



Il Convegno Nazionale SITLaB  
Chieti 10-11 giugno 2023

SITLaB- Società Scientifica  
Italiana dei TSLB

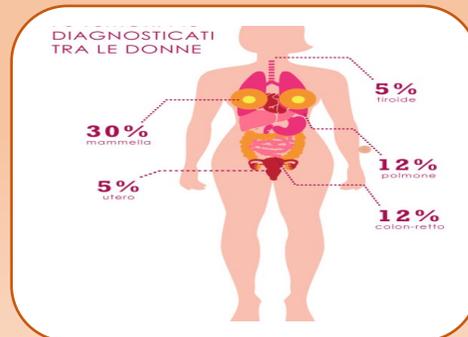
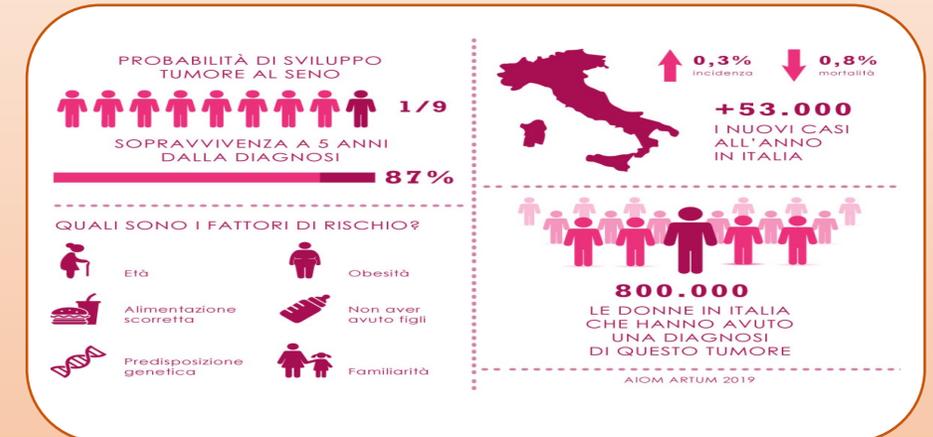


## UTILITÀ CLINICA DEL KI67 QUALE BIOMARKER NELLA SCELTA DEI TEST GENOMICI NEL CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO INIZIALE: STUDIO PROSPETTICO DI CONFRONTO TRA VALUTAZIONE SU CAMPIONI PRE-CHIRURGICI E POST CHIRURGICI

*R. Vitulano, A. Ancona, A. Soletto, R. Fumai, G. Ferrara, A. Lamanna  
Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari*

### INTRODUZIONE

Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, la diagnosi pre-operatoria è fondamentale non solo per confermare la malignità della lesione, ma anche e soprattutto per la determinazione delle caratteristiche biologiche su cui basare il trattamento adiuvante. Linee guida nazionali ed internazionali raccomandano di eseguire il test di questi biomarcatori sulle biopsie pre-chirurgiche perché garantiscono una più precisa standardizzazione delle procedure pre-analitiche. Tuttavia, l'introduzione nella pratica clinica dei test genomici per le pazienti a rischio intermedio, pone dei dubbi sulla validità e l'efficacia del campione bioptico pre-chirurgico in termini di quantità di tessuto valutato e soprattutto per la determinazione dell'indice di proliferazione (Ki67), in considerazione della eterogeneità tumorale per questo biomarkatore e posto che è atteso un certo grado di variabilità tra agobiopsia pre-operatoria e corrispondente pezzo chirurgico.



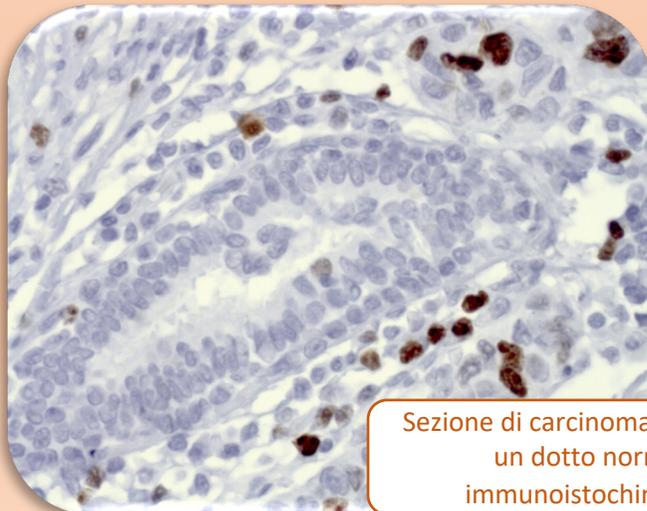
### OBIETTIVI

Il nostro studio si prefigge di stabilire la concordanza dei biomarcatori e in particolare del Ki67 come parte del percorso clinico che guida le scelte terapeutiche, su un gruppo di pazienti con tumori a rischio intermedio e pertanto arruolabili per lo studio con i test genomici, sia su agobiopsia e sia sulle corrispondenti resezioni chirurgiche.

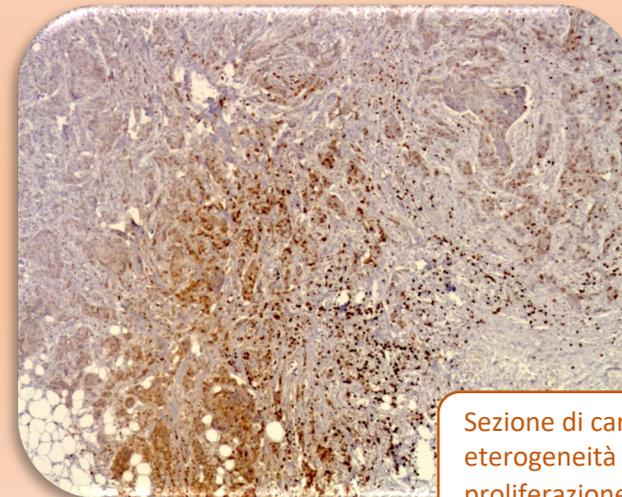
## MATERIALI E METODI

In questo studio sono state prese in considerazione tutte le agobiopsie pervenute presso l'anatomia patologica del policlinico di Bari dal 1 gennaio al 31 ottobre 2022 diagnosticate da un unico operatore esperto in patologia mammaria, in modo tale da evitare bias interpretativi dovuti alla variabilità inter-operatore, per un totale di 278 agobiopsie incluse nello studio. Queste sono state selezionate in base a dei criteri: sono stati esclusi i casi con meno del 50% di neoplasia nel campione, quelli in cui erano presenti necrosi o artefatti da schiacciamento, oppure in cui erano presenti meno dei tre frustoli ritenuti necessari; oltre ad una selezione in base alle caratteristiche anagrafiche e dimensionali del tumore. Dei 90 casi individuati come a rischio intermedio sono state selezionate le 41 biopsie con valori di Ki67 compreso tra il 6% e il 30%, range entro cui le linee guida suggeriscono di limitare la sua utilità clinica. Sono stati ulteriormente esclusi i pazienti che presentavano elevata espressione dei recettori ormonali, in quanto la chemioterapia sarebbe stata sconsigliata per gli scarsi benefici. Infine sono stati arruolati nello studio i nove pazienti per i quali il team multidisciplinare ha effettivamente deciso di avviare il test genomico, in particolare per cinque di essi si è optato per EndoPredict e per quattro per Oncotype DX. Di questi pazienti sono stati valutati i dati immunoistochimici, confrontando i valori pre e post chirurgici.

BASSO GRADO	Casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione dell'effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post operatoria in aggiunta all'ormono terapia	ALTO GRADO
G1		G3
T1		T3-4
Ki67 <20%		Ki67 >30%
ER >80%		ER <30%
N Negativo	N Positivo	
SOLO ORMONOTERAPIA	TEST DI PROFILAZIONE GENOMICA	CHEMITERAPIA ADIUVANTE



Sezione di carcinoma mammario che circonda un dotto normale (colorazione immunoistochimica per Ki67, 200x)



Sezione di carcinoma mammario che mostra eterogeneità tumorale dell'indice di proliferazione (colorazione IIC per Ki67, 40x)

## RISULTATI

I risultati mostrano come la maggior parte dei pazienti sia di grado tre e con non completa endocrino responsività. I valori dei recettori ormonali sono sovrapponibili con un leggero recupero del progesterone. Per quanto riguarda l'esito dei test possiamo osservare come Ep individui due casi ad alto rischio e Oncotype DX soltanto uno. I dati più concordanti con l'alto rischio di recidiva sono la dimensione tumorale e il valore del Ki67. Seppure il Ki67 risulta regolarmente più basso nella agobiopsia, i valori sono sovrapponibili nei due setting con un indice di concordanza che autorizza ad usare il dato chirurgico clinico senza compromettere le scelte terapeutiche, in accordo con le recenti raccomandazioni dell'International Ki67 Working Group.

PZ	ETA'	Ø (cm)	GRADO	ER%		PgR%		Ki67%		TEST	ESITO
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
1	61	1,2	2	95	95	20	90	18	12	EP	LR
2	69	0,8	3	80	90	10	70	30	30	O DX	RS 18
3	62	1,5	3	95	95	95	95	20	35	EP	HR
4	52	2,4	3	98	95	70	70	15	20	O DX	RS 35
5	54	0,8	3	75	70	80	70	15	25	O DX	RS 9
6	49	1,5	2	85	80	10	80	15	16	EP	LR
7	45	0,8	3	80	80	0	80	20	25	O DX	RS 15
8	63	0,6	3	95	95	5	2	15	25	O DX	Nd
9	43	2,5	2	90	90	90	90	30	22	EP	HR

## CONCLUSIONI

Si evince come al momento della agobiopsia siano presenti tutti i parametri morfologici per individuare la stratificazione dei pazienti in classi di rischio, ad eccezione però dello stato linfonodale. Si possono quindi individuare i pazienti eleggibili per i test valutando opportuni parametri morfologici, quali: adeguata rappresentatività tumorale, presenza di almeno tre frustoli, opportuni valori dei recettori ormonali e proliferazione cellulare, assenza di necrosi e artefatti da schiacciamento. Questo dimostra, nonostante il limite costituito dal piccolo numero di pazienti presi in esame, come sia effettivamente possibile ridurre le tempistiche recuperando i tempi relative all'esecuzione di test. Ciò consente anche un risparmio delle risorse, evitando la ripetizione della valutazione immunohistochimica sia sul pezzo operatorio che sulla biopsia quando i dati dei pazienti sono concordanti con quelli emersi dallo studio.

## BIBLIOGRAFIA

- 2018: Il carcinoma della mammella, Stefania Gori2.
- Balazs Acs, Samuel Leung, Kelley Kidwell, et al.; Systematically higher Ki67 scores on core biopsy samples compared to corresponding resection specimen in breast cancer: a multi-operator and multi-institutional study, Modern Pathology 20223.
- Acs B, Leung SCY, Kidwell KM et al; International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG). Systematically higher Ki67 scores on core biopsy samples compared to corresponding resection specimen in breast cancer: a multi-operator and multi-institutional study. Mod Pathol. 2022;