

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi

Azienda USL di Modena

in collaborazione con  
Regione Emilia-Romagna  
Assessorato Politiche per la Salute



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**La sorveglianza epidemiologica  
dello screening dei tumori della  
mammella nella Regione Emilia-  
Romagna**

Seminario di studio

**Bologna, 23 marzo 2015**

**Sala Conferenza A, terza torre,  
Regione Emilia-Romagna  
Viale della Fiera n. 8 – Bologna**

# Caratterizzazione biologica per un corretto trattamento personalizzato: l'esperienza dell'Emilia-Romagna sul controllo di qualità *D. Santini; C. Zamagni*

D. Santini

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

[donatella.santini@aosp.bo.it](mailto:donatella.santini@aosp.bo.it)

...2015

TERAPIA  
PROGNOSI



BIOMARCATORI

ER  
PgR  
Erb2  
Ki67

DIAGNOSI PATOLOGICA  
TRADIZIONALE

Diagnosi e  
stadiazione  
pTNM

Fornire «cure»:...  
“diagnosticate con precisione”  
per essere trattate con  
TERAPIE basate su regole  
prevedibile di «EFFICACIA»

...2015

TERAPIA  
PROGNOSI



BIOMARCATORI

ER  
PgR  
Erb2  
Ki67

DIAGNOSI PATOLOGICA  
TRADIZIONALE

Diagnosi e  
stadiazione  
pTNM

Fornire «cure»:...  
“diagnosticate con precisione”  
per essere trattate con  
TERAPIE basate su regole  
prevedibile di «EFFICACIA»

VALIDITA' CLINICA  
VALIDITA' ANALITICA  
UTILITA' CLINICA

...2015

MEDICINA  
PERSONALIZZATA

TESTs

CENTRALITA' DEL TEST  
« GOVERNO CLINICO »  
nel PDTA  
UNITA' DI SENOLOGIA  
BREAST UNIT

TEST DIAGNOSTICI e  
INTEGRAZIONE DEI DATI TESTS  
sono il link CRITICO per il successo della  
medicina personalizzata

...2015

MEDICINA  
PERSONALIZZATA

TESTs

CENTRALITA' DEL TEST  
« GOVERNO CLINICO »  
nel PDTA  
UNITA' DI SENOLOGIA  
BREAST UNIT

**TEST DIAGNOSTICI e  
INTEGRAZIONE DEI DATI TESTS  
sono il link CRITICO per il successo della  
medicina personalizzata**

**FALSI -POSITIVI /FALSI -NEGATIVI  
ancora frequenti...**

....come ci condizionano i "MEDIA"

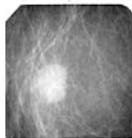
...2015

## THE WALL STREET JOURNAL

January 4, 2008, 8:09 am

### Breast Cancer Test Errors Cause Faulty Treatment

Posted by Jacob Goldstein



The era of personalized medicine won't work unless we can also find our way into the era of reliable diagnostic testing. And in the case of breast cancer — one of the diseases with good personalized drugs for certain types of tumors — the diagnostic tests aren't working very well, the WSJ reports.

As a result, many women who would benefit from drugs such as Genetech's Herceptin or GlaxoSmithKline's Tykerb are going without because faulty tests say their tumors wouldn't respond to the drugs. At the same time, errant tests also cause other women are to take drugs that aren't right for their type of tumor.

"If we tried to market pregnancy tests with this rate of inaccuracy, they would be taken off the market," says Allen Gown, chief pathologist of PhenoPath Laboratories in Seattle, told the WSJ. "It means there are a lot of women being treated inappropriately."

A study published last year a performed Her-2 tests, which Herceptin. It found that 14% t negative. Of the wggad.net

## The New York Times

### Prone to Error: Earliest Steps to Find Cancer

By STEPHANIE SAUL

Published: July 19, 2010

Monica Long had expected a routine appointment. But here she was sitting in her new oncologist's office, and he was delivering deeply disturbing news.

## The New York Times

### Cancer Fight: Unclear Tests for New Drug

By GINA KOLATA

Published: April 19, 2010

Dr. Linda Griffith was at a conference in Singapore in early January when she felt a lump in her breast. She assumed it was nothing — a cyst. And anyway, she had no time for it. She was on a Sunday night and the next Tuesday morning was at a conference in Florida.



## THE WALL STREET JOURNAL

ONLINE  
January 4, 2008

### Bad Cancer Tests Drawing Scrutiny

By ANNA WILDE MATHEWS  
January 4, 2008; Page B1

Thousands of breast-cancer patients may be getting the wrong treatment because of errors in two laboratory tests widely used to determine which drugs are prescribed.

" Thousand of breast cancer patients may be getting the wrong treatment because of **ERRORS** in two laboratory tests widely used to determine which drugs are prescribed"

....come ci VEDONO.. i "MEDIA"

...2015



Pathology will assume a critical role in health care delivery



1. Have a unique knowledge of disease processes
2. Are knowledge integrators
3. Can get access to all the diagnostic data necessary
4. ARE RESPONSIBLE FOR THE TESTING THAT IS DRIVING THERAPY

...COME L'INDUSTRIA RICONOSCE QUESTE OPPORTUNITA'.

...2015

WSJ.com THE WALL STREET JOURNAL ONLINE

January 23, 2008

### Roche to Acquire Ventana for \$3.4 Billion

By JEANNE WHALEN  
January 23, 2008; Page A20

After trying for seven months to win over Ventana Medical Systems Inc., Swiss drug giant Roche Holding AG said it reached an agreement to acquire the U.S. diagnostics company for \$3.4 billion.

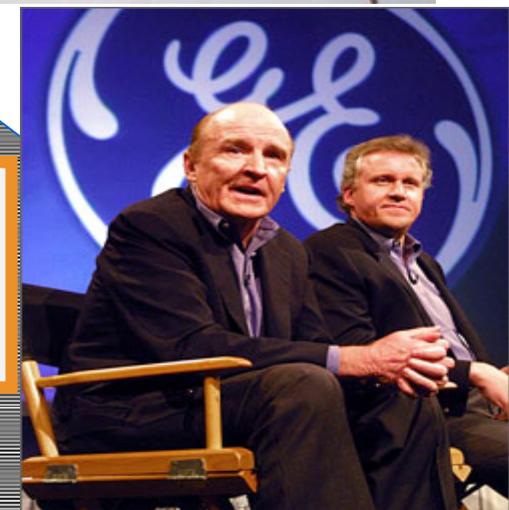
The deal advances Roche's aim of diversifying more into machines and other tools that help diagnose and monitor disease. Ventana's board approved the deal after Roche raised its offer by 19%. Ventana makes instruments that analyze human tissue and cells for signs of cancer and infectious disease. Roche believes such tools will make up a greater share of health-care spending in the future.

Roche has moved aggressively to build its diagnostics business in the past year as signs of trouble in the pharmaceutical industry have mounted. Sales of prescription drugs are growing at their slowest pace in years, and many drug companies are having trouble discovering new medicines.

Roche's prescription-drug sales have fared better than those of many rivals, but the company is still hedging its bets by expanding more into diagnostics. In addition to Ventana, Roche in the past year has said it would acquire two other diagnostics companies: closely held NimbleGen Systems Inc., of Madison, Wis., for \$272.5 million, and Bioveris Corp., of Gaithersburg, Md., for \$600 million.

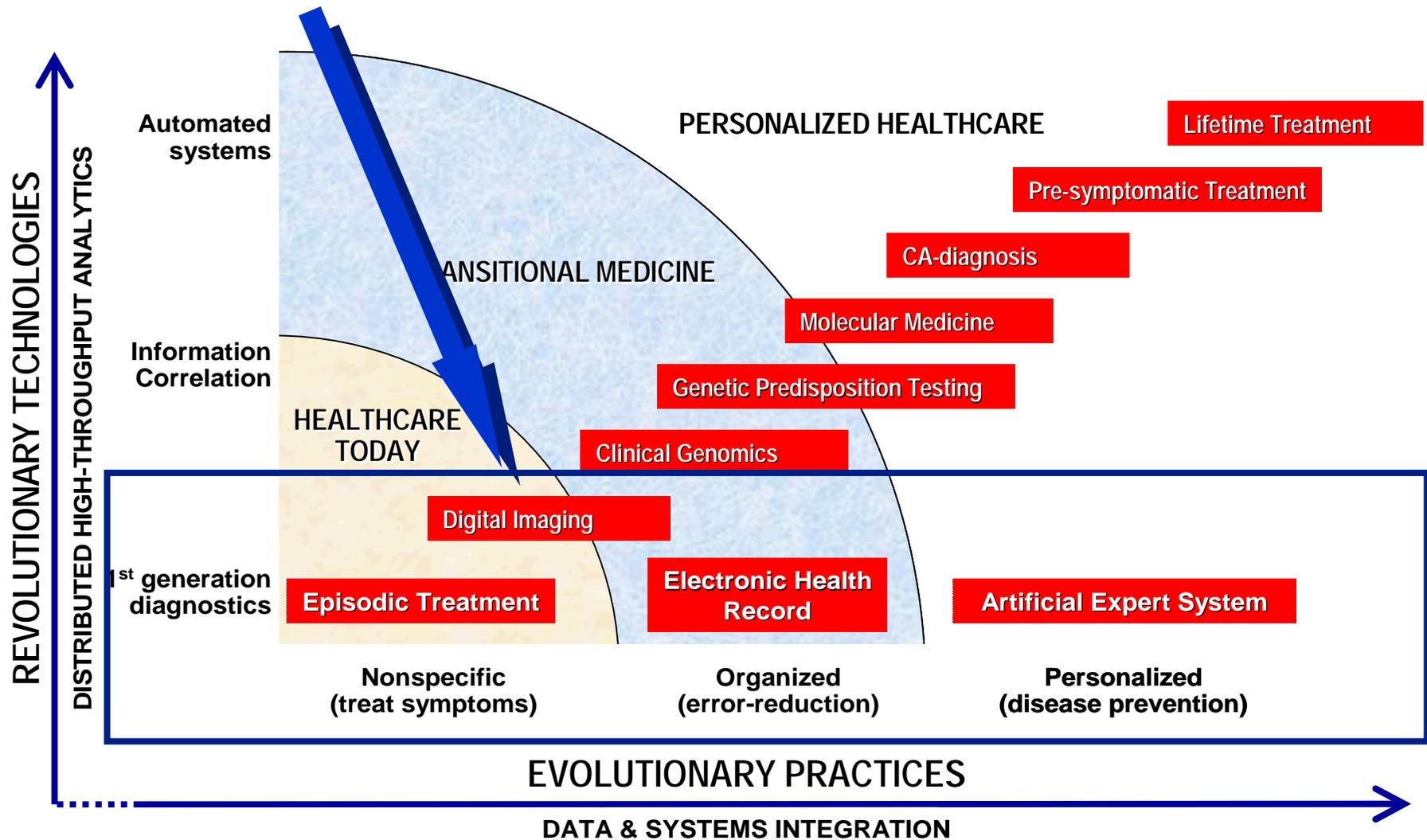


Franz Humer



Are diagnostics the *new* wonder drug on Wall Street?

**...COME L'INDUSTRIA RICONOSCE QUESTE OPPORTUNITA'. ...2015**





...2010

**~20% TEST RO sono potenziali FALSI NEGATIVI**

J Clin Oncol 28, 2010

**~20-40% tasso errore diagnosi ERB2 positivo**

J Clin Oncol 16,2010

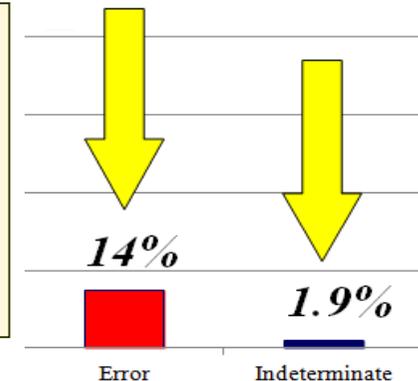
...2015

## STANDARDIZZAZIONE

2007-2013-2015 ASCO/CAP Guidelines for HER2

2010 ASCO/CAP Guidelines for ER/PR testing

~15-20% ERB2 FALSO positivo IIC  
~ 10% ERB2 FALSO negativo IIC  
~ 10-15% ERB2 FALSO negativo ISH



**Ridotto la stima di TEST RO FALSI NEGATIVI**



...2015

<b>CONDIVISIONE MULTIDISCIPLINARE</b>	<b>Linee Guida PDTA</b> Coordinamento interazione UO
<b>EMB</b>	Informazione scientifica sull'efficacia intervento
<b>IMPARARE DALL'ESPERIENZA</b>	<b>AUDIT CLINICO GESTIONE RISCHIO</b>
<b>RESPONSABILIZZAZIONE</b>	Perseguire <b>QUALITA'</b> non come compito del singolo ma come impegno del Team
<b>SVILUPPO PROFESSIONALE</b>	<b>Formazione</b>

## Gestione della Qualità Quality Management

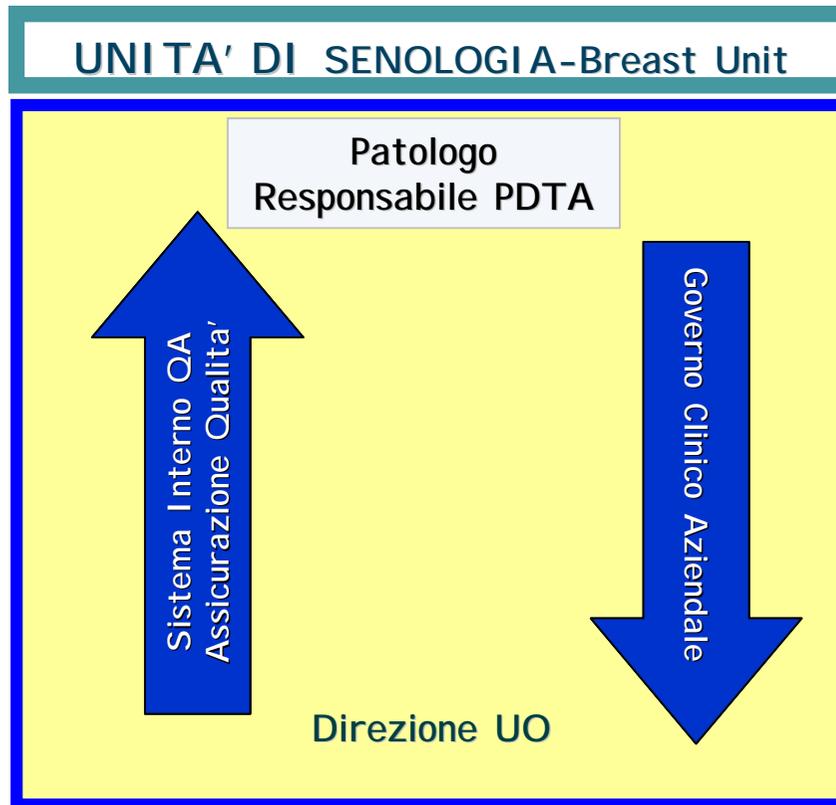
- 1) Quality Assurance (QA)
- 2) Controlli Qualità (QC)
- 3) Miglioramento Qualità (QM)

Insieme costituiscono "Sistema Qualità"  
L'interazione di questi elementi porta ad una

**MI GLI ORE QUALITÀ**

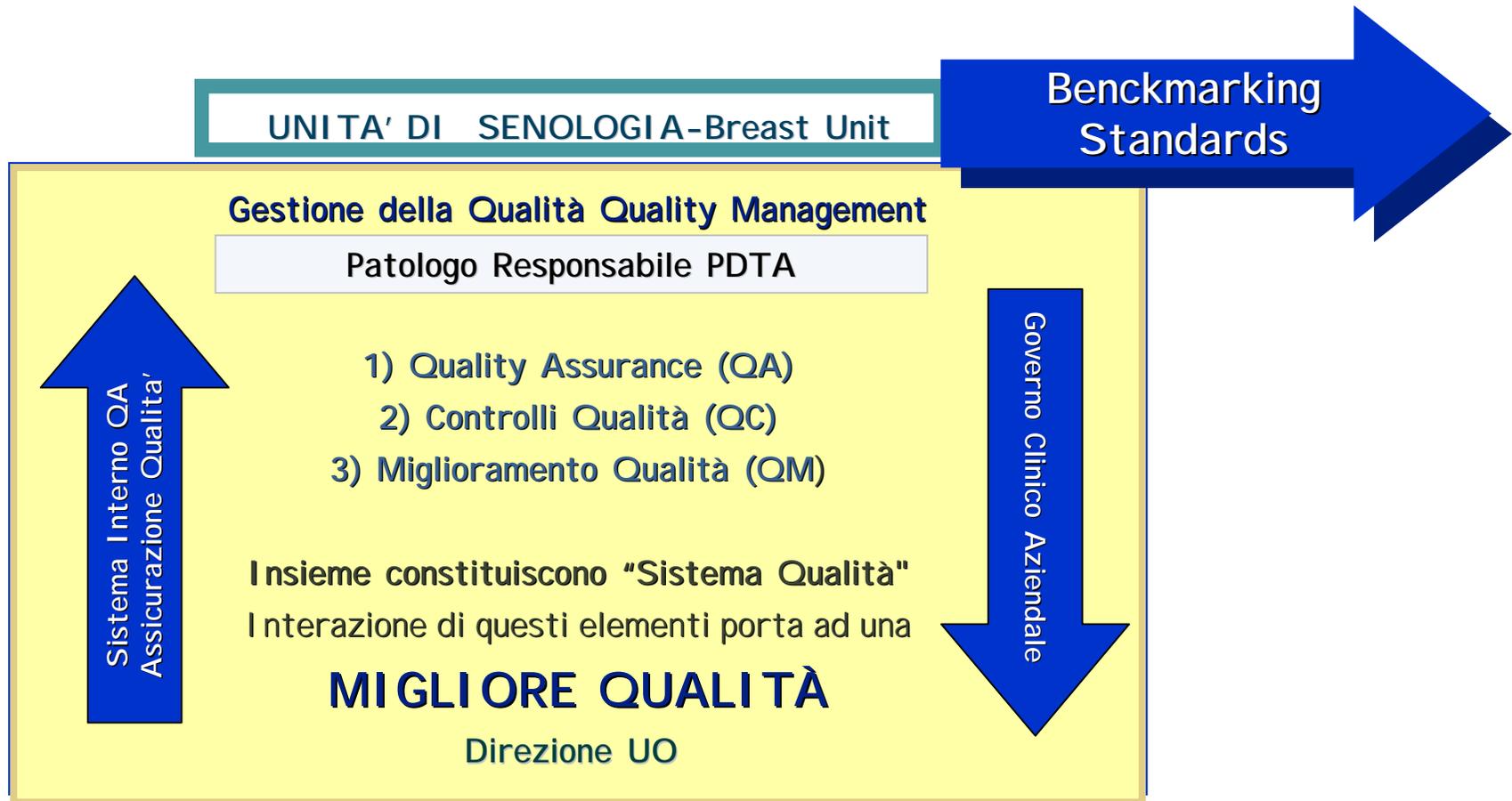


# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015



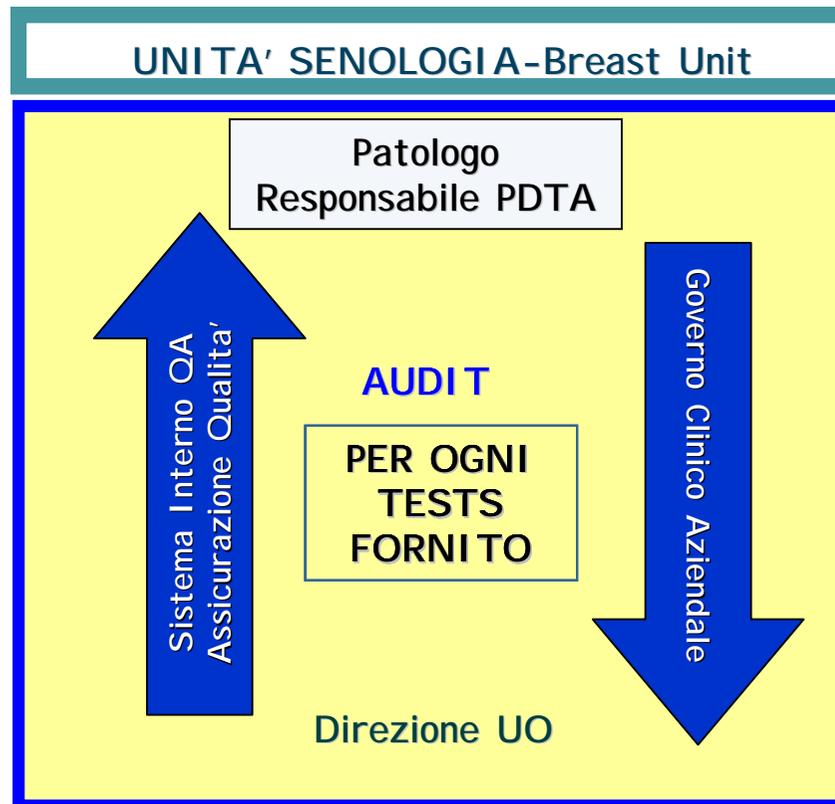


# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015



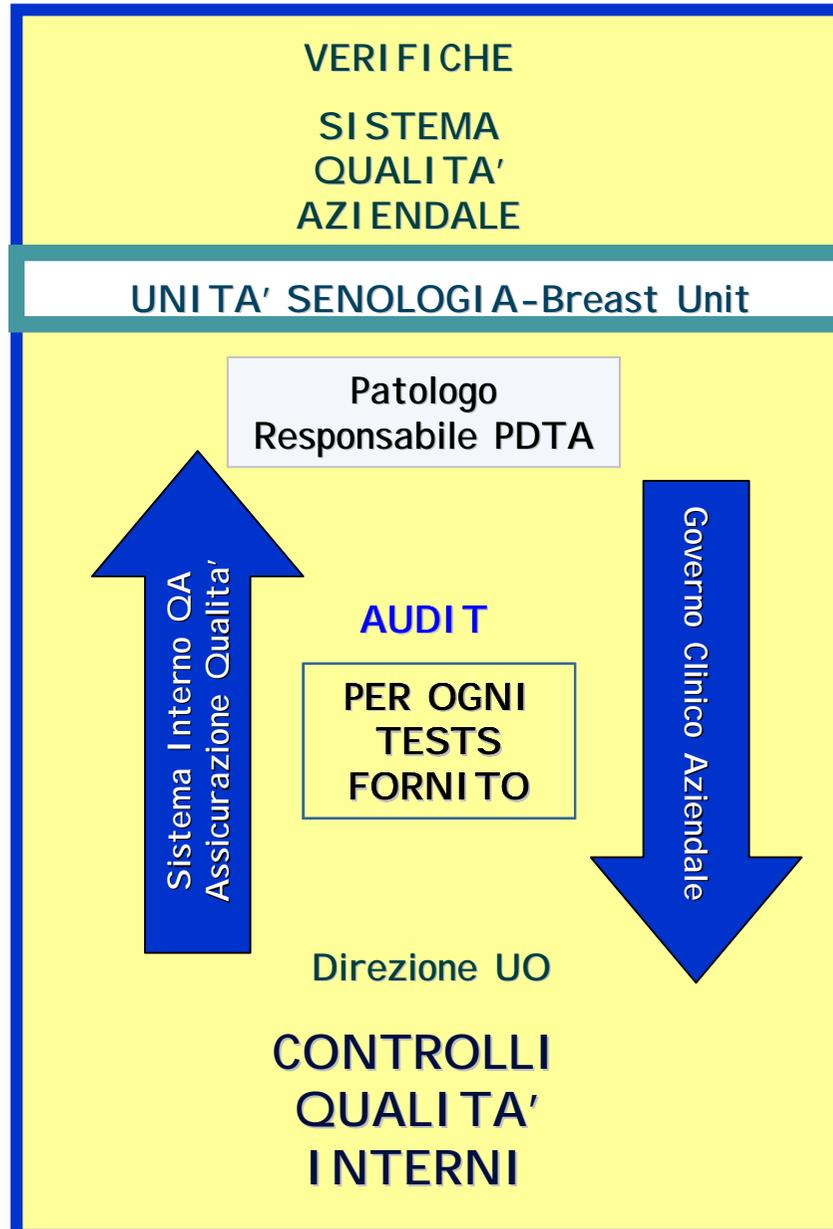


# CENTRO SENOLOGIA-Breast Unit...2015





# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015





# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015

EQA

UNITA' SENOLOGIA-Breast Unit

Patologo  
Responsabile PDTA

Benchmarking  
Standards

Enti di  
Certificazione

Sistema Interno QA  
Assicurazione Qualita'

AUDIT

PER OGNI  
TESTS  
FORNITO

Governo Clinico Aziendale

Enti Regolatori

Direzione UO



# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015

Organizzato  
Volontario

EQA

Strutturato  
Provider

UNITA' SENOLOGIA-Breast Unit

Patologo  
Responsabile PDTA

Benchmarking  
Standards

Enti di  
Certificazione

-Struttura  
-Percorso

Sistema Interno QA  
Assicurazione Qualita'

AUDIT

PER OGNI  
TESTS  
FORNITO

Governo Clinico Aziendale

Professionali  
Tecnici

Enti Regolatori

Direzione UO

Regione:  
Screening Organizzati  
Commissione Oncologica

Nazionali:  
2016 BREAST UNIT



# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015

Organizzato  
Volontario

EQA

Strutturato  
Provider

UNITA' SENOLOGIA-Breast Unit

Patologo  
Responsabile PDTA

Benchmarking  
Standards

Enti di  
Certificazione

-Struttura  
-Percorso

Sistema Interno QA  
Assicurazione Qualita'

AUDIT

PER OGNI  
TESTS  
FORNITO

Professionali  
Tecnici

Enti Regulatori

Governo Clinico Aziendale

Regione:  
Screening Organizzati  
Commissione Oncologica

Direzione UO

Nazionali:  
2016 BREAST UNIT

Valutare competenze individuali,  
affidabilità metodi dei tests  
**DIFFERENTI LIVELLI SISTEMA**



# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015

Organizzato  
Volontario

EQA

Strutturato  
Provider

UNITA' SENOLOGIA-Breast Unit

Patologo  
Responsabile PDTA

Benchmarking  
Standards

Enti di  
Certificazione

-Struttura  
-Percorso

Sistema Interno QA  
Assicurazione Qualita'

AUDIT

PER OGNI  
TESTS  
FORNITO

Governo Clinico Aziendale

Professionali  
Tecnici

Enti Regulatori

-strutturali  
-"performance"  
•tecnico  
•interpretativi  
•qualitativi

Direzione UO

Regione:  
Screening Organizzati  
Commissione Oncologica

Nazionali:  
2016 BREAST UNIT

1. Diagnostica Istologica
2. Diagnostica Citologica
3. Markers IIC
4. Markers Molecolari

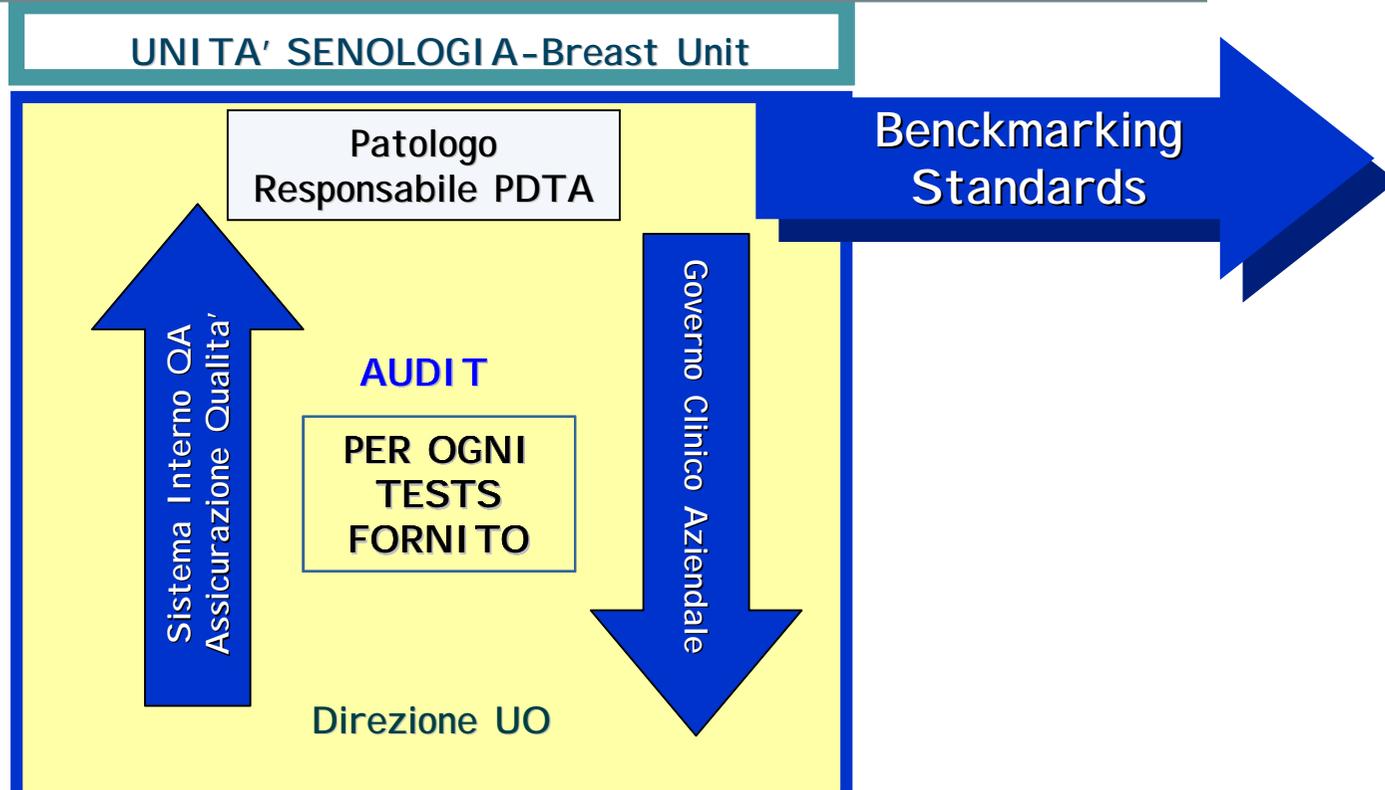
Standard ISO  
15189/17043

TEMPI ??



# UNITA' SENOLOGIA-Breast Unit...2015

## CONTROLLI QUALITA' IMPORTANZA degli obiettivi



**NON SOLO confronto risultati TESTs ma MECCANISMI  
PER ATTIVARE AZIONI DI MIGLIORAMENTO**

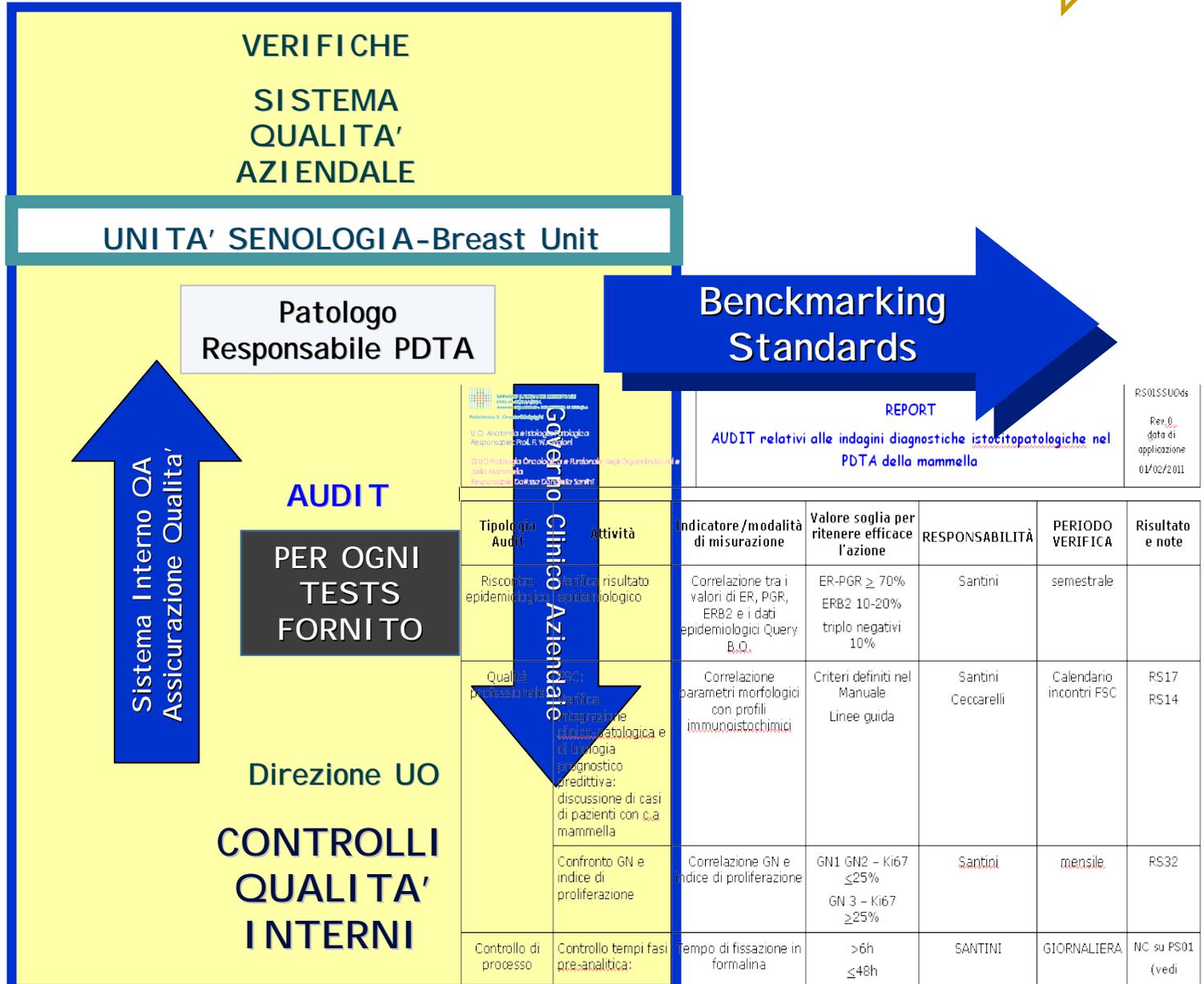


## MECCANISMI

- 1. Eliminare errori-problemi cronici**
- 2. Identificazione dei problemi e relativi metodi di correzione**
- 3. Adozione di metodi CONDIVISI più accurati e riproducibili**
- 4. Miglioramento formativo- learning organizzazione, tecnica metodologica**

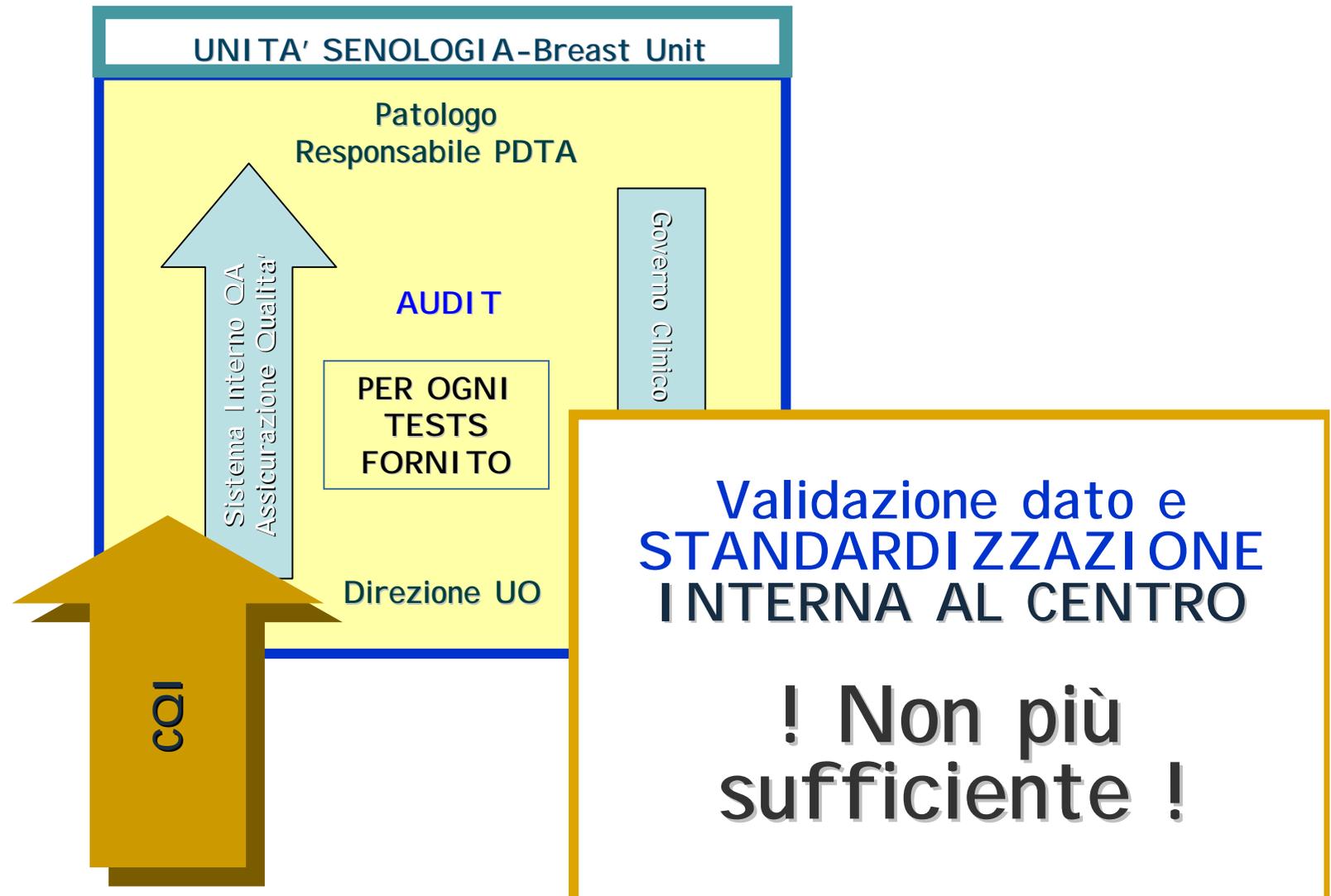


# PDTA-Breast Unit... DA DOVE PARTIAMO.....2015



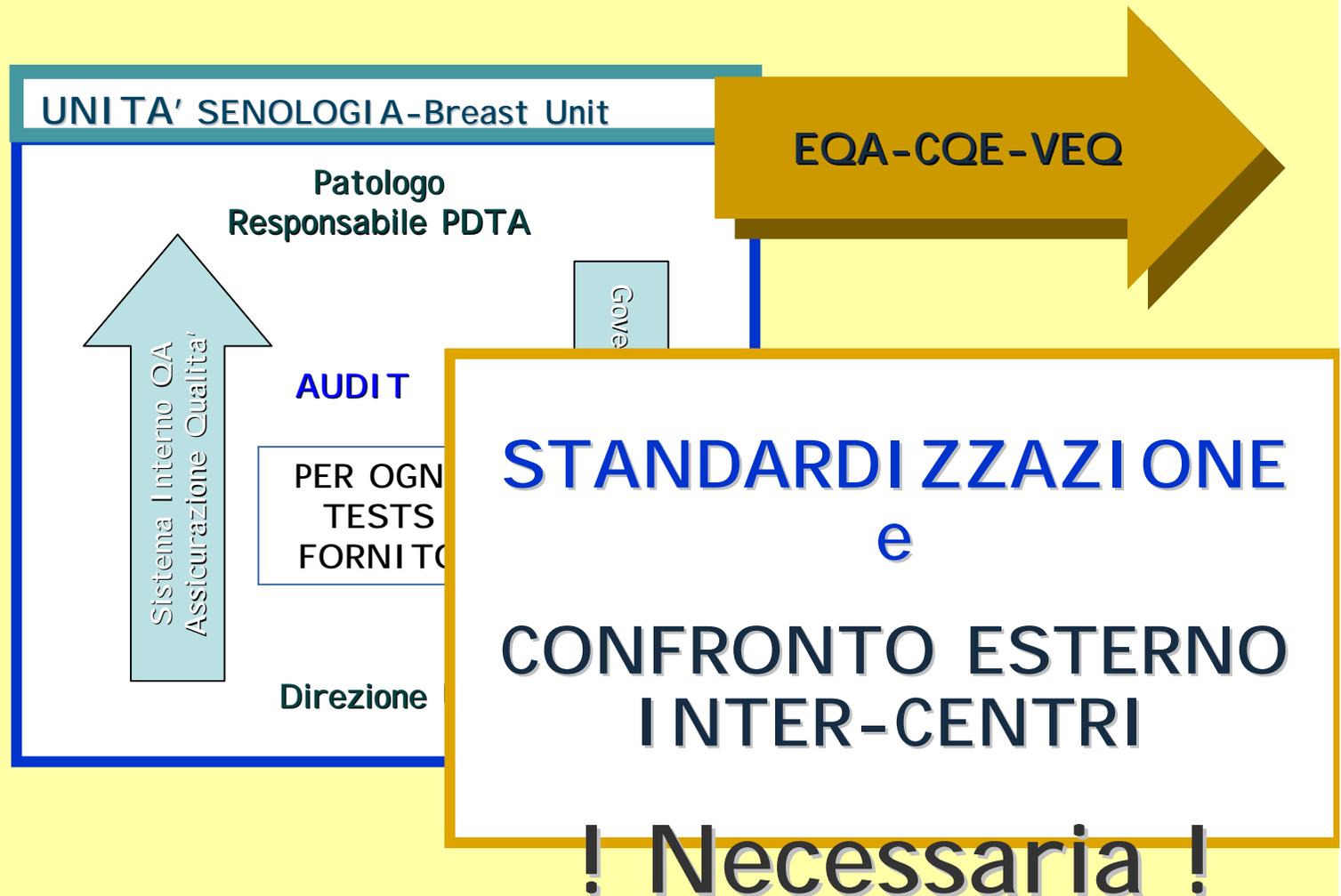


# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015





# UNITA' SENOLOGIA-PDTA-Breast Unit...2015



# Vantaggio di COE

- 1) migliore qualità assistenza
- 2) maggiore garanzia che le prestazioni analitiche siano «**cl clinicamente rilevanti**»



EQA-CQE-VEQ

PROFICIENCY TEST : programma in cui più campioni sono periodicamente inviati ai membri di un gruppo di Labs per analisi e/o identificazione; dati di ogni Lab confrontati con quelli degli altri Labs del gruppo e/o con un valore standard assegnato, e riferito ai laboratori partecipanti

Ring QC Study: **studi di confronto tra metodologie nati per esigenza di uniformare la lettura ed interpretazione forniscono preziose informazioni sulla concordanza delle tecniche tra diversi laboratori e sui fattori che possono portare a risultati discordanti**



DA DOVE PARTIAMO:

BIOMARCATORI QUALITA' DEL RISULTATO.....

**8 ACCURATO:** quanto il risultato è vicino a valore standard o valore reale

**8 PRECISO:** si riferisce al livello con cui ripetute misurazioni possono essere duplicate.



## DA DOVE PARTIAMO: BIOMARCATORI QUALITA' DEL RISULTATO.....

- 8 **ACCURATO:** quanto il risultato è vicino a valore standard o valore reale
- 8 **PRECISO:** si riferisce al livello con cui ripetute misurazioni possono essere duplicate.

### Ripetibilità

Variazione di un processo svolto da una **sola persona sullo stesso elemento**, alle stesse condizioni, entro i limiti stabiliti

### Riproducibilità

Uno dei principi fondamentali del metodo scientifico e si riferisce ad un **processo o attività accuratamente replicato** entro limiti stabiliti da qualcun altro



## DA DOVE PARTIAMO: BIOMARCATORI QUALITA' DEL RISULTATO.....

- 8 **ACCURATO:** quanto il risultato è vicino a valore standard o valore reale
- 8 **PRECISO:** si riferisce al livello con cui ripetute misurazioni possono essere duplicate.

### Ripetibilità

La variazione di un processo svolto da una sola persona sullo stesso elemento, alle stesse condizioni, entro i limiti stabiliti

### Riproducibilità

Uno dei principi fondamentali del metodo scientifico e si riferisce ad un processo o attività accuratamente replicato entro limiti stabiliti da qualcun altro

### Ripetibilità

- 8 Stesso operatore
- 8 Stesso strumento
- 8 Stessi reagenti
- 8 Stessa Ubicazione

### Riproducibilità:

- 8 Operatori Diversi
- 8 Strumenti Diversi
- 8 Reagenti Diversi
- 8 Luoghi diversi



DA DOVE PARTIAMO:

BIOMARCATORI QUALITA' DEL RISULTATO.....

- 8 **ACCURATO:** quanto il risultato è vicino a valore standard o valore reale
- 8 **PRECISO:** si riferisce al livello con cui ripetute misurazioni possono essere duplicate.

### Ripetibilità

Variazione di un processo svolto da una sola persona sullo stesso elemento, alle stesse condizioni, entro i limiti stabiliti

#### Ripetibilità

- 8 Stesso operatore
- 8 Stesso strumento
- 8 Stessi reagenti
- 8 Stessa Ubicazione

### Riproducibilità

Uno dei principi fondamentali del metodo scientifico e si riferisce ad un processo o attività accuratamente replicato entro limiti stabiliti da qualcun altro

#### Riproducibilità:

- 8 Operatori Diversi
- 8 Strumenti Diversi
- 8 Reagenti Diversi
- 8 Luoghi diversi

## Inter-Operabilità

La capacità di due o più sistemi o organizzazioni di scambiare e utilizzare le informazioni e le tecniche



DA DOVE PARTIAMO:  
BIOMARCATORI QUALITA' DEL RISULTATO.....

Ripetibilità

Interoperabilità

Riproducibilità

Quality Management

Quality Assurance  
QA

Controlli Qualità  
QC

- Accuratezza: abilità di ottenere  
Precisione: abilità di produrre

**-QC Interni in Labs**  
**-QC Esterni vs Labs**

Pianificazione ed organizzazione di un sistema di qualità interno e la partecipazione e l'adesione a programmi di Controlli Esterni Qualità su base regionale, nazionale o sopranazionale

**Il controllo di qualità  
inter e intra-  
laboratorio  
è un DOVERE del  
Servizio di  
Anatomia-Patologica**

- 8 Scarsa cultura della QUALITA'
- 8 Mal definiti OBBLIGHI
- 8 Mal definiti «*Controllati-Controllori*»
  
- 8 **ITALIA: ATTIVITA'** spesso "volontaristica"
  
- 8 Sviluppo del programma sotto la responsabilità di "????"

- 8 United Kingdom National External Quality Assessment Schemes (UK NEQAS) -
- 8 QC Net - Belgio
- 8 German External Quality Assessment Schemes (G- EQUAS)
- 8 Irish External Quality Assessment Schemes (IEQAS)
- 8 College of American Pathologists (CAP) - USA
- 8 The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA Quality Assurance Programs)

## IL SUPPORTO DELLE AZIENDE... 2015



### Pharmaceutical Strategic Marketing & Communication

GENACTIS è un'affermata società multinazionale di consulenza in campo farmaceutico e biotecnologico con sedi nei principali mercati europei. All'esperienza nel mercato farmaceutico italiano, maturata attraverso centinaia di progetti portati a termine per le maggiori aziende farmaceutiche al mondo, uniamo le risorse di una grande azienda multinazionale.

GENACTIS è strutturata in 6 [Centri di Eccellenza](#) che ruotano attorno al nostro core business delle indagini di mercato:

- Indagini di mercato
- Advanced Analytics
- Pricing & Reimbursement
- Supporto alle Decisioni Cliniche
- Branding & Positioning
- Advanced Information Technology

Utilizzati separatamente, o integrati in un solo progetto, gli elementi di questa struttura ci permettono di fornire ai nostri clienti le soluzioni più appropriate e differenzianti all'interno del mercato.

Il nostro intento è quello di fornire soluzioni e trasformare le opportunità in successo.



Al nostro gruppo di ricerca



Client Log-in

Visita il sito del  
Gruppo GENACTIS

[www.genactis.com](http://www.genactis.com)

Gruppo GENACTIS

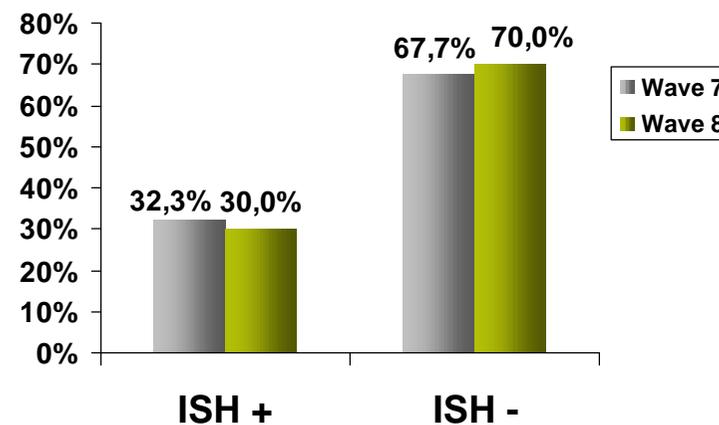
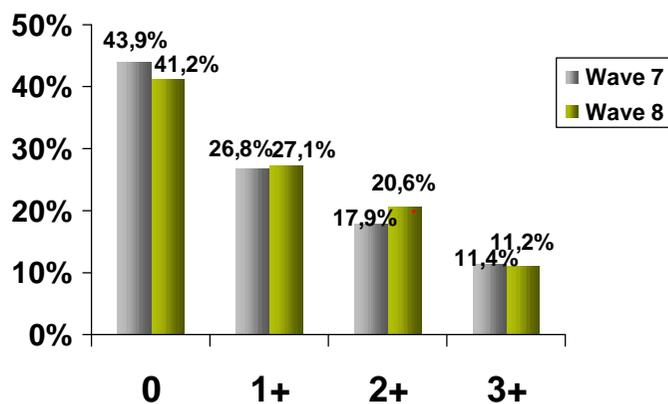




## W7-W8 Risultati dei test IHC e ISH – wave 7 (ID1-109) vs. wave 8 (ID1-112)

Score	Test IHC wave 7	Test IHC wave 8
0	2055	1939
1+	1253	1275
2+	836	968
3+	532	525
	<b>4676**</b>	<b>4707**</b>

Score	Test ISH wave 7	Test ISH wave 8
+	284	297
-	594	692
	<b>878*</b>	<b>989*</b>



La differenza tra positivi e negativi tra una wave e l'altra non è statisticamente significativa al 95%



## W7-W8

	Test HER2 waves 8	Positività HER2
GLOBALE	37.193	<b>16.2%</b>

ID	HER2+ w7	HER2+ w8
1	12.7%	17.3%
2	22.9%	16.7%
3	NA	15.3%
4	13.7%	21.3%
5	28.6%	17.4%
6	32.5%	15.0%
7	28.6%	31.6%
8	11.7%	15.0%
9	11.8%	12.5%
10	36.4%	11.1%
11	12.7%	12.6%
12	18.8%	13.6%
13	NA	NA
14	16.9%	12.8%
15	18.4%	14.6%
16	17.2%	14.0%
17	11.6%	17.8%
18	15.6%	12.0%
19	14.6%	15.7%
20	14.9%	18.6%

ID	HER2 + w7	HER2+ W8
41	16.9%	NA
42	27.6%	14.3%
43	9.8%	17.9%
44	26.7%	NA
45	NA	34.3%
46	27.3%	25.0%
47	23.9%	22.4%
48	NA	NA
49	NA	NA
50	14.3%	21.4%
51	21.2%	NA
52	15.6%	6.4%
53	<b>6.7%</b>	<b>14.0%</b>
54	NA	NA
55	2.6%	12.9%
56	13.3%	20.0%
57	14.5%	7.8%
58	NA	NA
59	16.4%	17.5%
60	19.0%	31.0%

ID	HER2+ w7	HER2+ w8
78	<b>17.8%</b>	<b>16.7%</b>
79	NA	NA
80	0.0%	8.3%
81	NA	16.7%
82	3.7%	NA
83	47.4%	29.2%
84	25.5%	2.2%
85	18.5%	16.1%
86	12.9%	16.9%
87	27.3%	19.2%
88	NA	NA
89	16.7%	20.0%
90	NA	NA
91	21.1%	34.5%
92	20.5%	17.1%
93	11.5%	11.4%
94	32.6%	25.8%

ID	HER2+ w7	HER2+ W8
95	<b>31.3%</b>	<b>28.0%</b>
96	5.3%	33.3%
97	15.9%	16.1%
98	15.4%	6.3%
99	20.9%	22.2%
100	NA	NA
101	3.3%	15.4%
102	4.7%	NA
103	16.2%	23.7%
104	NA	NA
105	19.0%	28.6%
106	8.3%	24.1%
107	<b>66.7%</b>	<b>50.0%</b>
108	25.5%	19.5%
109	33.3%	14.3%
110		20.0%
111		9.5%
112		0.0%

# CONTROLLO DI QUALITA' FISH HER-2 NAZIONALE SUL CARCINOMA DELLA MAMMELLA (SIAPEC-IAP). Centro Organizzatore: TORINO. Agg. Luglio 2014

Il CQ FISH nasce nel marzo 2008 dal **CQ Regionale** per i fattori prognostici predittivi della mammella, finanziato dalla rete oncologica 2006-2008

## RING QUALITY CONTROL-**FISH** NEL CA MAMMARIO

Progetto Interregionale per i controlli di Qualità  
Indagini FISH su Tessuti Solidi

Centro

Password

Per ottenere o modificare i parametri di accesso al sito  
inviare una richiesta via e-mail a stefano.vigna@unito.it

CQ FISH	
Torino - Molinette	N° Casi inseriti: 80
inizio << <b>Visualizza / Modifica Caso</b>	
N° CQ	<input type="text" value="C50"/> Inserire la lettera del gruppo (esempio, N° CQ: B23)
Data	<input type="text" value="28/09/2012"/> GG/MM/AAAA (esempio: 08/07/2006)
N° cellule contate	<input type="text" value="256"/>
N° Medio Segnali HER2	<input type="text" value="12,9"/>
N° Medio Segnali Centromero17	<input type="text" value="1,4"/>
Ratio HER2/CEP17	<input type="text" value="8,6"/>
Stato HER2	<input type="text" value="Amplificato (Ratio &gt;= 2 - Media segnali/nucleo &gt;= 6 - Cluster)"/>
Stato CEP17	<input type="text" value="Nella Norma (Non amplificato)"/>
Presenza di popolazione eterogenea	<input type="text" value="Loss (Media segnali/nucleo &lt; 1,8)"/>
	<input type="text" value="Gain (Media segnali/nucleo &gt; 3 e &lt; 6)"/>
	<input type="text" value="Amplificato (Ratio &gt;= 2 - Media segnali/nucleo &gt;= 6 - Cluster)"/>
Qualità Preparato	<input type="text" value="Buona"/>
Note	<input type="text"/>
<input type="button" value="Reset"/> <input type="button" value="Salva"/>	

Centri totali 64

6 gruppi:  
**A, B, C, D, E, F**

# IL SUPPORTO DELLE SOCIETA'... 2015

## GIPaM

Gruppo Italiano di studio di Patologia Mammaria

L'attività del GIPaM nel corso del 2014 prevede una valutazione su piattaforma WEB, da parte dei componenti del Gruppo interessati a partecipare, di circa 60 casi di patologia mammaria tra Core Biopsy, immunoistochimica di HER2 ed immunoistochimica di Ki67.

I vetrini virtuali sono stati messi online e sono già consultabili mediante i profili "utente e password" che sono stati inviati a quanti del GIPaM hanno aderito all'iniziativa.

Sono già state inviate le istruzioni per l'accesso e i files excel in cui inserire le risposte dei partecipanti.

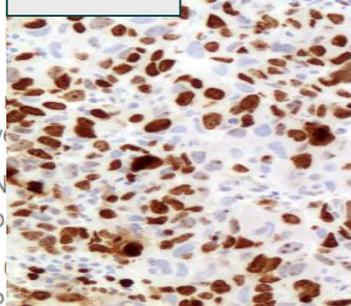
Sono stati inseriti:

12 casi tra core biopsy convenzionale (CB) e core biopsy vacuum assisted (VABB) (<https://servizi.azisanrovido.it/Login.php>)  
- 7 casi di HER2 e 6 casi di Ki67 (<http://130.192.119.165/WebImage/WebAccount.aspx>). Le

risposte saranno inviate da parte dei partecipanti ai Coordinatori del Progetto:

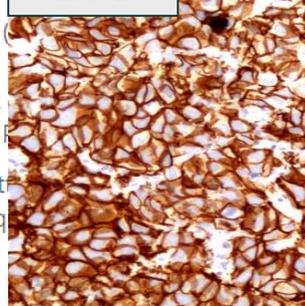
- per le core biopsy (solo per categorie B2-B5) al Dott. Antonio Rizzo ([antonio.rizzo@ulssasolo.ven.it](mailto:antonio.rizzo@ulssasolo.ven.it)),

**Ki-67**



Prof.ssa Anna Sapino

**HER-2**



(it)

entro il 30 giugno 2014.

riunione del GIPaM ed in quella sede

e decisi, a maggioranza dei  
are nel corso del 2015.

**Piemonte e Valle d'Aosta:** circolazione sezioni in bianco con cadenza mensile, discussione mensile dei casi (8) da circa 10 anni à **appoggio economico Azienda/Regione.**

**Lombardia:** circolazione sezioni in bianco in passato, attualmente in corso stipulazione contratti con NordiQC à **appoggio economico Azienda/Regione OBBLIGATORIA.**

**Veneto:** circolazione sezioni in bianco e valutazione preparati digitali con cadenza mensile, riunioni annuali, da circa 4-5 anni à **parziale appoggio economico Azienda/Regione**

**Trentino:** circolazione preparati non strutturata, NordiQC, partecipazione CdQ Veneto à **parziale appoggio economico Azienda/Regione.**

**Alto Adige:** NordiQC, partecipazione CdQ austriaco (Innsbruck) à appoggio economico Azienda/Regione. UK-NEQAS (Udine) à **parziale appoggio economico Azienda/Regione.**

**Toscana:** nessun CdQ regionale in atto. Effettuato CdQ HER2 (post ASCO-CAP 2013) con pubblicazione risultati. NordiQC (Firenze) à **spontaneo** e parziale appoggio economico Azienda (Careggi)

**Marche:** circolazione sezioni in bianco con cadenza mensile, riunioni con cadenza semestrale, da circa 3-4 anni; partecipazione CdQ Emilia Romagna à **spontaneo.**

**Lazio:** circolazione sezioni in bianco ref.dott. Vincenzo ARENA à **spontaneo.**

**Friuli Venezia Giulia-Liguria-Umbria-Abruzzo-Molise-Campania-Puglia-Basilicata-Calabria-Sicilia-**

**Sardegna :** nessun CdQ regionale in atto e/o sporadica circolazione preparati HER2 à **spontaneistico.**

**Piemonte e Valle d'Aosta:** circolazione sezioni in bianco con cadenza mensile, discussione mensile dei casi (8) da circa 10 anni à **appoggio economico Azienda/Regione.**

**Lombardia:** circolazione sezioni in bianco in passato, attualmente in corso stipulazione contratti con NordiQC à **appoggio economico Azienda/Regione OBBLIGATORIA.**

**Veneto:** circolazione sezioni in bianco e valutazione preparati digitali con cadenza mensile, riunioni annuali, da circa 4-5 anni à **parziale appoggio economico Azienda/Regione**

**Trentino:** circolazione preparati non strutturata, NordiQC, partecipazione CdQ Veneto à **parziale appoggio economico Azienda/Regione.**

**Alto Adige:** NordiQC, partecipazione CdQ austriaco (Innsbruck) à appoggio economico Azienda/Regione.

UK-NEQAS (Udine) à **parziale appoggio economico Azienda/Regione.**

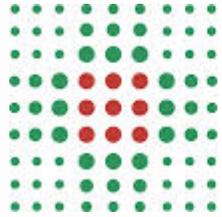
**Toscana:** nessun CdQ regionale in atto. Effettuato CdQ HER2 (post ASCO-CAP 2013) con pubblicazione risultati. NordiQC (Firenze) à **spontaneistico** e parziale appoggio economico Azienda (Careggi)

**Marche:** circolazione sezioni in bianco con cadenza mensile, riunioni con cadenza semestrale, da circa 3-4 anni; partecipazione CdQ Emilia Romagna à **spontaneistico.**

**Lazio:** circolazione sezioni in bianco ref.dott. Vincenzo ARENA à **spontaneistico.**

**Friuli Venezia Giulia-Liguria-Umbria-Abruzzo-Molise-Campania-Puglia-Basilicata-Calabria-Sicilia-Sardegna :**  
**nessun CdQ regionale in atto e/o sporadica circolazione preparati HER2 à spontaneistico.**

**Emilia Romagna:** circolazione sezioni in bianco e valutazione preparati digitali con cadenza semestrale, riunioni con cadenza semestrale, da circa 4-5 anni à **spontaneo, parziale appoggio economico Università/Regione**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**



**PROGRAMMA DI RICERCA REGIONE-UNIVERSITA' 2010-2012  
AREA 2-RICERCA PER IL GOVERNO CLINICO**

**Ottimizzazione metodologica dei tests molecolari per HER2, KRAS, BRAF, EGFR. CKIT nei pazienti con tumori solidi da sottoporre a terapie oncologiche personalizzate**

Azienda proponente: Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna  
Principal Investigator: Dr. Michelangelo Fiorentino

**Centri PARTICIPATI:**

- Bologna:** U.O. Anatomia Patologica, Osp.S.Orsola Malpighi
- Meldola:** Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori
- Ferrara:** Anatomia Patologica, Università di Ferrara
- Forlì:** U.O. Anatomia Patologica, Osp. Morgagni Pierantoni
- Modena:** Anatomia Patologica, Policlinico

**RESEARCH FUNDED WITH € 240.900,00**

PROGRAMMA DI RICERCA REGIONE-UNIVERSITA' 2010-2012

AREA 2-RICERCA PER IL GOVERNO CLINICO

Ottimizzazione metodologica dei tests molecolari per HER2, KRAS, BRAF, EGFR, CKIT nei pazienti con tumori solidi da sottoporre a terapie oncologiche personalizzate



- Materiale: "2 casi "difficili" forniti da ciascun centro • tot 10 casi
- Metodiche impiegate:
  - FISH Abbott (Ancona, Forlì, Modena)
  - SISH dual color Ventana (Bologna, Ferrara)
- Analisi pre-analitiche standard ma variabili, afferenze diverse
- Approcci metodologico diversi (screening IIC si o no)



Obiettivi del CQ raggiunti nel 2011  
Obiettivi da raggiungere nel 2012

### Minimi

- 8 Buon livello di concordanza metodologica
- 8 Cicli di controlli semestrali
- 8 Ampliamento del numero dei centri partecipanti \*
- 8 Uniformità di interpretazione
- 8 Uniformità di refertazione

### Massimi

- *Riconoscimento istituzionale CQE*
- *Finanziamento del CQE*
- Uniformità delle procedure pre-analitiche
- Stesura di linee guida-regionali nell'attesa di linee guida nazionali/internazionali

Obiettivi del CQ raggiunti nel 2012  
Obiettivi da raggiungere nel 2013

### MINIMI

- Ampliamento del numero dei centri partecipanti a tutti i laboratori Regionali
- **Inserimento IIC**
- Uniformità interpretazione
- Uniformità refertazione (stesura di referti strutturati)



### MASSIMI

- **Riconoscimento istituzionale CQE**
- **Finanziamento del CQE**
- Uniformità delle procedure pre-analitiche
- **Stesura di linee guida-regionali nell'attesa di linee guida nazionali/internazionali**

Obiettivi del CQ raggiunti nel 2012  
Obiettivi da raggiungere nel 2013



– Riconoscimento Regione Emilia Romagna CQE

DA DOVE siamo PARTITI.....

Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera - Università di Bologna

Policlinico S. Orsola Malpighi

CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



## VARIABILI CONSIDERATE:

1. DIVERSE PRE-ANALITICHE
2. DIVERSE ANALITICHE
3. DIVERSE AUTOMAZIONI
4. DIVERSI ANTICORPI
5. DIVERSI METODI RILEVAZIONE
6. DIVERSE MODALITA' LETTURA
7. ....DIVERSI PATOLOGI (variabile interpretazione)

# DA DOVE siamo PARTITI .....

## CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



**Tabella 3: Ricognizione sulle modalità analitiche e di valutazione per Ki-67**

	Sistema di automazione	Modalità di valutazione Ki-67			
		Ki-67 clone	Dil	n° campi	ingrandimento
1	Dako Autostainer	MIB-1	1:80	15	20x
2	Ventana Benchmark XT	30-9	RTU	12-14	20x
3	Ventana Benchmark XT	30-9	1:100	15	20x
4	Leica Bond Max	MIB-1	1:25	10-12	20x
5	Ventana Benchmark XT	30-9	1:300	10-15	40x
6	Ventana Benchmark XT	MIB-1	RTU	12	20x
7	Ventana Benchmark XT	MIB-1	1:200	10	20x
8	Ventana Benchmark XT	MIB-1	1:100	10	20x
9	Leica Bond Max	MM-1	1:50	10	40x
10	Leica Bond Max	MM-1	1:100	10-12	40x

### Definiti criteri condivisi per valutazione Ki67

- 1 - Numero minimo campi da valutare:  
14 campi a 20x oppure 20 campi a 40 x **contando tutte le cellule presenti nel campo**
- 2 - **Introdurre il doppio lettore per i casi inviati a CO (se i due lettori discordano >20% confronto tra i lettori e presentazione dei due dati discordanti)**
- 2 - Valutazione iniziale a panoramica dell'intero preparato  
Identificazione di eventuali aree significative a proliferazione maggiore presenti nella massa neoplastica
- 3 - Valutazione della **sola parte periferica della neoplasia**
- 4 - Valutazione degli "Hot Spot" **periferia/massa ? (dopo consensus su: cosa deve intendersi per? Valutazione in proporzione ? Solo aree a proliferazione maggiore ?)**

**CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE**



Caso ER, PR, Ki67 VEQ 04-06-2014				
	ER%	PR%	Ki67%	
<b>Centro 1</b>	87	44	33	MIB1
Commento				
<b>Centro 2</b>	94	45	24	30-9
Commento			19,5 - 28,3 pv	
<b>Centro 3</b>	95	50	20	MM1
Commento				
<b>Centro 4</b>	90	40	28	MIB1
Commento				
<b>Centro 5</b>	80	45	30	MIB1
Commento				
<b>Centro 5</b>	70	40	15	30-9
Commento				
<b>Centro 6</b>	90	35	23	MIB1
Commento				
<b>Centro 7</b>	90	70	25	MIB1
Commento				
<b>Centro 8</b>	95	55	21	MM1
Commento				
<b>Centro 9</b>	95	46	12	MM1
Commento				
<b>Centro 10</b>	98	35	25	MIB1
Commento				
<b>Centro 11</b>	90	70	15	MM1
Commento				
<b>Centro 12</b>	96	53	19	30-9
Commento				
<b>MEDIA</b>	90,0	48,3	22,5	
<b>DEV.ST</b>	7,6	11,4	6,2	

Tabella 2: Caso 02 VEQ 26-11-2014					
	ER%	PR%	Ki67%	GIUDIZIO PREP.	
<b>1****</b>	99	80	30	ID	MIB1
Commento					
<b>2</b>	100	84	22	PV	30-9
Commento					
<b>3</b>	95	70	20	ID	30-9
Commento					
<b>4</b>	95	85	17	ID	MM1
Commento					
<b>5</b>	98	90	20	ID	MIB1
Commento			2° valut 22		
<b>6</b>	95	75	15	ID	MIB1
Commento					
<b>7</b>	80	70	20	PV	30-9
Commento					
<b>8</b>	98	75	18	ID	MIB1
Commento					
<b>9</b>	100	80	20	ID	MIB1
Commento					
<b>10</b>	99	90	19	ID	MM1
Commento					
<b>11</b>	100	98	10	ID	MM1
Commento					
<b>12</b>	98	60	22	ID	MIB1
Commento					
<b>13</b>	100	95	20	ID	MM1
Commento					
<b>14</b>	95	92	22	ID	30-9
Commento					
<b>15****</b>	non pervenuto				
Commento					
<b>MEDIA</b>	96,3	81,5	19,6		
<b>DEV.ST</b>	5,5	11,3	4,5		

# DA DOVE siamo ARRIVATI ...

Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera - Università di Bologna

Pediatrino S. Onofrio Malpighi

CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



ER 98%- 85%  
Pgr 70%-96%

ER 95%- 70%  
Pgr 0,4%-2,5%

ER 95%- 70%  
Pgr 0,4%-2,5%

ER 80%-100%  
Pgr 60%-98%

ER 98%- 70%  
Pgr 70%-35%

**OTTIMA** riproducibilità per: ER =  $96,3 \pm 5,5\%$  (media  $\pm$  DS); con valori compresi nell'intervallo 80%-100%

Per il PgR si nota un **MIGLIORAMENTO** nelle valutazioni nel tempo, anche se la riproducibilità dei dati rimane inferiore a ER:  
PR =  $81,5 \pm 11,3\%$ ; con un range compreso tra 60% e 98%.

# DA DOVE siamo ARRIVATI...

Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera - Università di Bologna

Policlinico S. Orsola Malpighi

CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



Ki-67 8%-22%

Ki-67 5%-18%

Ki-67 12%-33%

Ki-67 25%-53%

Ki-67 8%-16%

DEV.STAND. 3,8----à 8,4

Ki-67 22%-37%

Ki-67 10%-30%

**Ki67** scarsa riproducibilità problematica già nota e costante negli anni

# DA DOVE siamo ARRIVATI...



BOLOGNA, 26 NOVEMBRE 2014

## CONTROLLO DI QUALITA' ESTERNO REGIONALE PER LA DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



Tabella 3: Risultati caso CS2 Her-2 IHC e ISH

Centro	Ab (ditta, clone)	criteri	IHC Her-2		ISH Her-2				Metodica
			Her-2 IHC	Her-2 ISH	R	Her-2	Cep17	Note	
1***	Dako, HercepTest	ASCO/CA P 10%	2+ (65%) ID	N.A.	1.32	2.97	2.25		FISH
2	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (35%) ID	N.A.	1.47	3.90	2.65		DDISH
3	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (20%) ID	AMP (*)	1.38	4.10	2.96	Caso Borderline - (*) secondo scheda tecnica AIFA	FISH
4	Leica, Bond Oracle CB11	ASCO/CA P 10%	3+ (20%) ID				N.E.		
5	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (10%) ID	N.A.	1.76	3.57	2.02		DDISH
6	Dako Policlinale A485	ASCO/CA P 10%	2+ (20%) ID	EQUIVOCO	1.2	4.7	3.9	Presenza di una componente Amplificata pari al 20% con: R= 1.4, Her-2= 6.5, Cep17= 4.5	FISH
7	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (60%) PV				N.E.		
8	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ ID	N.A.	1.3	3.25	2.5		FISH
				N.A.	1.48	3.43	2.31		DDISH
9	Dako HercepTest	ASCO/CA P 10%	0 ID	N.A.	1.18	2.16	1.83		FISH
10	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (30%) ID	N.A.	1.4	3.88	2.72		FISH
11	Leica, Bond Oracle CB11	ASCO/CA P 10%	2+ (20%) ID				N.E.		
12	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ (30%) ID	N.A.	1.42	3.86	2.71		FISH
13	Leica, Bond Oracle CB11	ASCO/CA P 10%	2+ (30%) ID				N.E.		
14	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CA P 10%	2+ PV				N.E.		
15***	Dako, HercepTest	ASCO/CA P 10%	2+ (>10%) ID				N.E.		

NOTE: N.E. = Non Eseguito

Tabella xx: Risultati Her-2 con metodologia analitica e criteri di valutazione

Centro	Ab (ditta, clone)	criteri	IHC Her-2		ISH Her-2				Metodica	
			Her-2 IHC	Her-2 ISH	R	Her-2	Cep17	Polis.		Note
1	Dako, HercepTest	ASCO/CAP 10%	0/1+	AMP	2,89	5,78	2		Fissazione non adeguata?	FISH
2	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	2+ (20%)	AMP*	2,39	5,92	2,48		pre-analitica sub-ottimale *(DDISH: sarebbe non idoneo per artefatti analitici e pre-analitici)	DDISH
3	/	/		AMP	3,84	7,1	2,5		eterogeneità	FISH
4	Leica, Bond Oracle CB11	ASCO/CAP 10%	1+							
5	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	1+	NoAMP	1,34					DDISH
6	Dako Policlinale A485	ASCO/CAP 10%	2+ (80%)	AMP	2,5	5,6	2,2			FISH
7	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	2+ (10%)							
8	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	2+	AMP	2,38	4,85	2,03			FISH
				AMP	2,38	5,06	2,12			DDISH
9	CB11	ASCO/CAP 10%	0	NoAMP	1,40	2,22	1,58			FISH ZytoVision
10	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	2+	AMP	2,5	5	2			FISH Vysis
11			2+							
12	Thermo Scientific, SP3	ASCO/CAP 10%	2+	AMP	2,4	4,8	2			FISH Vysis
13	Leica, Bond Oracle CB11	ASCO/CAP 10%	1+							
14	Ventana, Pathway 4B5	ASCO/CAP 10%	1+				N.E.			

NOTE: N.E. = Non Eseguito

DA DOVE siamo ARRIVATI ...

Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera - Università di Bologna

Policlinico S. Orsola Malpighi

CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE



HER2 SCORE IIC

CONCOR score+2 86.7%

1 score+3      1 score 0

HER2 IHS

CONCOR 78%

Non Amplificato

RIPRODUCIBILITA' BUONA ma MIGLIORABILE

AGGIORNAMENTO LG 2013 HER2 modifiche e/o  
problematiche di definizione ed interpretazione:  
7 tipi diversi di criteri di valutazione/diverse definizioni  
"ambigue" interpretazione I SH

## DA DOVE siamo ARRIVATI ...

### Gestione della Qualità-Quality Management

#### 2) Controlli Qualità (QC)

"...processi e tecniche per identificare, ridurre e correggere "errori"

"...*identificare*...":

⊗ Richiede procedure che anticipano eventuali Non Conformità

"...*Redurre e Correggere*...":

⊗ Porta a procedure che riducano o eliminino risultati confondenti

"

"...*identificare*...":

"...*Redurre e Correggere*...":

⊗ **MIGLIORARE**

**C11 C13 forniscono costantemente i valori più basso**

**C13 ha rivisto la parte analitica, considerandola insufficiente e apportando modifiche che si sono dimostrate centrate poiché nei nuovi rounds il risultato si colloca vicino alla media delle valutazioni.**

**I centri che utilizzano il clone MM1 hanno sempre range di valori più basso. Questa tendenza andrà tenuta sotto osservazione e verificata.**

DA DOVE siamo ARRIVATI...



2011 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA ER/PgR  
2012 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA ER/PgR  
2013 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA ER/PgR  
2014 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA ER/PgR



2011 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA HER2  
2012 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA HER2  
2013 MIGLIORAMENTO CONCORDANZA HER2



2014 PEGGIORAMENTO CONCORDANZA HER2



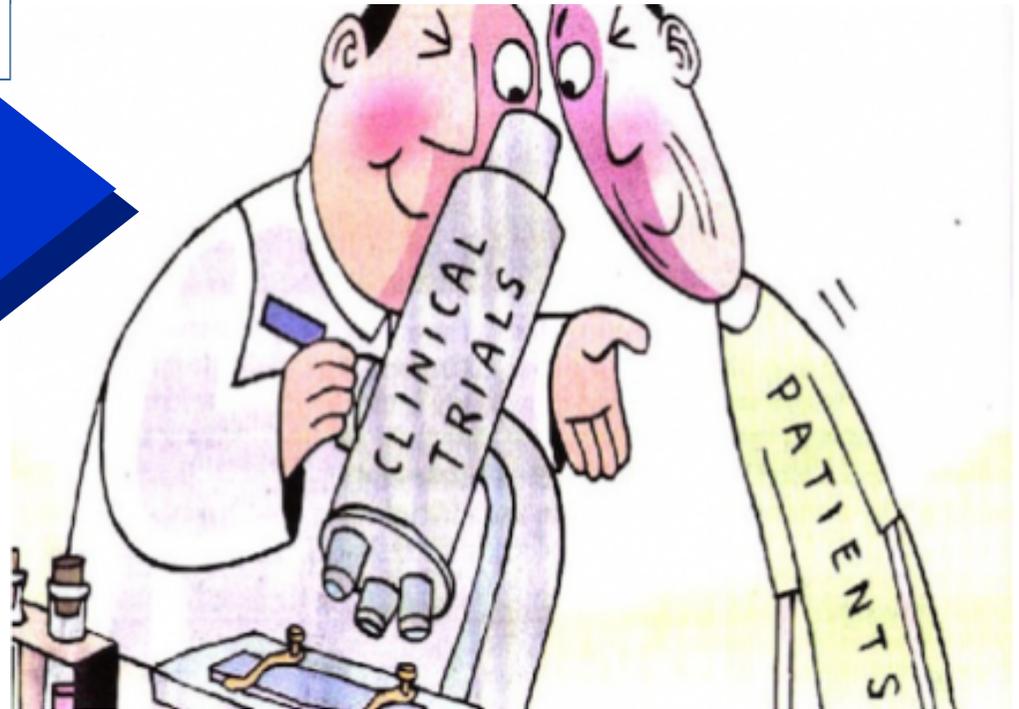
2011à 2014 MANTENIMENTO DI SCORDANZA KI67

DA DOVE siamo ARRIVATI...

8 KI 67

8 HER2

Benchmarking



DA DOVE siamo ARRIVATI...

# 8 HER2

**Antonio C. Wolff**

Johns Hopkins Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD

**M. Elizabeth H. Hammond**

University of Utah School of Medicine and Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT

**David G. Hicks**

University of Rochester Medical Center, Rochester, NY

**Kimberly H. Allison**

Stanford University Medical Center, Stanford, CA

**John M.S. Bartlett**

Ontario Institute for Cancer Research, Toronto, Ontario, Canada

**Michael Bilous**

University of Western Sydney and Healthscope Pathology, Sydney, New South Wales, Australia

**Patrick Fitzgibbons**

St Jude Medical Center, Fullerton, CA

**Wedad Hanna**

Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Ontario, Canada

**Robert B. Jenkins**

Mayo Clinic, Rochester, MN

**Pamela B. Mangus**

American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA

**Soonmyung Paik**

National Adjuvant Surgical Breast and Bowel Project, Pittsburgh, PA

**Edith A. Perez**

Mayo Clinic, Jacksonville, FL

**Michael F. Press**

University of Southern California, Los Angeles, CA

**Patricia A. Spears**

North Carolina State University, Raleigh, NC

**Gail H. Vance**

Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN

**Giuseppe Viale**

University of Milan, European Institute of Oncology, Milan, Italy

**Mitch Dowsett**

Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom

**Lisa M. McShane**

National Cancer Institute, Bethesda, MD

**Daniel F. Hayes**

University of Michigan Comprehensive Cancer Care Center, Ann Arbor, MI

Published Ahead of Print on March 9, 2015 as 10.1200/JCO.2014.59.7559  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.59.7559>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

CORRESPONDENCE

## Reply to E.A. Rakha et al

We thank Rakha et al<sup>1</sup> for their correspondence concerning the 2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) testing guideline update for invasive breast cancer.<sup>2,3</sup> We also appreciate their previous thoughtful commentary and concur that the recommendations of the ASCO/CAP Panel were aimed to "improve the analytic validity of HER2 testing, its clinical utility, and the communication among health-care providers."<sup>4(p9)</sup>

Improvements in the analytic performance of HER2 testing in clinical practice since 2007 led the Panel to expand its focus beyond earlier concerns to reduce false-positive tests (and increase specificity). Longer-term confirmation of the survival benefit offered by HER2-targeted therapy led some investigators to even consider retesting all invasive tumors that test as HER2 negative to reduce false-negative tests (and increase sensitivity). However, the 2013 Update Panel did not support such a general recommendation. Data on improved proficiency in HER2 testing since 2007 suggest that the true frequency of false-negative HER2 test results in clinical practice likely falls below the intrinsic variability of existing HER2 assays in clinical use (Data Supplement 2D, available at <http://www.asco.org/quality-guidelines/recommendations-human-epidermal-growth-factor-receptor-2-testing-breast-cancer>). In other words, a different HER2 test result could in some cases occur purely by chance.

At the same time, the Panel chose to provide further guidance regarding less common clinical scenarios to allow greater discrimination between HER2-positive and -negative results. Since then, many pathologists and oncologists (including members of the Panel) have identified sections of the 2013 guideline document that could benefit from greater clarity.

Our response to this correspondence from Rakha et al<sup>1</sup> serves as an opportunity for us to immediately address two specific areas, and the Panel will be issuing a revision of Figure 1 and an update of Table 2 from the 2013 HER2 testing guideline.<sup>5</sup>

In Figure 1 (showing the algorithm for HER2 testing by immunohistochemistry [IHC]), IHC 2+ (equivocal) was described as invasive breast cancer with "circumferential membrane staining that is incomplete and/or weak/moderate and within > 10% of tumor cells."<sup>3(p400)</sup> Many pathologists expressed concern that the terms circumferential and incomplete cannot be reconciled when used together. Consequently, larger number of IHC 1+ (HER2 negative) tumors risk being called IHC 2+ (equivocal) and submitted for reflex testing. The statement, "circumferential membrane staining that is intense and within ≤ 10% of tumor cells," was also believed to refer to an unusual pattern that did not need to be specified in the main portion of the figure.

Therefore, the Panel will be publishing two revisions in Figure 1. First, the definition for IHC 2+ in invasive breast cancer will now simply reflect the commonly accepted definition: "a weak to moderate complete membrane staining [that] is observed in > 10% of tumor cells."<sup>5(p16)</sup> Second, discussions about possible uncommon IHC sce-

narios will be limited to the figure legend. The Figure 1 legend will be partly revised to read: "Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some rare breast cancers (eg, micropapillary carcinomas) show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified.<sup>6</sup> Another example describes circumferential membrane IHC staining that is intense but within ≤ 10% of tumor cells."

Table 2 of the 2013 guideline document originally called the attention of the reader to "Histopathologic Features Suggestive of Possible HER2 Test Discordance."<sup>3(p606)</sup> Under "Criteria to Consider," the word "must" was used to indicate that, on the basis of some criteria (including a tumor grade 3), "If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test must be ordered on the excision specimen..."<sup>3(p406)</sup>

In fact, the Panel had already discussed in the 2013 guideline document (Data Supplement 2D of 2013 guideline<sup>2</sup>) that "Smaller datasets from several investigators appeared to suggest that it might be possible to identify subsets where the level of suspicion of false negativity is markedly raised. However, many of these criteria are consistent with true triple-negative disease, and the Update Committee was unsure whether re-testing was indicated for all such cancers. Also, investigators at the Royal Marsden observed an excellent concordance among 336 patients with early stage breast cancer with paired samples (core biopsy and excision) when tested in both samples for ER [estrogen receptor], PgR [progesterone receptor] and HER2 (using IHC as initial test) and a discordance frequency of 1.8%, 15%, and 1.2%, respectively.<sup>7</sup> Therefore, the Update Committee was unable to identify a specific subgroup that would benefit from mandatory reflex testing if IHC is less than 2+." In their correspondence, Rakha et al<sup>1</sup> describe their own small institutional experience, several references already mentioned in the 2013 guideline document,<sup>8,9</sup> and a few other articles.<sup>10,14</sup>

In view of the greater clinical experience that confirms the high concordance in HER2 testing between core and excisional biopsies, the Panel will be publishing an update of Table 2 that will now allow the pathologist and oncologist to exercise clinical judgment and will no longer indicate that grade 3 alone suffices as a criterion for mandatory retesting. The revised language will state: "If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test may be ordered on the excision specimen..."<sup>9</sup>

The Panel remains aware of the limitations of efforts to retrospectively assess clinical benefit of HER2-targeted therapy in various subsets within the prospective clinical trial. The Panel maintains its goal to provide physicians and patients with actionable guidance such as when to order a reflex test or a new test, and reaffirms its 2013 intent to err on the side of sensitivity rather than specificity in view of the known benefits and low risks associated with anti-HER2 therapy such as trastuzumab.

The Panel continues to maintain that guidelines are living documents that must be evidence based, reflect clinical experience, and evolve as new data become available on clinical outcomes.<sup>15</sup> The Panel

DA DOVE siamo ARRIVATI ...

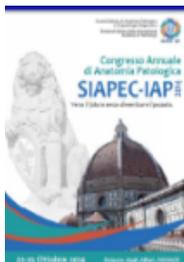
8 KI 67

## An International Ki67 Reproducibility Study

Mei-Yin C. Polley, Samuel C. Y. Leung, Lisa M. McShane, Dongxia Gao, Judith C. Hugh, Mauro G. Mastropasqua, Giuseppe Viale, Lila A. Zabaglo, Frédérique Penault-Llorca, John M.S. Bartlett, Allen M. Gown, W. Fraser Symmans, Tammy Piper, Erika Mehl, Rebecca A. Enos, Daniel F. Hayes, Mitch Dowsett, Torsten O. Nielsen, on behalf of the International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group

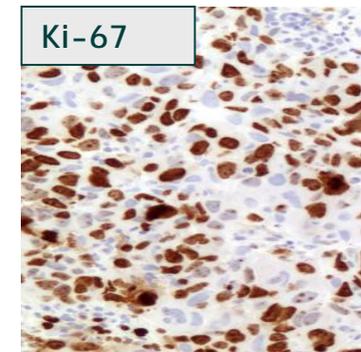
Manuscript received April 2, 2013; revised September 3, 2013; accepted September 16, 2013.

**Correspondence to:** Torsten Nielsen, MD, PhD, FRCPC, University of British Columbia Pathology and Laboratory Medicine, Anatomical Pathology, JP 1401, Vancouver Hospital & Health Sciences Centre, 855 W 12th Ave, Vancouver, BC V5Z 1M9, Canada (e-mail: [torsten@mail.ubc.ca](mailto:torsten@mail.ubc.ca)).



### PER CONCLUDERE:

Concordanza modesta anche tra  
patologi esperti  
Problema dei G2  
Modalità di lettura  
Cut off  
Scetticismo degli oncologi  
Controlli di qualità



DA DOVE siamo ARRIVATI...

8 KI 67

VALIDITA' CLINICA  
SI

Meta-analisi >32000pts 32/aa

FATTORE

PROGNOSTICO INDIPENDENTE PER DFS (LoE1b)

PREDITTIVO RISPOSTA CTp Neoadivante (LoE2b)

NON PREDITTIVO OUTCOME LONG-TERM DOPO CTx

Breast Cancer Res Treat (2012) 132:895-915  
DOI 10.1007/s10549-011-1837-z

REVIEW

**Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review**

# EQA da DOVE RIPARTIAMO...2014



BOLOGNA, 26 NOVEMBRE 2014

CONTROLLO DI QUALITA' ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHIMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE

## TELEPATOLOGIA

Per meglio indagare la incidenza delle diverse metodologie analitiche ed INTERPRETATIVE si è allestito 1TMA dedicato per Ki-67 per migliorare **Inter-Operabilità** interLABs:

- 8 Standardizzazione
- 8 Qualità Analitica
- 8 Qualità complessiva del dato



La capacità di più sistemi o organizzazioni di scambiare e utilizzare le informazioni e le tecniche



# EQA da DOVE RIPARTIAMO...2014



BOLOGNA, 26 NOVEMBRE 2014

CONTROLLO DI QUALITA' ESTERNO REGIONALE PER LA  
DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHIMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI  
DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI  
PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE

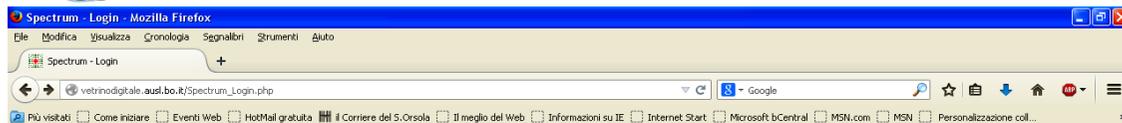
## TELEPATOLOGIA

Per meglio indagare la incidenza delle diverse metodologie analitiche ed INTERPRETATIVE si è allestito 1 TMA dedicato per Ki-67 e meglio monitorare interLABs:

1. **Creto TAM**
2. **1 sezione per Centro**
3. **Ogni centro allestisce Ki-67 nel proprio LABs**
4. **Scannerizzazione singoli TAM**
5. **Condivisione criteri di valutazione minimi condivisi:**  
(Valutazione iniziale a panoramica; Numero minimo di campi da valutare; Introduzione di un secondo lettore ...etc)
6. **Valutazione di ogni centro di tutti i TAM**
7. **GIUDIZIO ANALITICO DI QUALITA' DEI TAMs**
8. **Condivisone finale risultati revisione critica delle metodologie utilizzate.**
9. **IDENTIFICAZIONE "METODO MIGLIORE"**

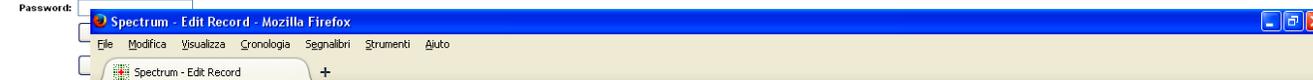


# EQA da DOVE RIPARTIAMO...2014



## Accesso Archivio Vetrini Digitali

Utente:   
Password:



**Title / argument:** 2014 Sessione 1  
**Hospital:**  
**Pathologist:** Claudio Ceccarelli  
**Accession Number:**  
**Procedure:**  
**Body site:**  
**Date:**  
**Clinical history:**  
**Pathologist's comment:**  
**Storage Location:**  
**Spec. ID:** 1377

### Specimen Gross Images

### Specimen Documents

[< Previous Search Result](#) | [Back to Specimen List](#) | [Next Search Result >](#)

## Specimen Digital Slides

[View Images](#) | [Open Data](#) | [Export](#)

Slide ID	Stain	Date	Description	Group	File	Image ID
4681				nolabel	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_013.svs	4018
4555				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_012.svs	3931
4554				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_011.svs	3930
4553				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_010.svs	3929
4552				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_009.svs	3928
4551				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_008.svs	3927
4550				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_007.svs	3926
4549				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_006.svs	3925
4548				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_005.svs	3924
4547				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_004.svs	3923
4546				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_003.svs	3922
4545				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_002.svs	3921
4544				CDQ_Immuno	E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM_001.svs	3920

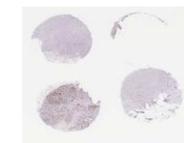


**Hospital:**  
**Pathologist:** Claudio Ceccarelli  
**Accession Number:**  
**Procedure:**  
**Body site:**  
**Date:**  
**Clinical history:**  
**Pathologist's comment:**  
**Storage Location:**  
**Data Group:** CDQ\_Immuno  
**Spec. ID:** 1377

## Digital Slide Information

**Slide ID:** 4555  
**Stain:**  
**Slide comment:**

### Digital Slide Images



**Date:**  
**Description:**  
**File:** E:\images\Maggiore\CdQ Immuno\Ceccarelli\MM\_012.svs  
**Image ID:** 3931

### Digital Slide Documents

[< Previous Digital Slide](#) | [Back to Specimen](#) | [Next Digital Slide >](#)





# EQA da DOVE RIPARTIAMO...2014



BOLOGNA, 26 NOVEMBRE 2014

**CONTROLLO DI QUALITA' ESTERNO REGIONALE PER LA DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI MARCATORI PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA MAMMARIO E DI TEST MOLECOLARI PREDITTIVI DI TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE**

## TELEPATOLOGIA

Anatomia Patologica Bologna: @3930 - Mozilla Firefox

vetrinodigitale.ausl.bo.it/imageserver/@d0G-KkIetprAAnbpmYc2EYcodDR-\_fCIHptZarXC7DKuoRrHdZkshzly1MxtAKrskBuVOukJPmg=/@393

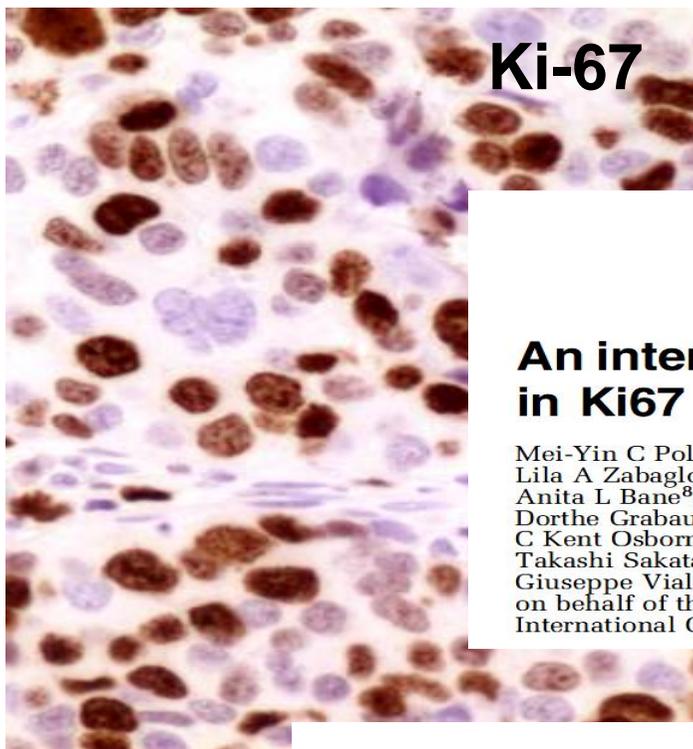
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA @3930

25904 x 29835 size 2.16GB mag 20X

0.4X + - ← ↑ ↓ → ✓ ↻

Your browser is running Flash version 5... please install version 8 or higher. [Click here to get Flash](#)

**Working progress:** TMA condiviso anche per HER2, pianificata una parte relativa alla valutazione del materiale biptico (digitalizzazione di un preparato e sua valutazione in remoto)



## An international study to increase concordance in Ki67 scoring

Mei-Yin C Polley<sup>1</sup>, Samuel CY Leung<sup>2</sup>, Dongxia Gao<sup>2</sup>, Mauro G Mastropasqua<sup>3</sup>, Lila A Zabaglo<sup>4</sup>, John MS Bartlett<sup>5</sup>, Lisa M McShane<sup>1</sup>, Rebecca A Enos<sup>6</sup>, Sunil S Badve<sup>7</sup>, Anita L Bane<sup>8</sup>, Signe Borgquist<sup>9</sup>, Susan Fineberg<sup>10</sup>, Ming-Gang Lin<sup>11</sup>, Allen M Gown<sup>12</sup>, Dorte Grabau<sup>9</sup>, Carolina Gutierrez<sup>13</sup>, Judith C Hugh<sup>14</sup>, Takuya Moriya<sup>15</sup>, Yasuyo Ohi<sup>16</sup>, C Kent Osborne<sup>13</sup>, Frédérique M Penault-Llorca<sup>17</sup>, Tammy Piper<sup>18</sup>, Peggy L Porter<sup>11</sup>, Takashi Sakatani<sup>19</sup>, Roberto Salgado<sup>20</sup>, Jane Starczynski<sup>21</sup>, Anne-Vibeke Lænkholm<sup>22</sup>, Giuseppe Viale<sup>23</sup>, Mitch Dowsett<sup>24</sup>, Daniel F Hayes<sup>25</sup>, Torsten O Nielsen<sup>2</sup>  
 on behalf of the International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG)

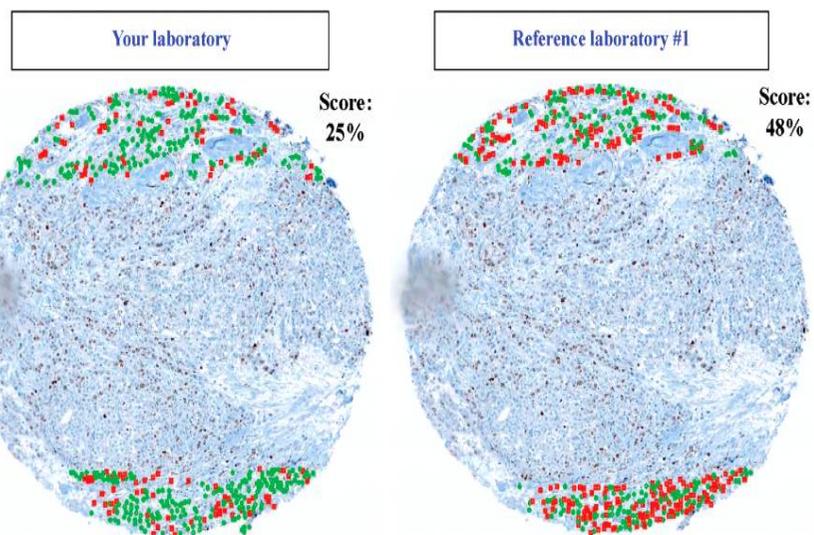


Figure 1 Example of feedback provided to scorer in the calibration exercise. Red=Scorer assessed nucleus as Ki67 positive. Green=Scorer assessed nucleus as Ki67 negative.

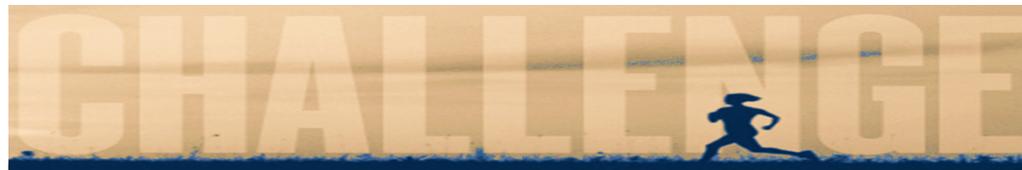
### Web-Based Calibration Exercise

Twelve of the 17 non-reference laboratories participating in the calibration exercise met the prespecified passing criteria on their one allowed attempt at scoring the calibration test set (Supplementary Table S1). Failures to pass were all due to divergence from reference scoring on the lowest Ki67 case. Table 1 presents performance measure summary statistics for training (first attempt) and testing. Overall performance of the laboratories through the calibration exercise showed encouraging, but non-significant, trends of improvement from first training attempt to testing: mean Root Mean Square Error across laboratories decreased from 0.6 to 0.4 ( $P=0.07$ ) and mean Maximum Absolute Deviation decreased from 1.6 to 0.9 ( $P=0.06$ ) (paired  $t$ -test).



## EQA DOVE ANDARE...2014

ACCURATEZZA  
PRECISIONE  
RIPETIBILITA'  
RIPRODUCIBILITA'  
INTERPRETABILITA'



Controllo Qualità Interno  
(CQI)

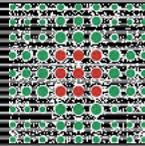
Controllo Qualità Esterno  
(CQE)



# EQA DOVE ANDARE...2014



ASSOCIAZIONE ITALIANA SOCIETÀ  
CLINICHE DI CHIMICA CLINICA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA



## CONTROLLO DI QUALITA' ANALITICO E VALIDAZIONE POST-ANALITICA PER TEST PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Proponente Progetto Scientifico:

D. Santini G. Ceccarelli Anat Pat AOU S. Orsola Malpighi Bologna

Collaborazione U.O.O Anat Pat:

CESTINA

FERRARA

PARMA

PIACENZA

RAVENNA

ACCURATEZZA  
PRECISIONE  
RIPETIBILITA'  
RIPRODUCIBILITA'  
INTERPRETABILITA'

Validare le metodologie di valutazione dei test  
**Ki-67** e **HER2** dei LABs di Anatomia Patologica  
Regione Emilia Romagna e la riproducibilità di un  
**sistema di analisi completamente automatizzato.**

Controllo Qualità Esterno  
(CQE)

**CQ Esterno (CQE), coinvolgendo nel progetto 5 Anatomie Patologiche della Rete di CQ per test IIC Regione Emilia Romagna che hanno fornito ciascuna 5 casi autonomamente selezionati.**

- I. AA.PP.Ferrara e Parma sistema IIC Ventana-Roche**
- I. AA.PP.Ravenna, Cesena e Piacenza sistemi Leica Bond Max**

CONTROLLO DI QUALITA' ANALITICO E VALIDAZIONE POST-ANALITICA PER TEST  
PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

**RIPETITIVITA' e RIPRODUCIBILITÀ :Ki-67 e HER2**

Acquisita in prova una specifica  
apparecchiatura, costituita da uno  
scanner (iCOREO) interfacciato  
con uno specifico software di  
valutazione (Virtuoso)-Roche

**RIPETITIVITA' e RIPRODUCIBILITÀ :Ki-67 e HER2**

## Software di valutazione (Virtuoso)

- 8 Gestione delle immagini
- 8 Interfaccia di visualizzazione microscopio-like che include panoramica e zoom di un'immagine a vari ingrandimenti
- 8 Annotare facilmente misurazioni, aggiungere e salvare dati
- 8 Esportare le immagini

**RIPETITIVITA' e RIPRODUCIBILITÀ :Ki-67 e HER2**

**Software di valutazione (Virtuoso)**

**Algoritmi di valutazione validati  
per biomarcatori**

**ER, PR, Ki-67, HER2**

**RIPETITIVITA' e RIPRODUCIBILITÀ :Ki-67 e HER2**

## Software di valutazione (Virtuoso)

Gli algoritmi inseriti nel software di valutazione sono chiusi, la misura è certificata per sensibilità, specificità e riproducibilità (FDA/EMEA approved)

Algorithm	CE IVD	FDA 510 (k) Cleared
HER2 (4B5) Image Analysis Software	si	si
ER (SP1) Image Analysis Software	si	si
PR (1E2) Image Analysis Software	si	si
Ki-67 (30-9) Image Analysis Software	si	si
p53 (DO-7) Image Analysis Software	si	si

**Controllo di Qualità Interno (CQI)** 50 preparati non selezionati (casi consecutivi) confrontate diverse letture

Ogni caso è stato valutato per **2 volte** nella modalità routinaria da

**i. operatore esperto "dedicato"**



**ii. operatore meno esperto "non dedicato"**



## MODALITA' ROUTINARIA

(lettura al microscopio con selezione soggettiva dei campi da valutare assistita da **specifico software**)

**Controllo di Qualità Interno (CQI)** 50 preparati non selezionati (casi consecutivi) confrontate diverse letture

Ogni caso è stato valutato per **2 volte** nella modalità routinaria da

- i. operatore esperto "dedicato"
- ii. operatore meno esperto "non dedicato"



**i. 2 valutazioni a distanza di > 5gg dalla prima**

**i. operatore esperto "dedicato" ha ripetuto l'esperienza mediante l'utilizzo del sistema  
Sistema iCOREO/Virtuoso**



Conta totale cellule	493
Conteggio cellule colorate	363
Conta cellule non colorate	130
Positività percentuale	73.63

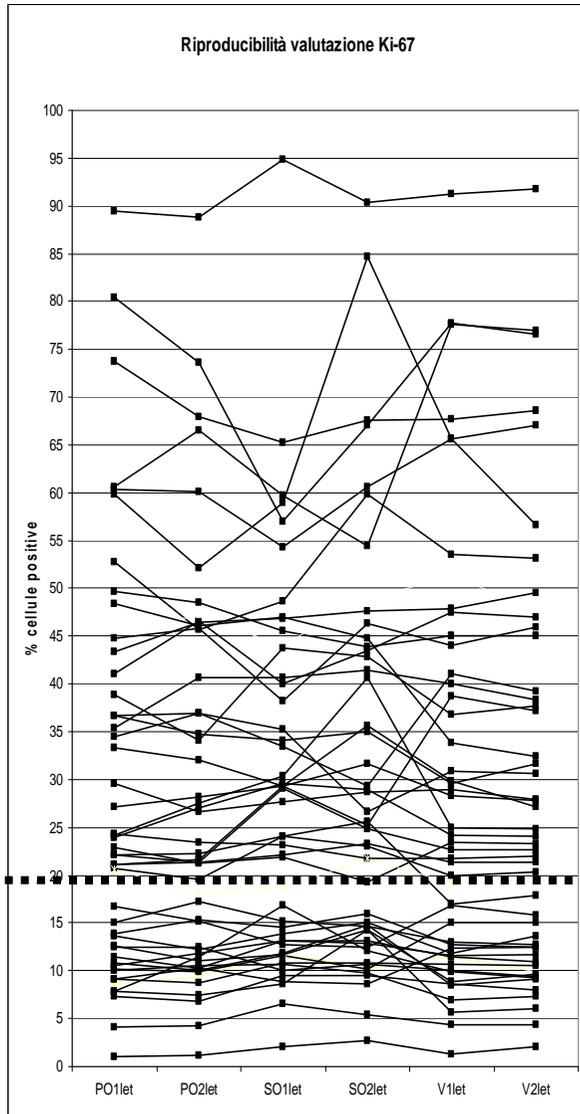
FOV #2	
Positività percentuale: 57.86%	
Sfavorevole	
<input checked="" type="checkbox"/> Nucleare	
Conta totale cellule	318
Conteggio cellule colorate	184
Conta cellule non colorate	134
Positività percentuale	57.86

FOV #3	
Positività percentuale: 65.63%	
Sfavorevole	
<input checked="" type="checkbox"/> Nucleare	
Conta totale cellule	512
Conteggio cellule colorate	336
Conta cellule non colorate	176
Positività percentuale	65.63

**I vetrini sono digitalizzati su scanner iScan coreo**  
**Algoritmo Ki-67 identifica:**  
**area epiteliale e nuclei, conta il numero di nuclei non colorati e colorati all'interno di**  
**zona prescelta e genera un punteggio % positività**  
**Punteggio finale= complessivo di tutti i settori analizzati entro l'intera immagine**

CONTROLLO DI QUALITA' ANALITICO E VALIDAZIONE POST-ANALITICA PER TEST PREDITTIVI DI TERAPIA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA



Spaghetti Plot: 50 casi «WHOLE SECTION»

Comparazione tra 6 misure per singolo caso

PO = Operatore Esperto



SO = Operatore meno esperto



V = PO con Virtuoso

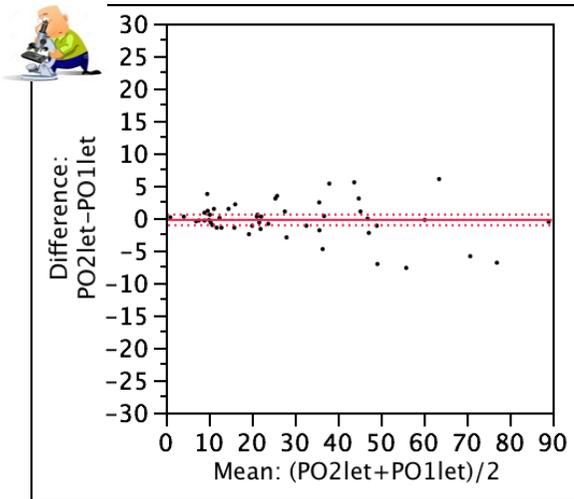


Linea retta rappresenta la riproducibilità ottimale nelle misure (stesso valore assoluto).

Differenze crescenti al crescere di LI ki67

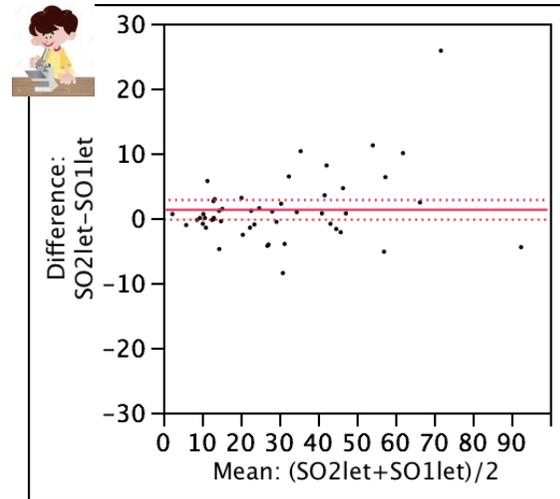
KI-67

Test Bland-Altman Primo Operatore (PO)



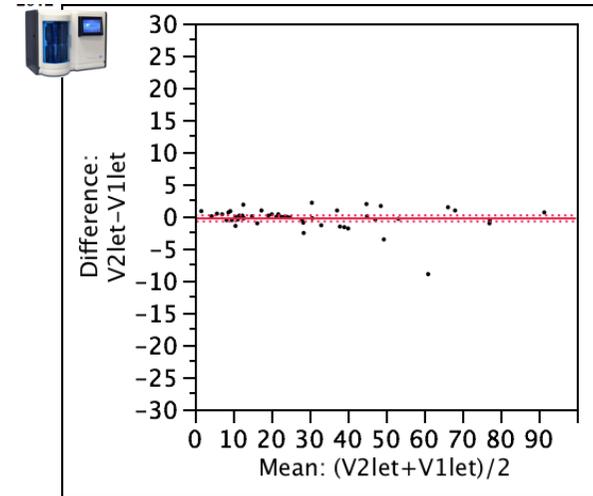
PO2let	28,496	t-Ratio	-0,72423
PO1let	28,792	DF	49
Mean Difference	-0,296	Prob >  t	0,4724
Std Error	0,40871	Prob > t	0,7638
Upper 95%	0,52534	Prob < t	0,2362
Lower 95%	-1,1173		
N	50		
<b>Correlation</b>	<b>0,99067</b>		

Test Bland-Altman Secondo Operatore (SO)



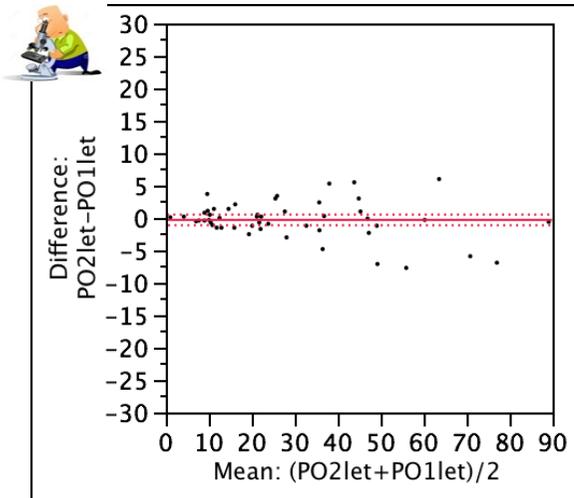
SO2let	30,058	t-Ratio	1,658632
SO1let	28,806	DF	49
Mean Difference	1,252	Prob >  t	0,1036
Std Error	0,75484	Prob > t	0,0518
Upper 95%	2,76891	Prob < t	0,9482
Lower 95%	-0,2649		
N	50		
<b>Correlation</b>	<b>0,96766</b>		

Test Bland-Altman Primo Operatore con software Virtuoso (V)



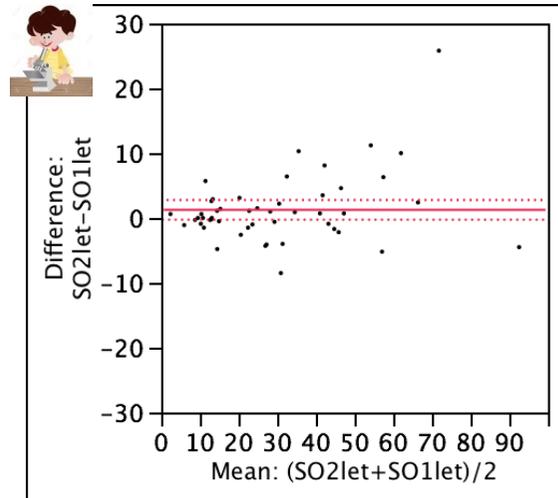
V2let	28,84	t-Ratio	-1,4122
V1let	29,172	DF	49
Mean Difference	-0,332	Prob >  t	0,1642
Std Error	0,23509	Prob > t	0,9179
Upper 95%	0,14044	Prob < t	0,0821
Lower 95%	-0,8044		
N	50		
<b>Correlation</b>	<b>0,99714</b>		

Test Bland-Altman Primo Operatore (PO)



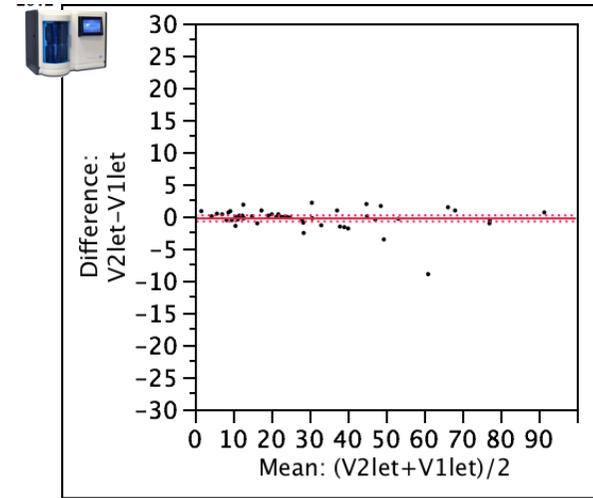
PO2let	28,496	t-Ratio	-0,72423
PO1let	28,792	DF	49
Mean Difference	-0,296	Prob >  t	0,4724
Std Error	0,40871	Prob > t	0,7638
Upper 95%	0,52534	Prob < t	0,2362
Lower 95%	-1,1173		

Test Bland-Altman Secondo Operatore (SO)



SO2let	30,058	t-Ratio	1,658632
SO1let	28,806	DF	49
Mean Difference	1,252	Prob >  t	0,1036
Std Error	0,75484	Prob > t	0,0518
Upper 95%	2,76891	Prob < t	0,9482
Lower 95%	-0,2649		

Test Bland-Altman Primo Operatore con software Virtuoso (V)



V2let	28,84	t-Ratio	-1,4122
V1let	29,172	DF	49
Mean Difference	-0,332	Prob >  t	0,1642
Std Error	0,23509	Prob > t	0,9179
Upper 95%	0,14044	Prob < t	0,0821
Lower 95%	-0,8044		
N	50		

## La dispersione dei valori identifica

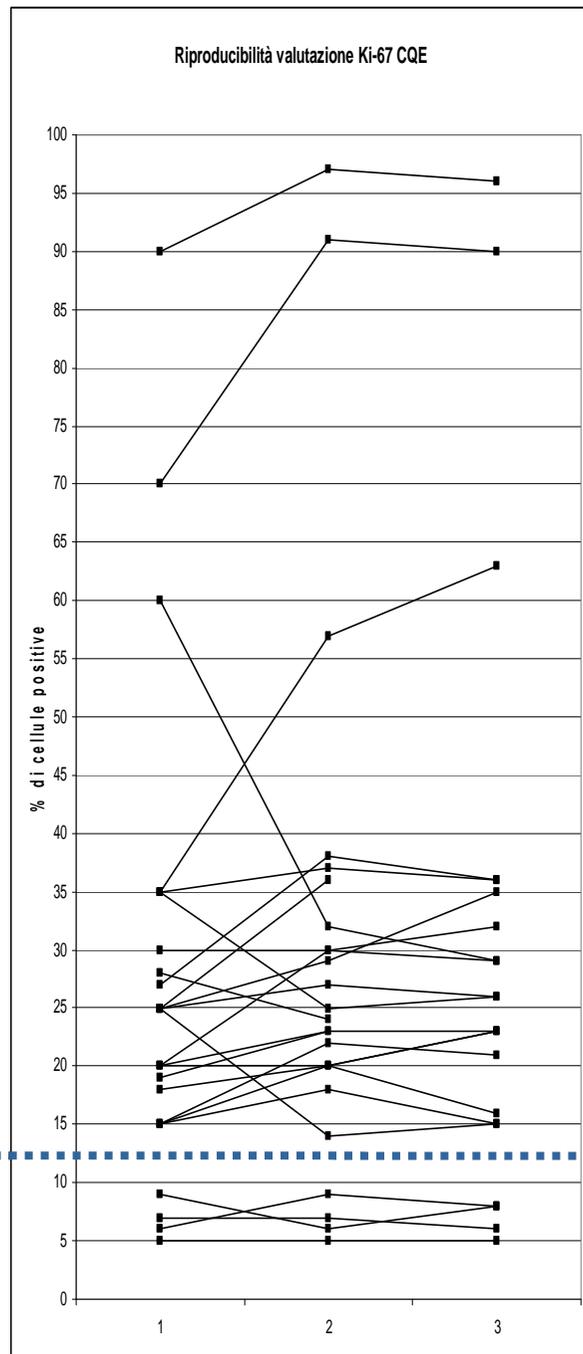
8 Differenza tra le 3 modalità di lettura

8 Differenza **STATISTICAMENTE EVIDENZIATA** non tanto dai coefficienti di correlazione tutti molto alti, quanto dall' **ERRORE STANDARD (ES)** e dall'ampiezza dell'intervallo numerico tra valori minimi e massimi

## CQ Esterno (CQE).

- I. 2 AA.PP. (Ferrara e Parma)
- II. 3 AA.PP. (Ravenna, Cesena e Piacenza)

I preparati sono stati valutati seguendo le indicazioni sopra descritte con la eccezione di **1 sola lettura** per caso invece della doppia lettura effettuata da un unico operatore esperto



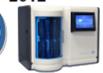
Spaghetti Plot: 50 casi «WHOLE SECTION»

Comparazione tra misure per singolo caso

1 = Centro **ESTERNO**

2 = PO (media 2 misure)

3 = PO con Virtuoso (media 2 misure)



Differenze crescenti al crescere  
di LI ki67



**Comparisons for all pairs using Tukey-Kramer HSD**

	q*	Alpha	
	2,36823	0,05	
Abs(Dif)- LSD			
S01let	-0,28137	-0,10025	0,202733
P01let	-0,10025	-0,27854	0,024426
V1let	0,202733	0,024426	-0,28428

Positive values show pairs of means that are significantly different.

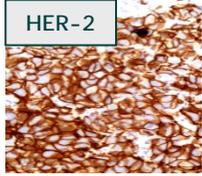
Level	Mean
S01let A	0,2172267
P01let A	0,0375170
V1let	-0,2683357

**B**

**Fig. 5:** Test di Tukey-Kramer di comparazione tra paia di letture; I livelli non connessi dalla stessa lettera presentano differenze significative

La comparazione tra tutte le serie delle misure mediante test di Tukey-Kramer ha evidenziato:

**DIFFERENZA SIGNIFICATIVA** tra i valori delle letture ottenute mediante valutazione dell'intera periferia neoplastica con software Virtuoso e quelli derivanti dall'utilizzo della metodologia routinaria indipendentemente dall'operatore che la effettua



1°  
Operatore

45/50 90%

3 casi 0/1+

2 casi 1+/2+



2°  
Operatore

47/50 100%

3 casi 0/1+



Software

50/50 100%

## Concordanza

Intraosservatore molto buona  
(PO = 96%; SO = 100%; V = 100%).

Interosservatore buona 94%

Massimo appropriatezza raggiunto  
mediante utilizzo del software

Virtuoso.

Operatori con 3 casi attribuzione **2+ Non Amp** a ISH  
Software sempre confermato con ISH il risultato

Nav. **Analisi** Commenti

Valutazione del vetrino:  
Punteggio membrana: 3+  
Positivo

**Membrana**

Comenta il risultato

param. set.

Membrana	
Conta totale cellule	1424
Conta cellule con...	1273
Conta cellule parz...	148
Conta cellule non ...	3
Conta cellule con I...	195
Conteggio cellule ...	1051
Conteggio cellule ...	148
Punteggio membr...	3

**FOV #47 : 3+ Positivo**

**Membrana**

Con

Punteggio membr... 3

014,271 mm<sup>2</sup>

8x 40x 20x 10x 4x 2x 1x

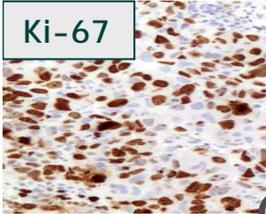
Nessuna discordanza tra le due letture era evidenziata mediante utilizzo del software Virtuoso



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE SIAMO

.....ARRIVATI.....2015

Ki-67



CONFERMATO dato letteratura DIFFICOLTA'  
RIPETITIVITA' e RIPRODUCIBILITA' Ki67

RIDIMENSIONABILE...???...forse si

Combinazione di:

1. condivisi e stringenti criteri di valutazione
2. Software in grado di ottimizzare RIPETITIVITÀ e RIPRODUCIBILITÀ del dato in quanto riducono/evitano (essendo ad algoritmo "chiuso" ) la variabile «soggettiva» dell'operatore



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE SIAMO

.....ARRIVATI.....2015

HER-2



Utilizzo di software con tali caratteristiche consente una maggiore appropriatezza anche nella valutazione della espressione di HER2

RIDIMENSIONABILE...???...forse si

**Riducendo le attribuzioni improprie tra Score 2+ e 1+ e consentendo di eliminare una quota di casi impropriamente inviati a ISH, con risparmio di tempo e di costi significativo.**



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE SIAMO

.....ARRIVATI.....2015

- 8 Uso di software analisi immagini **può aiutare** a far avanzare la standardizzazione dell'IIC.
- 8 Analisi d'immagini consente interpretazione **più coerente** di risultati
- 8 Diminuzione **"soggettività"** osservatore
- 8 Miglioramento **RIPETITIVITA'**
- 8 Ridurre **VARIABILITÀ** intra e inter-osservatore
- 8 SCORE tests più **PRECISI** per i marcatori che richiedono il conteggio delle cellule
- 8 Attribuzione **SCORE PIU' OBIETTIVO**

DA DOVE siamo ARRIVATI...

8 KI 67

Breast Cancer Res Treat (2012) 132:895-915  
DOI 10.1007/s10549-011-1837-z

REVIEW

**Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review**

VALIDITA' CLINICA  
SI  
QUANDO

VALIDITA' ANALITICA  
SI  
QUANDO

METODO COME COLORARE / CONTARE

Automazione IIC

Valutazione centralizzata (trials)

Analisi immagine digitale automatica





# RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

## Hub and Spoke: Scan PERIFERICI; lettore ESPERTO-remoto





**RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE**

**.....ANDARE.....2016**

**Hub and Spoke: Scan Centralizzato; lettori periferici-remoto**





RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

## Hub and Spoke: Scan Centralizzato; lettori periferici-remoto

Referente CQtest-MO

Referente CQtest-RE

Referente CQtest-PR

Referente CQtest- PR



Referente CQtest-BO AOS

Referente CQtest-BO AUSL

Referente CQtest-IMOLA



Referente CQtest-RA

Referente CQtest-RM

Referente CQtest-FO

Referente CQtest-CE



### TEST CENTRALIZZATO

Raccolta immagine su unico server

Valutazione da remoto dei propri casi (Operatore esperto per lettura locale)



### TEST CENTRALIZZATO

Raccolta immagine su unico server

Valutazione da remoto dei propri casi (Operatore esperto per lettura locale)



### TEST CENTRALIZZATO

Raccolta immagine su unico server

Valutazione da remoto dei propri casi (Operatore esperto per lettura locale)



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

Hub and Spoke: Scan Centralizzato; lettori periferici-remoto

**AUMENTARE**

**Inter-Operabilità**  
capacità di più sistemi o  
organizzazioni di scambiare  
e utilizzare le informazioni

**QM+QA+QC**

Variabilità attesa minima  
Migliore qualità analitica test  
Abbattimento soggettività  
Migliore qualità interpretativa

**TEST CENTRALIZZATO**

Raccolta immagine su unico  
server

Valutazione da remoto dei  
propri casi (Operatore  
esperto per lettura locale)

**TEST CENTRALIZZATO**

Raccolta immagine su unico  
server

Valutazione da remoto dei  
propri casi (Operatore  
esperto per lettura locale)

**TEST CENTRALIZZATO**

Raccolta immagine su unico  
server

Valutazione da remoto dei  
propri casi (Operatore  
esperto per lettura locale)



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE  
ANDARE.....2016

## AUMENTARE VALIDITA' ANALITICA TEST



Referente CQtest-RE



Referente CQtest-MO



Referente CQtest-BC



Referente CQtest-CE



Referente CQtest-FO



Referente CQtest-RA



Referente CQtest-PR



Referente CQtest PC

### TEST CENTRALIZZATO

Raccolta immagine su unico server  
Valutazione da remoto dei propri casi  
(Operatore esperto per lettura locale)



Referente CQtest-RM

## MIGLIORE QUALITA' DELLE CURE





RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

- 8 Scarsa cultura della **QUALITA'**
- 8 Mal definiti **OBBLIGHI**
- 8 Mal definiti **«Controllati-Controllori»**

**oggi...**

*....nessuna differenza fra LABs con  
organizzazione e risorse dedicate alla Q  
vs LABs che eroga gli stessi TESTs piani QA*



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

- 8 Scarsa cultura della QUALITA'
- 8 Mal definiti OBBLIGHI
- 8 Mal definiti «*Controllati-Controllori*»

**ITALIA:**

**ATTIVITA'** spesso "volontaristica"

**REGIONE LOMBARDIA OBBLIGATORIA**



RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

## Azioni specifiche per superare carenza

- 8 Formazione del Personale alla QA
- 8 Programmi organizzati di CQ
- 8 Personale dedicato «gestione controlli qualita'» test PREDITTIVI



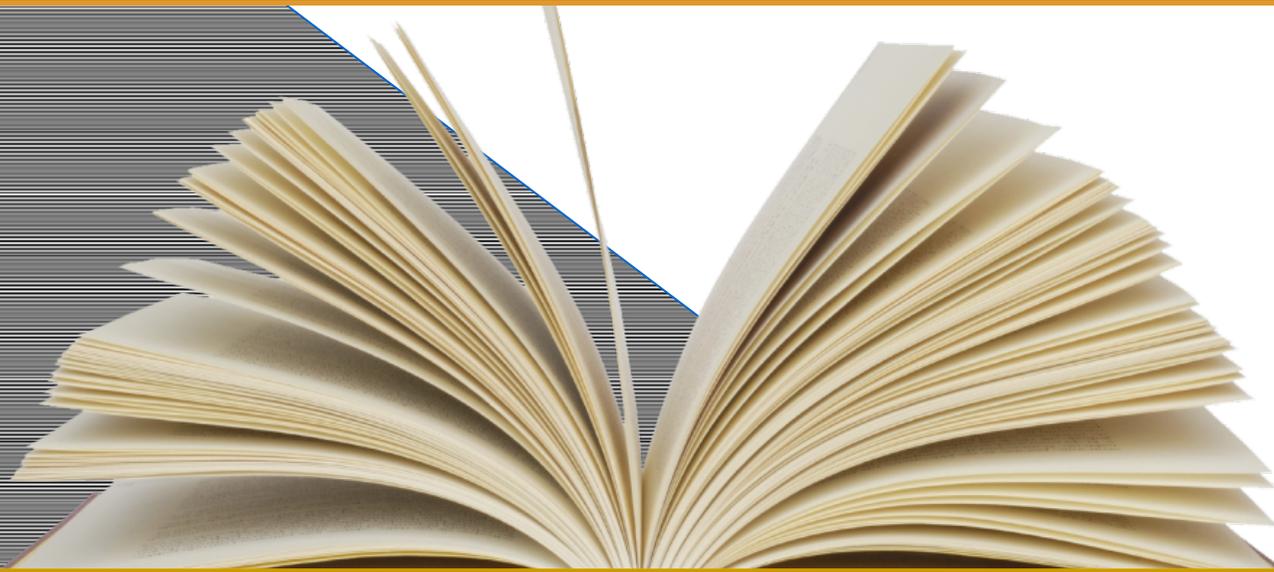
RETE REGIONALE CENTRI SENOLOGIA DOVE

.....ANDARE.....2016

**8 Quali Autorità-ISTITUZIONI coinvolte?:**  
**Ministero della Salute, Regione, Aziende,**  
**Società Scientifiche....**

Sviluppi Emergenti e futuro ANATOMIA PATOLOGICA ...2015

Biomarcatori nei Modelli Organizzativi delle Unità di Senologia



8 Che cosa si può fare per pianificare il futuro?

8 Come ci possono aiutare le Società e Istituzioni?



# QUALI LE RISPOSTE.....2016



([www.whitehouse.gov/precisionmedicine](http://www.whitehouse.gov/precisionmedicine))



## Perspective

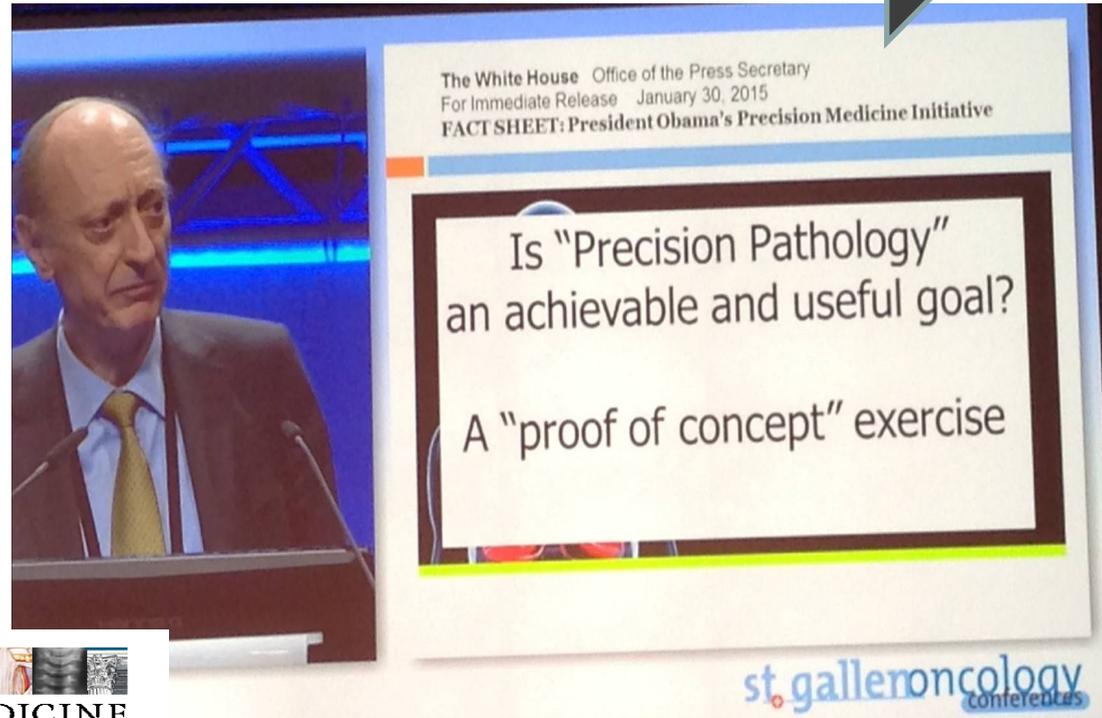
### A New Initiative on Precision Medicine

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Harold Varmus, M.D.

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”

— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015

The proposed initiative has two main components: a near-term focus on cancers and a longer-term aim to generate knowledge applicable to the whole range of health and disease. Both components are now within our reach because of advances in basic research, including molecular biology.



# PRECISION PATHOLOGY