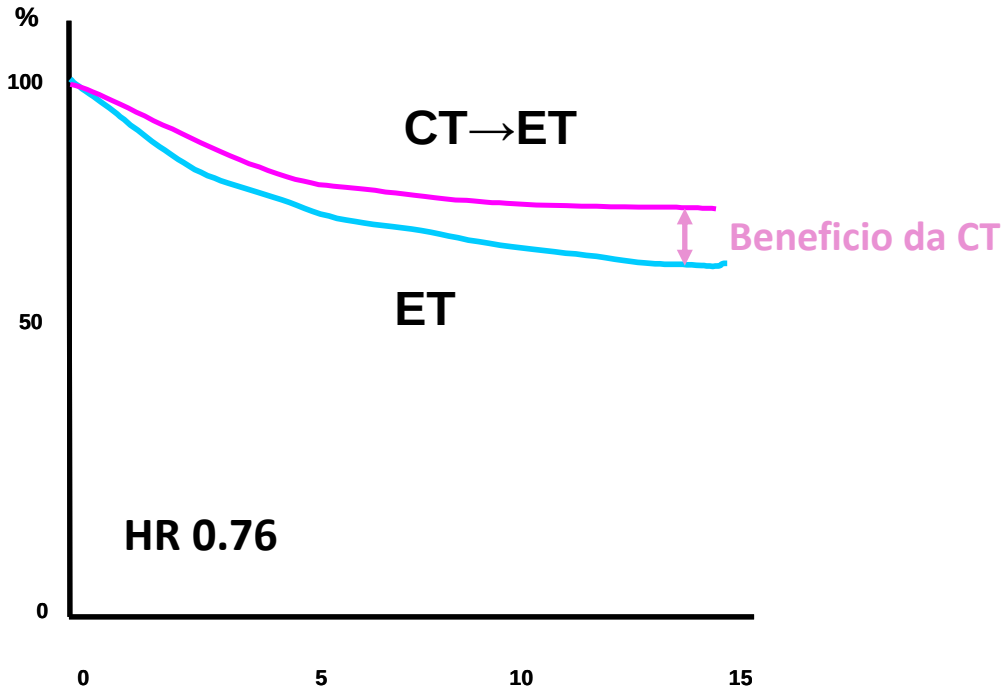
Dal beneficio proporzionale (hazard ratio) al beneficio assoluto

Un trattamento produce, in media, una riduzione relativa del rischio di recidiva del 30% (hazard ratio 0.7)

Pazienti a rischio più alto, stimato sulla base dei fattori prognostici, ottengono un beneficio assoluto maggiore



Dal “One size fits all” alla “Medicina Personalizzata”



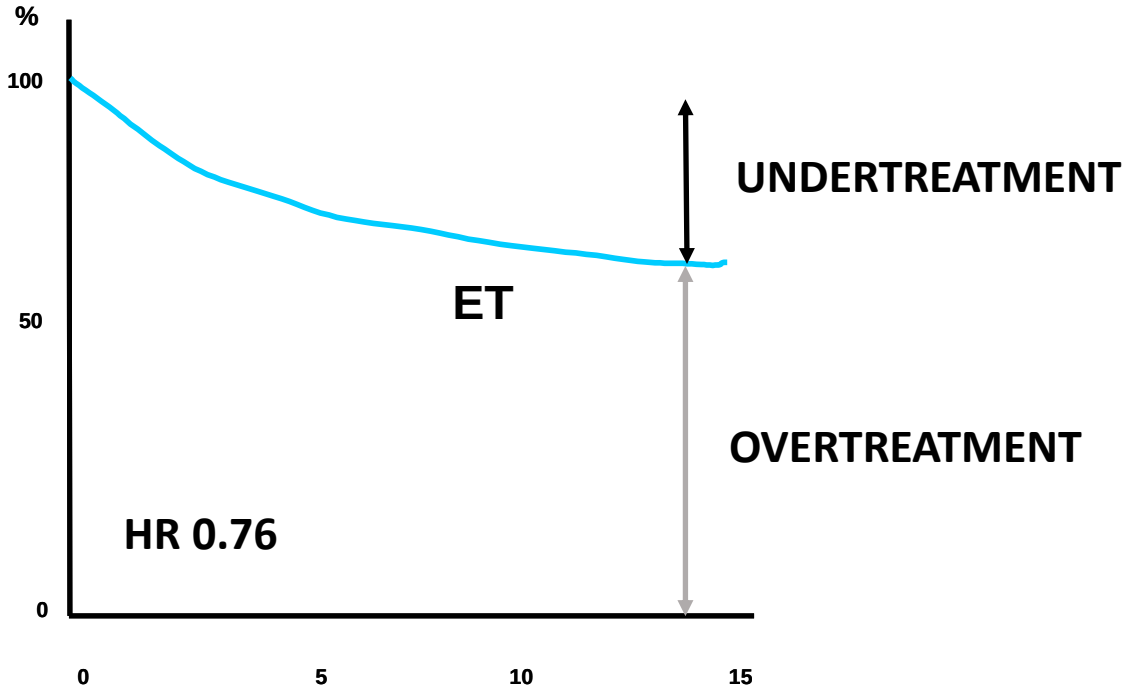
CT = chemioterapia
ET = endocrinoterapia

Chemio con antracicline *versus* no chemio

Category	Events/woman-years Allocated anth.	Events/woman-years Allocated control	Anth. events Logrank O−E	Anth. events Variance of O−E	Ratio of annual event rates Anth. : Control
(f) ER status (χ^2_1 = 0·7; 2p = 0·4; NS)					
ER−poor	484/8593 (5·6%/y)	578/7009 (8·2%/y)	−80·2	211·2	0·68 (SE 0·06)
ER+	1118/24872 (4·5%/y)	1408/23352 (6·0%/y)	−135·2	436·5	0·73 (SE 0·04)
Subsets of ER+					
ER+, chem+end. vs end. only ‡	882/21412 (4·1%/y)	1121/20163 (5·6%/y)	−92·3	330·3	0·76 (SE 0·05)
ER+ PR−poor	273/5019 (5·4%/y)	369/4983 (7·4%/y)	−44·6	117·7	0·68 (SE 0·08)
ER+ PR+	759/18187 (4·2%/y)	964/17051 (5·7%/y)	−92·9	305·2	0·74 (SE 0·05)
(i) Tumour differentiation and ER (χ^2_3 = 1·1; p = 0·8; NS)					
Poorly, ER−poor	97/1789 (5·4%/y)	120/1499 (8·0%/y)	−17·1	42·0	0·67 (SE 0·13)
Poorly, ER+	145/2707 (5·4%/y)	171/2446 (7·0%/y)	−19·3	64·1	0·74 (SE 0·11)
Mod./Well ER−poor	77/1090 (7·1%/y)	79/899 (8·8%/y)	−5·1	29·1	
Mod./Well ER+	340/7386	417/7247	−41·5	162·2	0·77 (SE 0·07)

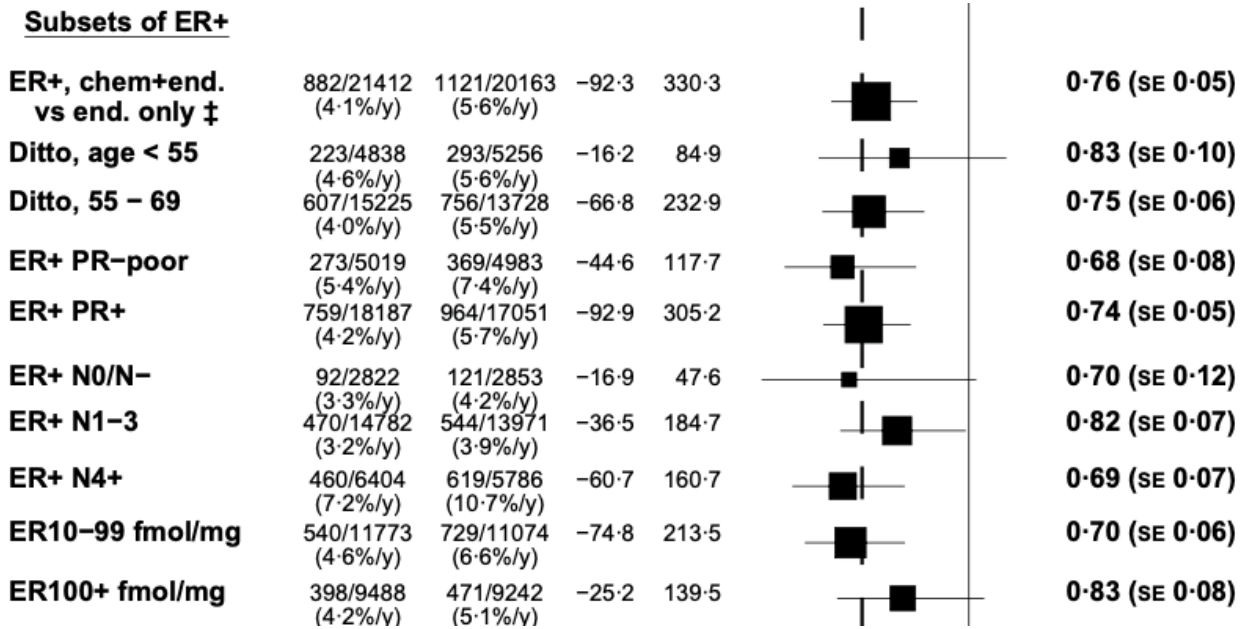
EBCTCG Lancet 2012

Chi beneficia realmente dalla chemioterapia?



CT = chemioterapia
ET = endocrinoterapia

Chemio con antracicline *versus* no chemio



EBCTCG. Lancet 2012

Razionale per la personalizzazione del trattamento in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-

100 pazienti
15% HER2+
10% TNBC

75 HR+/HER2-
5% ≥4 Ifn positivi
2-3% fragilità per CT

70 HR+/HER2- BC pts
Quale è il beneficio di aggiungere la CT alla ET?

TAILORx: Sopravvivenza libera da recidiva a distanza, % a 9 anni

Tutte le pazienti

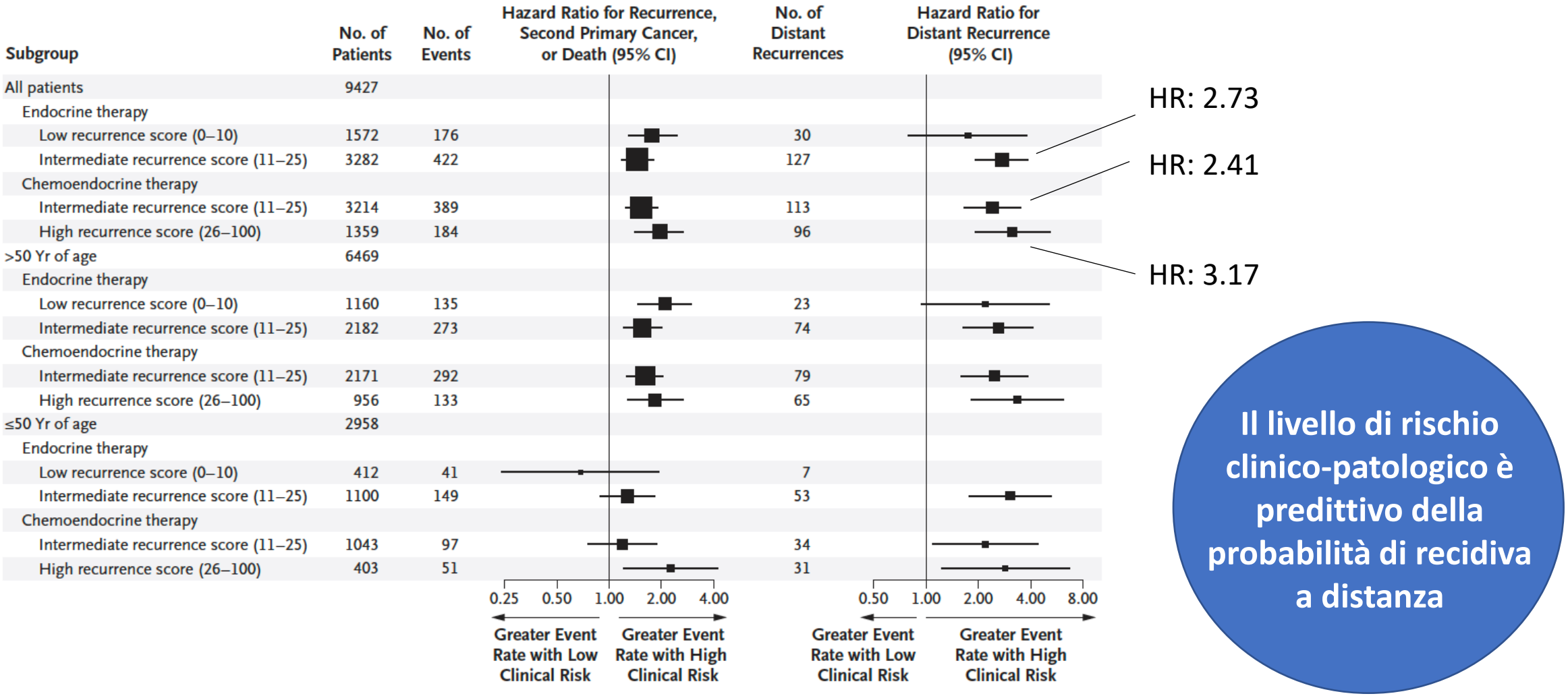
0–11	11–25		≥26
ET: 96.8%	ET: 94.5% CT: 95.0%	Differenza assoluta: 0.5%	CT + ET: 86.8%

Pazienti di età ≤50 anni, n=2216

0–11	11–15	16–20	21–-25	≥26
ET: 98.5%	ET: 97.2% CT+ET: 98.0%	ET: 93.6% CT+ET: 95.2%	ET: 86.9% CT+ET: 93.4%	CT+ET: 88.7%
	Differenza assoluta: 0.8%	Differenza assoluta: 1.6%	Differenza assoluta: 6.5%	

Sparano JA, *et al.* N Engl J Med 2018;379(2):111–21.

Integrazione dei test genomici (recurrence score) e fattori clinicopatologici (dimensioni, grado istologico)

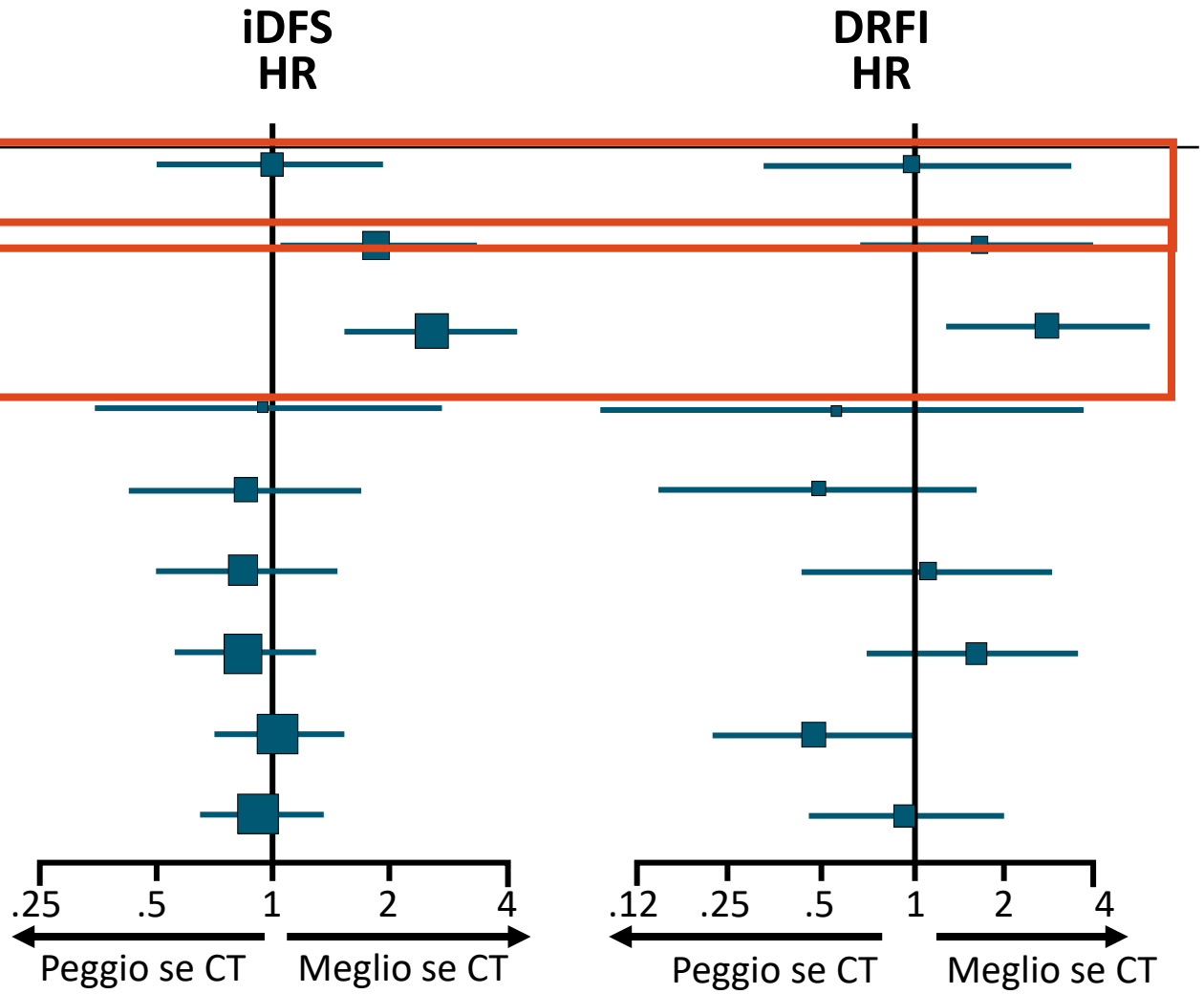


Il livello di rischio clinico-patologico è predittivo della probabilità di recidiva a distanza

Sparano JA, et al. N Engl J Med 2019;380(25):2395-2405.

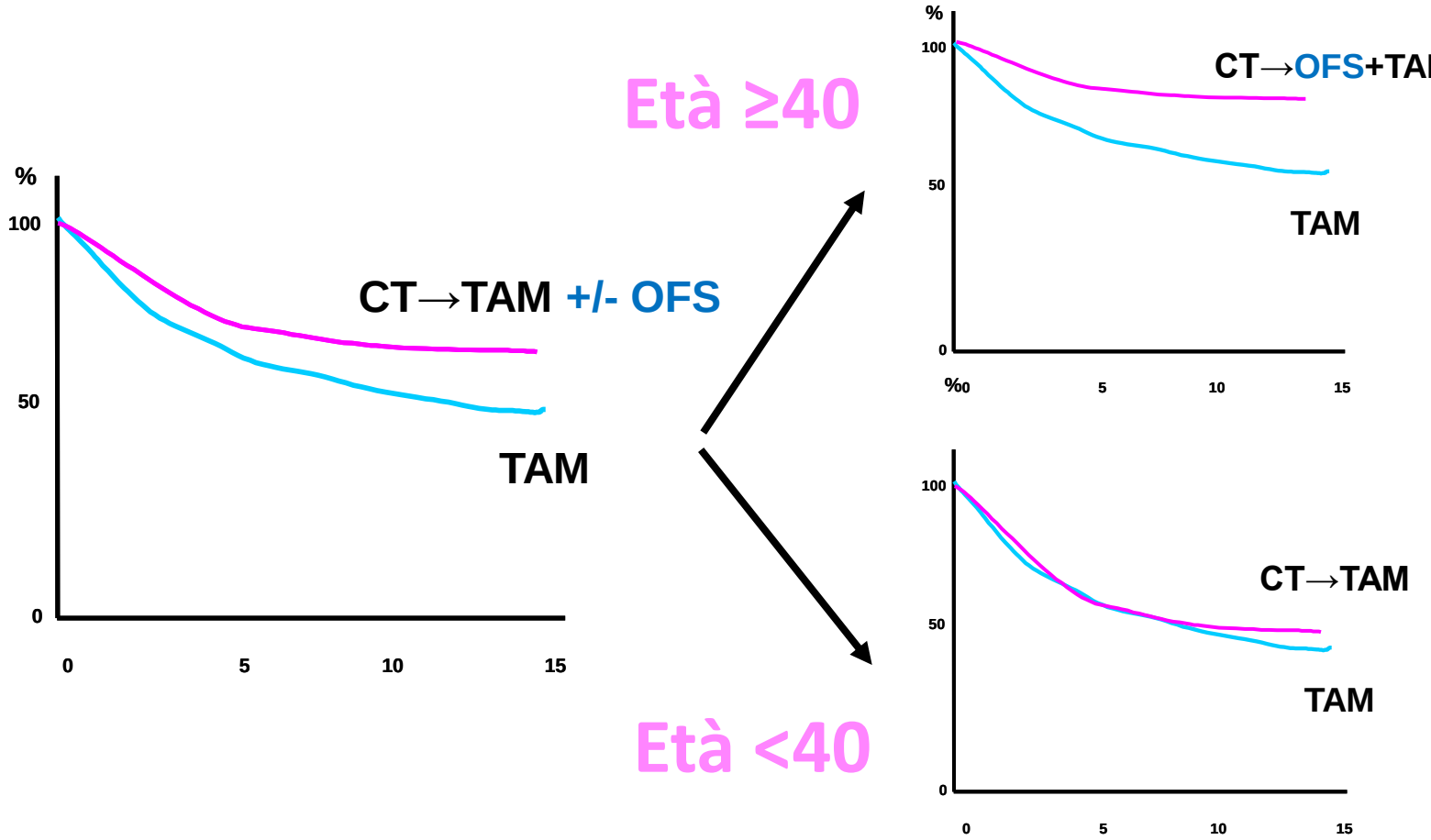
TAILORx RS 16-25: Impatto dell'età e dello stato menopausale

Età/stato menopausale	Totale sottogruppo/recidive invasive/recidive a distanza
≤40	203/35/12
41-45	441/51/21
46-50/pre meno	630/69/33
46-50/post meno	141/15/5
51-55/pre meno	287/34/13
52-55/post meno	472/54/19
56-60	826/94/28
61-65	710/109/32
>65	628/117/31



Sparano. NEJM. 2018;379:111.

Bias negli studi con OncotypeDx
Tamoxifen da solo nel braccio di controllo



MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 18 maggio 2021.

Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce.

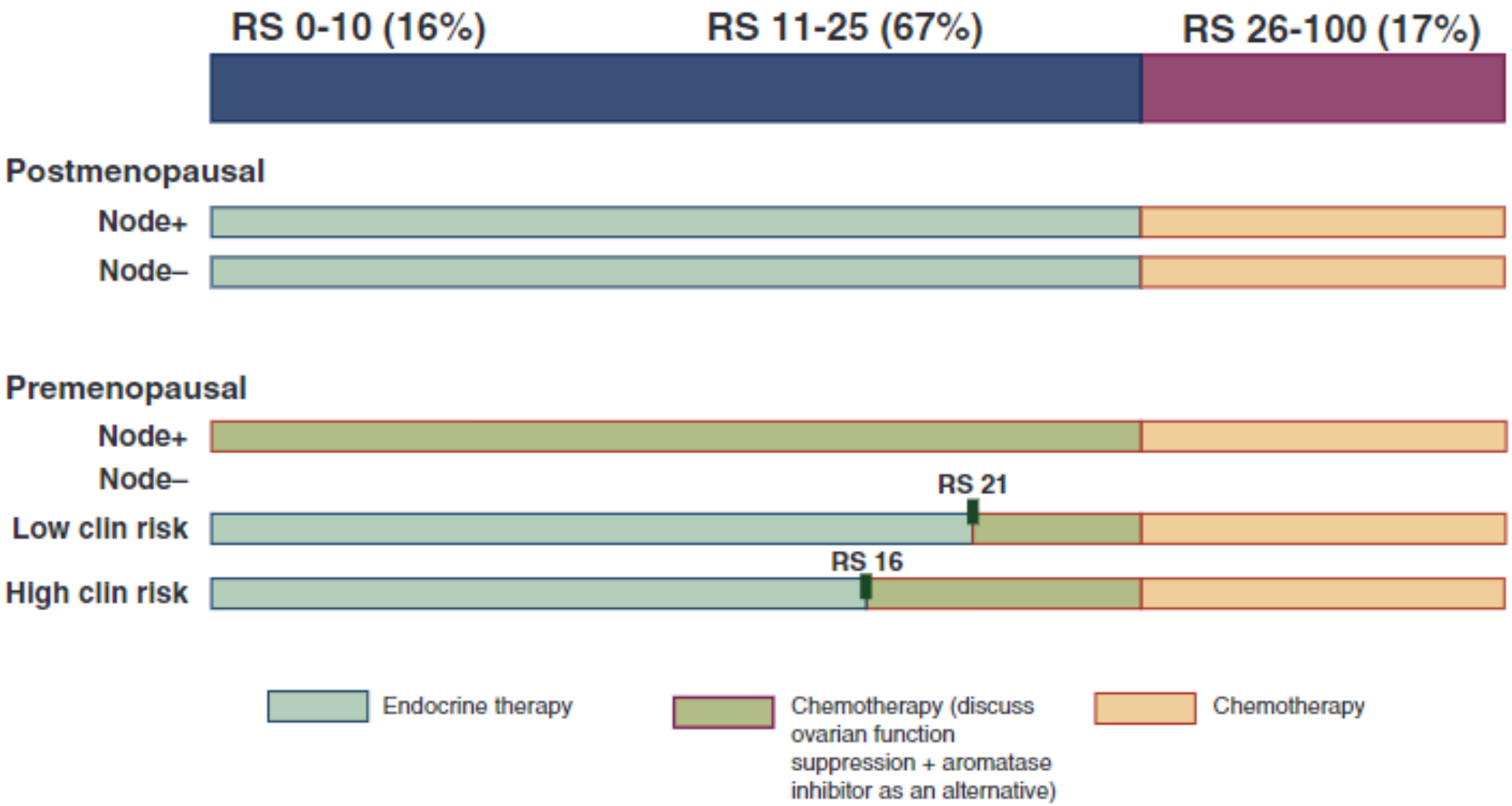
BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1 T1 (a-b)* Ki 67 <20% ER>80% N Negativo	G3 T3 T4 Ki 67>30% ER<30% N Positivo (>3 linfonodi non indicazione al *test*)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al *test* in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli	

Stadio I-IIIA, ER+/HER2-

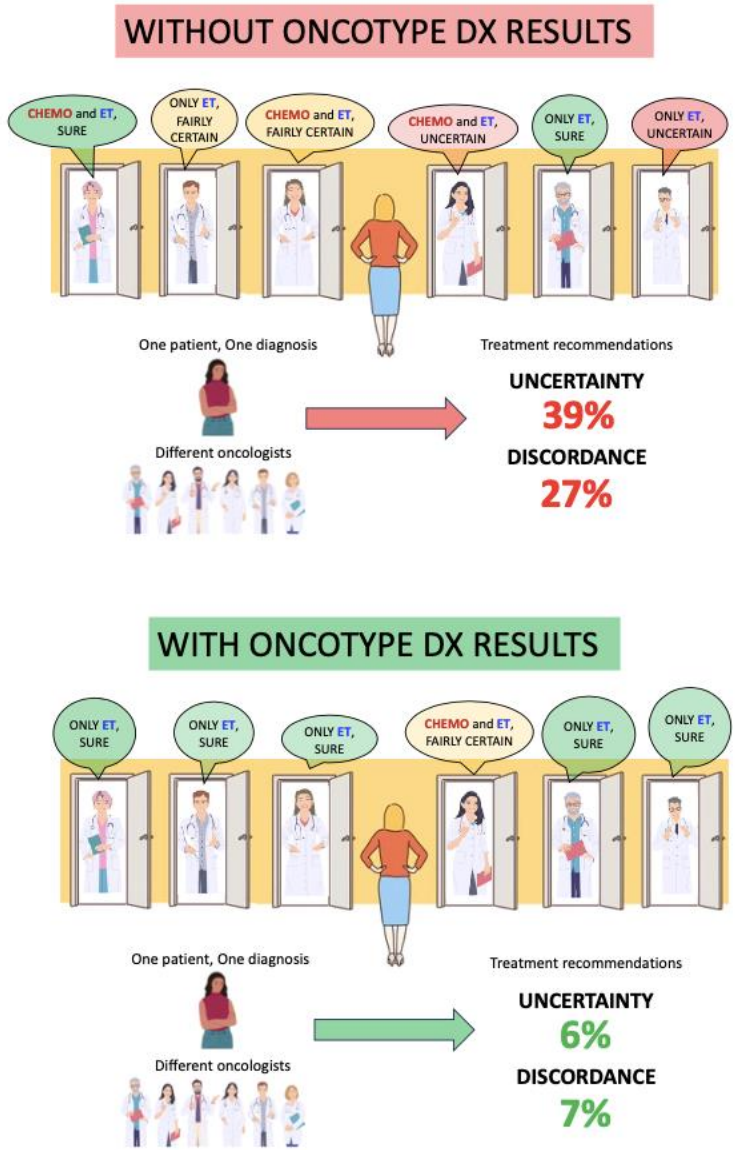
Non indicazione per:

- ≥4 linfonodi positivi
- Basso o alto rischio
- Paziente non candidabile a CT
- Paziente che rifiuta CT

La proposta terapeutica



Modified from Piccart M, Ann Oncol 2021



npj | breast cancer

www.nature.com/np

ARTICLE OPEN

Oncotype DX results increase concordance in adjuvant chemotherapy recommendations for early-stage breast can

Luca Licata[1,2,21], Giulia Viale[1,2,21], Mario Giuliano[3], Giuseppe Curigliano[4,5], Mariana Chavez-MacGregor[6], Julia Foldi[7], Oluc Joseph Collins[9], Lucia Del Mastro[10,11], Fabio Puglisi[12,13], Filippo Montemurro[14], Claudio Vernieri[15,16], Lorenzo Gerrat Sara Giordano[18], Alessia Rognone[1,2], Lorenzo Sica[1,2], Oreste Davide Gentilini[19], Stefano Cascinu[1,2], Lajos Pusztai[20], Antonio Giordano[18,22], Carmen Criscitiello[4,5,22] and Giampaolo Bianchini[1,2,22]

Adjuvant chemotherapy recommendations for ER+/HER2− early-stage breast cancers (eBC) involve integrating prognostic a predictive information which rely on physician judgment; this can lead to discordant recommendations. In this study we ai evaluate whether Oncotype DX improves confidence and agreement among oncologists in adjuvant chemotherapy recommendations. We randomly select 30 patients with ER+/HER2− eBC and recurrence score (RS) available from an institut database. We ask 16 breast oncologists with varying years of clinical practice in Italy and the US to provide recommendation fo addition of chemotherapy to endocrine therapy and their degree of confidence in the recommendation twice; first, based c clinicopathologic features only (pre-RS), and then with RS result (post-RS). Pre-RS, the average rate of chemotherapy recommendation is 50.8% and is higher among junior (62% vs 44%; $p < 0.001$), but similar by country. Oncologists are uncerta 39% of cases and recommendations are discordant in 27% of cases (interobserver agreement K 0.47). Post-RS, 30% of physi change recommendation, uncertainty in recommendation decreases to 5.6%, and discordance decreases to 7% (interobserv agreement K 0.85). Interpretation of clinicopathologic features alone to recommend adjuvant chemotherapy results in 1 out discordant recommendations and relatively high physician uncertainty. Oncotype DX results decrease discordancy to 1 out c and reduce physician uncertainty. Genomic assay results reduce subjectivity in adjuvant chemotherapy recommendations for E HER2− eBC.

npj Breast Cancer (2023)9:51 ; https://doi.org/10.1038/s41523-023-00559-6