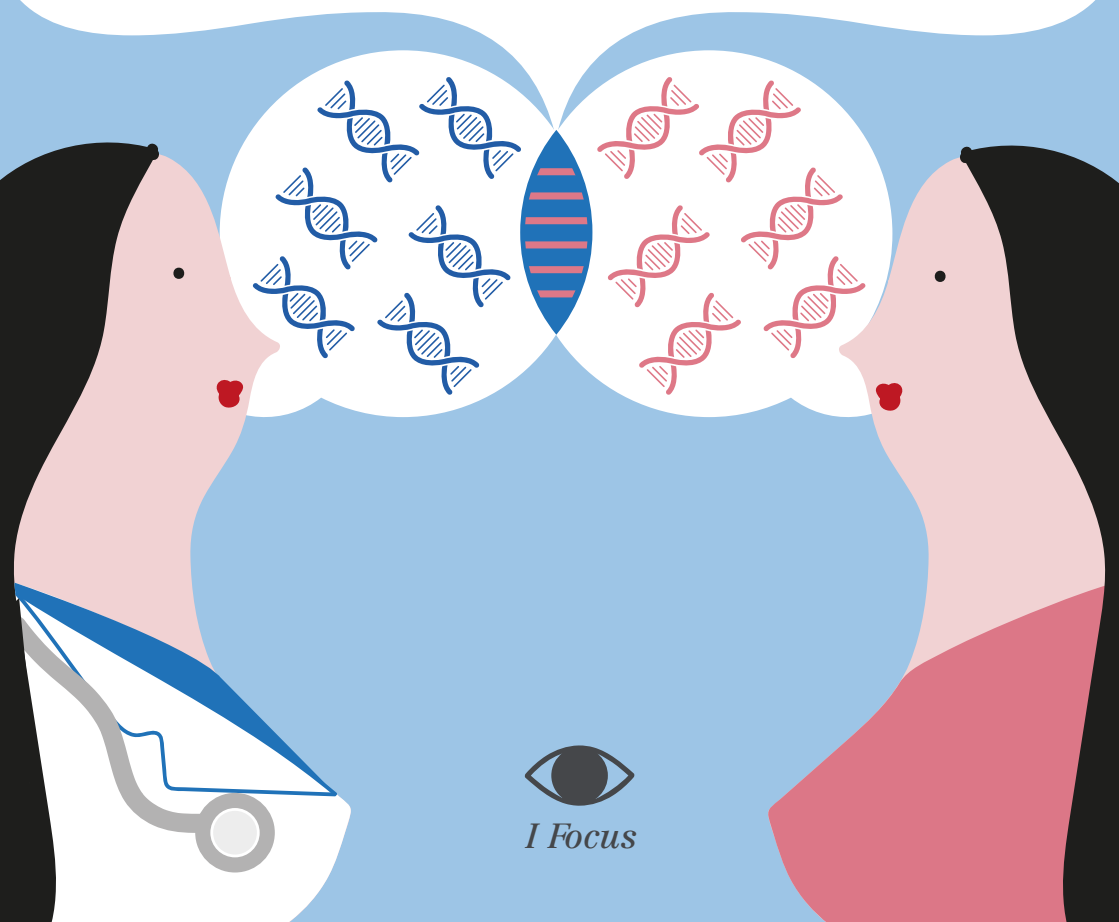




# test genomici

cosa sono  
quando si possono fare  
chi li prescrive  
dove si eseguono  
quali benefici



*I Focus*

*Cara Amica,*

*le domande che ci poniamo, dal momento della diagnosi di tumore al seno, sono sempre molte ed è un nostro diritto avere le risposte. Risolvere i dubbi, approfondire le conoscenze sulla malattia e sulle diverse tecniche chirurgiche e non, farmaci compresi, rappresentano un tassello importante del percorso terapeutico. Favoriscono infatti una corretta adesione alle strategie man mano proposte, con un miglioramento del processo di guarigione e della qualità di vita.*

*Per questo, è nata la collana "I Focus", in linea con l'essenza della nostra attività: informare e dove possibile, rispondere efficacemente alle esigenze delle donne con tumore al seno.*

*Il primo Focus è dedicato ai test genomici. Abbiamo chiesto a due esperte di aiutarci a comprendere meglio che cosa sono, la loro importanza, a chi sono indicati e cosa dice la normativa italiana in merito al loro utilizzo nelle diverse Regioni.*

*Come tutte le pubblicazioni che faranno parte di questa nostra nuova collana, il Focus sui test genomici lo puoi chiedere alla tua Associazione in versione cartacea, oppure scaricare direttamente dal nostro sito, [www.europadonna.it](http://www.europadonna.it)*

*Buona lettura!*

**Rosanna D'Antona**  
Presidente Europa Donna Italia

## A cosa serve il test genomico

Il test genomico può essere di due tipi:

### PROGNOSTICO

E' indicato quando sono necessarie informazioni in più per prevedere come il tumore potrà evolvere dopo l'intervento chirurgico. Così, è possibile sapere in termini di probabilità se il cancro crescerà lentamente oppure se sarà più aggressivo e si diffonderà rapidamente. Un tumore a crescita più rapida ha bisogno di un trattamento aggressivo e precoce, e in particolare di chemioterapia. Al contrario, per un tumore a crescita lenta potrebbero non essere necessarie cure immediate e la paziente potrebbe essere controllata nel tempo evitando gli eventuali effetti collaterali della terapia.

### PREDITTIVO

Può avere indicazioni per identificare le eventuali mutazioni presenti, che possono diventare il bersaglio di trattamenti specifici. Si tratta dei cosiddetti farmaci "mirati" a bloccare la crescita del tumore e impedire che si ripresenti con recidive locali o a distanza con metastasi.

La distinzione tra test prognostico e test predittivo può essere molto sottile. Un test genomico può avere entrambe le funzioni, **utili a pianificare la migliore strategia di trattamento.**

### Test genetici e test genomici, non sono la stessa cosa.

Entrambi implicano il sequenziamento di geni, ma non funzionano esattamente allo stesso modo. Nel caso dei tumori al seno, l'oncologo può richiedere sia test genetici per valutare la possibilità di tumori ereditari, sia test genomici a scopo prognostico e/o predittivo.

Il **test genomico** viene eseguito su un campione di tessuto tumorale. Nell'ambito degli studi clinici viene effettuato anche ricorrendo alla biopsia liquida, cioè analizzando il DNA del tumore rilasciato nel sangue.

Il **test genetico** consiste nella ricerca di mutazioni genetiche ereditarie che potrebbero influenzare il rischio di insorgenza di cancro. Viene eseguito su un campione di sangue oppure di saliva.

Possono essere anche utili per la messa a punto del trattamento oncologico.

### Che cosa sono le mutazioni?

Vengono chiamate così le modifiche a carico dei geni. Alcune di queste mutazioni vengono tramandate dai genitori (**mutazioni su base ereditaria**); altre si formano nel corso della vita e sono solo presenti nel cancro (**mutazioni somatiche**).

## Cosa ha spinto i ricercatori a intraprendere la strada che ha portato alla formulazione dei test genomici

Sin dagli anni '80 è noto che un'accurata valutazione istopatologica del tessuto tumorale, dopo l'intervento chirurgico, fornisce informazioni importanti sul tipo di lesione con il grado di differenziazione, oltre a chiarire la classificazione dell'aggressività, la dimensione del tumore, lo stato linfonodale, ovvero se e quanti linfonodi sono stati aggrediti dalla malattia. Si tratta di fattori importanti, perché possono indicare il rischio di metastasi.

Tuttavia, in larghi studi condotti su donne operate di tumore e non trattate con farmaci, si è visto che, a parità di intervento e dei parametri tumorali appena citati, la prognosi era variabile. Questo è dovuto alle caratteristiche biologiche intrinseche del tumore ossia ai fattori (proteine) che ne determinano la crescita. Utilizzando test di profilazione genica si sono definite tre grandi categorie di tumore del seno:

- tumori ormono-dipendenti che crescono perché hanno i recettori per gli estrogeni e il progesterone e rispondono in modo anomalo agli stimoli ormonali
- tumori che crescono perché hanno un eccesso di HER2, cioè del gene in grado di provocare la crescita incontrollata delle cellule tumorali, e di conseguenza del recettore di HER2
- tumori senza alcun specifico recettore (triplo negativi) e che hanno mutazioni geniche per vari geni.

Lo studio dello stato dei recettori ormonali e di HER2 e dell'indice di proliferazione effettuato con tecniche di immunocitochimica (metodica che permette di vedere proteine, cd. antigeni nei tessuti/cellule) indica di per sé la possibilità di offrire terapie mirate. Tuttavia, attraverso gli studi del DNA/RNA dei tumori ormono-dipendenti, si è visto che l'assetto genico varia influenzandone ampiamente la prognosi.

Lo studio del profilo genomico di questi tumori ha quindi permesso di riconoscere quelli intrinsecamente meno aggressivi che possono essere curati con il solo trattamento anti-ormonale da quelli più aggressivi che possono necessitare di una chemioterapia oltre che dell'ormonoterapia.

## Tumore al seno, uno, ma tanti tipi diversi

Oggi, grazie ai passi avanti della ricerca, è possibile avere una vera e propria carta di identità del tumore al seno. Viene identificato innanzitutto il tipo di tumore, cioè se duttale (70-80% dei casi), lobulare (10-15%), oppure i tipi più rari e con il grado di differenziazione, riconoscibile dalle sigle **G1, G2, G3**.

A queste informazioni, si aggiungono quelle relative alle dimensioni del nodulo, la zona del seno colpita e l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi ascellari. Ma ancora non basta.

Per scegliere la terapia più adeguata, sono necessarie ulteriori indagini, che permettono di determinare il sottotipo **istologico/molecolare**. È così che è possibile sapere se si tratta di un sottotipo caratterizzato da cellule con recettori ormonali estrogeni e/o progesterone, contraddistinti dalle sigle **RO+ o HR+**.

Oppure se è **HER2**, vale a dire con un'iperespressione della proteina HER2. Oppure, se non è ormonosensibile e privo di iperespressione di HER2, e quindi rientra nel sottotipo classificato come **triplo negativo**.

## Le vostre domande, le nostre risposte

### *Il test si applica per tutti i tipi di tumore al seno?*

No, il tumore deve rispondere a ben precise caratteristiche: operato, in fase iniziale, con recettori ormonali positivi e HER2-negativo. A seconda del tipo di test, inoltre, i linfonodi devono essere negativi, oppure positivi ma in un numero massimo di tre.

### *A chi spetta la decisione di sottoporre la paziente al test?*

La decisione viene presa dall'oncologo insieme al team multidisciplinare della Breast Unit di appartenenza della paziente. Il risultato viene quindi valutato dal team multidisciplinare.

### *Come si esegue il test?*

Viene effettuato su un piccolo campione di tessuto tumorale, precedentemente asportato durante l'intervento chirurgico oppure la biopsia. L'esperto che materialmente se ne occupa è l'anatomo-patologo che, attraverso il vetrino e il microscopio, può stabilire quali sono i gruppi di geni espressi in uno specifico tessuto tumorale.

### *È doloroso?*

Assolutamente no, perché il campione viene prelevato mentre la paziente è "sotto anestesia" nel corso dell'intervento di asportazione del nodulo tumorale.

### *Quanto tempo ci vuole per avere i risultati?*

Dipende. Nel caso dei test genomici con servizio centralizzato ci vogliono circa 7-10 giorni, mentre sono necessari un paio di giorni lavorativi se i test vengono eseguiti in sede cioè nel laboratorio della Anatomia Patologica che effettua la diagnosi istologica.

## Le vostre domande, le nostre risposte

### *Perché non sempre viene eseguito?*

Il test genomico viene richiesto nei casi incerti sulla terapia più indicata, come stabilito dal Decreto 18 maggio 2021.

### *Quanto costa?*

Dovrebbero essere gratuiti per tutte le pazienti in Italia. Esistono però ancora ritardi burocratici e problemi organizzativi, che rendono i test un'opportunità che di fatto non è usufruibile in ogni Regione senza costi a carico della paziente.

### *Come si leggono i risultati?*

Tutti i test danno indicazione del rischio di recidiva espresso in termini numerici con uno score stabilito a livello internazionale in base ai risultati di studi clinici.

### *Va ripetuto a distanza di tempo?*

No, viene eseguito una sola volta lungo il percorso clinico della paziente ed esclusivamente nei casi elencati poco sopra. Ci sono però delle eccezioni. Si può ripetere qualora si verificassero problemi tecnici legati alla corretta esecuzione del test, oppure in caso di diagnosi di un secondo tumore al seno, primitivo e con le caratteristiche necessarie all'esecuzione del test.

### *Se dal test emerge che non è necessaria la chemio, negli anni successivi vengono richiesti dei controlli in più?*

No, il calendario degli esami è il medesimo, che viene impostato quando dal test emerge l'indicazione alla chemioterapia, salvo indicazioni diverse da parte dell'oncologo.

## Le vostre domande, le nostre risposte

### *Se l'oncologo non lo propone, si può richiedere il test?*

Alla base del rapporto tra medico e paziente devono esserci il dialogo e la fiducia. Pertanto, se l'oncologo non propone il test, la paziente deve conoscerne le ragioni e, se lo ritiene opportuno, può richiedere un secondo parere.

### *Dove posso trovare informazioni specifiche sui test genomici?*

Sul sito dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica - **aiom.it** - sono presenti parecchi documenti a tal proposito, che spiegano in maniera scientifica le varie tipologie di test, le indicazioni, gli studi clinici a supporto. Oppure si può navigare sul sito di Europa Donna - **europadonna.it** - che ha una sezione dedicata ai test genomici, spiegati con terminologia scientifica, ma comprensibili anche dai non addetti.

### *Le associazioni territoriali possono aiutare a capire di più e a guidare in questo processo?*

Certo, anche perché con il PON, il Piano Oncologico Nazionale 2023-2028, le Associazioni pazienti avranno un ruolo ancora più importante nel farsi portavoce dei bisogni delle donne e parte attiva nelle scelte di politica sanitaria, anche per quanto riguarda l'utilizzo su tutto il territorio nazionale dei test genomici.

### *Che cos'è NGS - Next Generation Sequency?*

È una nuova tecnica di sequenziamento che consente di identificare, in tempi rapidi e in maniera precisa, il profilo mutazionale della neoplasia nonché di identificare il rischio di svilupparla.

Le alterazioni molecolari individuate grazie a questa tecnica consentono di scegliere la terapia mirata in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza delle pazienti.

## I diversi tipi di test genomici

I test genomici per il tumore in stadio precoce sono stati sviluppati con lo scopo di contribuire, assieme agli altri dati clinico-patologici, a supportare il team multidisciplinare nella scelta terapeutica personalizzata e prevenire un sovratrattamento chemioterapico.

I test disponibili si chiamano **Prosigna, MammaPrint, Oncotype DX, Endopredict** e non sono tutti uguali, come indicato nella tabella. Di questi quattro, però, solo Oncotype DX e MammaPrint hanno, ad oggi, il più alto livello di evidenza come emerso dagli studi clinici, tanto da essere raccomandati dalle più importanti Linee Guida Nazionali e Internazionali sia per la valenza prognostica, sia per quella predittiva.

La legge di bilancio del 2020 ha stanziato un fondo specifico per il rimborso dei test genomici, pari a 20 milioni di euro

I test genomici sono entrati in uso in Italia all'inizio degli anni 2000.

## Cosa hanno dimostrato gli studi clinici

Solo per MammaPrint e Oncotype DX sono ad oggi disponibili studi clinici randomizzati di validazione prospettica.

Gli studi **TAILORx** e **RxPONDER**, valutano il test Oncotype DX® e lo studio MINDACT il test MammaPrint®.

### TAILORx

La nuova valutazione a 12 anni conferma i risultati emersi dalla prima analisi e fa chiarezza su chi ottenga un beneficio dalla chemioterapia. Le pazienti di età pari o inferiore a 50 anni con un Recurrence Score da 16 a 25 ottengono dalla chemioterapia un beneficio che dura fino a 12 anni. Per le pazienti con risultati di Recurrence Score tra 0 e 25 il rischio di recidiva a distanza a 12 anni resta sotto il 10%, è una percentuale che indica un rischio basso. In questo studio sono state arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi.

### RxPONDER

Lo studio ha mostrato che la grande maggioranza delle donne in post-menopausa può evitare la chemioterapia ed essere trattata con la terapia anti-ormonale. Al contrario, le pazienti in pre-menopausa con tumore del seno con le stesse caratteristiche, dovrebbero essere trattate con la chemioterapia adiuvante. In questo studio sono state arruolate pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi.

### MINDACT

Lo studio ha arruolato pazienti sia con linfonodi ascellari negativi, sia con interessamento di 1-3 linfonodi ascellari. L'obiettivo primario era di valutare l'utilità clinica del risultato del test (rischio genomico) nel selezionare le pazienti da candidare a chemioterapia rispetto ai tradizionali criteri clinico-patologici (rischio clinico). Nell'ambito delle pazienti ad alto rischio clinico e basso rischio genomico che avevano ricevuto chemioterapia, la sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata del 94,7. Alla luce di tali risultati circa il 46% delle pazienti ad alto rischio clinico potrebbe non ricevere chemioterapia adiuvante in aggiunta all'ormonoterapia.

## Caratteristiche dei quattro test più commercializzati in Italia

	Oncotype DX	Prosigna o PAM50	MammaPrint & Blueprint	EndoPredict
<b>Numero Geni</b>	21 geni	58 geni	70 geni - MammaPrint 80 geni - Blueprint	12 geni
<b>Caratteristiche popolazione a cui il test è stato proposto</b>	Pazienti con tumore al seno in fase iniziale, RO+HER2-  Linfonodi ascellari negativi o con massimo 3 positivi	Pazienti post-menopausa con tumore al seno RO+HER2-  Linfonodi ascellari negativi (stadio I o II) o massimo 3 positivi (stadio II o III)	Pazienti pre-o post-menopausa con tumore al seno stadio I-II, ≤ 5 cm, ER+ , ER-  Linfonodi ascellari negativi o con massimo 3 positivi	Pazienti con tumore al seno ER+, HER2-  Linfonodi ascellari negativi o con massimo 3 positivi
<b>Scopo del test</b>	<b>Rischio recidiva a 5 anni</b>  Prognostico per rischio di ricorrenza a 10 anni  Predittivo per beneficio da chemioterapia adiuvante	<b>Rischio recidiva a 10 anni in pazienti in trattamento con terapia ormonale</b>  Sottotipizzazione Molecolare	<b>Rischio recidiva a 5 anni</b>  Beneficio della chemioterapia Sottotipizzazione Molecolare	<b>Rischio recidiva a 10 anni in pazienti in trattamento con terapia ormonale</b>  Predizione beneficio chemioterapia recidiva 5-15 anni



### Europa Donna Italia

Il movimento che tutela i diritti alla prevenzione e alla cura del tumore al seno

Via Conservatorio 15  
20122 Milano

[www.europadonna.it](http://www.europadonna.it)

### 47 i paesi in Europa

che hanno una sede di Europa Donna, a tutela delle donne con tumore al seno

### 185 le associazioni

che fanno parte della rete di Europa Donna Italia

### 21 gli esperti

noti a livello internazionale che fanno parte del **CTS**, Comitato Tecnico Scientifico

### 29 gli anni di vita

di Europa Donna Italia, fondata nel 1994

### 300 le ore di formazione

per le associate dal 2016 al 2022, di cui circa 30 nell'ultimo anno

### 3200 le partecipanti alle Academy

tra il 2016 e il 2022, di cui 500 nel 2022

### 60 i congressi scientifici

che hanno visto la partecipazione di Europa Donna Italia nel 2022

### IT32 J030 6909 6061 0000 0013 702 l'Iban

per effettuare donazioni, oppure diventare soci nel caso di privati. Le attività di Europa Donna Italia sono rese possibili da chi crede nella nostra missione e ci sostiene

### 97560520153 il codice fiscale di Europa Donna Italia

da inserire nella dichiarazione dei redditi, al fine di effettuare la donazione del **5 per mille all'associazione**.

### 02 367 09790 il numero telefonico

della Segreteria

## Il Fondo Nazionale e le linee guida dal 2020

### Test genomici: cosa dice la legge

Il decreto 18 maggio 2021 del Ministro della Salute, pubblicato in Gazzetta Ufficiale a luglio 2021, ha reso i test genomici rimborsabili in tutta Italia per le pazienti con tumore del seno in fase iniziale responsivo alle terapie ormonali e negativo per HER2. Questo, alla luce dei benefici degli esiti di tali test per questa categoria di pazienti, dimostrati da numerosi studi scientifici. Nel decreto vengono spiegate nel dettaglio le modalità e i requisiti necessari, al fine di accedere al fondo specifico per il rimborso dei test genomici, pari a 20 milioni di euro, stanziato con la legge di bilancio del 2020.

### Come si comportano le diverse Regioni

I 21 sistemi sanitari regionali e provinciali presenti in Italia hanno reso effettiva la legge nazionale (il decreto 18 maggio 2021) con altri decreti attuativi e l'avvio delle gare d'acquisto. Esistono però ancora ritardi burocratici e problemi organizzativi in diverse zone d'Italia con ostacoli all'accesso a questi test per tutte le donne che ne avrebbero diritto e potrebbero trarne vantaggio.

### Come cambia la procedura per le pazienti seguite in una regione diversa da quella di residenza

Le pazienti che vengono curate in un Centro al di fuori della propria regione di residenza, devono presentare la richiesta alla ASL di appartenenza, affinché venga dato il benestare alla rimborsabilità del test genomico. Questa procedura potrebbe generare ritardi rispetto ai tempi richiesti per l'esecuzione del test. Va detto inoltre che non è previsto il rimborso nel caso di test eseguito privatamente.

test genomici

cosa sono  
quando si possono fare  
chi li prescrive  
dove si eseguono  
quali benefici

Revisione scientifica

Anna Sapino

Prof.ssa di Anatomia Patologica, Direttrice Dipartimento di Scienze Mediche  
- Università degli Studi di Torino

Donatella Santini

US Patologia della Mammella e delle Ghiandole Endocrine, Anatomia Patologica  
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi Bologna

A cura di

Cinzia Testa, giornalista

Progetto grafico

Cécile Gautier

Stampato da

Fotolito Farini

Progetto realizzato grazie al contributo non condizionante di



EXACT  
SCIENCES

QUIMARK

sanofi

Collana



I Focus

Finito di stampare, Aprile 2023



Con il patrocinio di:



## Europa Donna Italia

Il movimento che tutela i diritti alla prevenzione  
e alla cura del tumore al seno

Via Conservatorio 15  
20122 Milano  
[www.europadonna.it](http://www.europadonna.it)