

TruSight[™] Oncology Comprehensive (EU)

Una soluzione IVD in kit
con marchio CE per la
mappatura genomica
completa (CGP)

- Rilevamento dei biomarcatori attivabili in più di 28 tipi di tumori solidi con riduzione al minimo delle procedure biotiche sul paziente
- Valutazione contemporanea dei biomarcatori attuali ed emergenti rispetto alle linee guida per la pratica clinica, alle etichette dei farmaci e ai trial clinici
- Creazione di un report clinicamente rilevante e di facile lettura che agevoli l'assunzione di decisioni terapeutiche informate in 4-5 giorni
- Possibilità di diventare un fornitore di servizi di medicina di precisione proponendo i test CGP nel proprio istituto

illumina[®]

La rivoluzione della diagnostica del cancro

La mappatura genomica completa (CGP, Comprehensive Genomic Profiling) sta cambiando il volto della diagnostica del cancro. I test a biomarcatore singolo e i pannelli hotspot mirati non sono in grado di tenere il passo con l'incremento nel numero di biomarcatori attivabili, terapie approvate e trial clinici e accrescono così il rischio di perdere informazioni cruciali. Inoltre, tali metodi non sono in grado di rilevare alcune firme di risposta immunoterapica attuali o emergenti, come il carico mutazionale del tumore (TMB, Tumor Mutational Burden). Una soluzione onnicomprensiva per far fronte alle difficoltà associate al continuo aumento delle potenziali terapie e dei biomarcatori è la CGP basata sul sequenziamento di nuova generazione (NGS, Next-Generation Sequencing). Con un unico test, la CGP offre una visione completa della genetica di un tumore, acquisendo informazioni su centinaia di biomarcatori e generando risultati clinicamente fruibili che possono portare all'elaborazione di regimi terapeutici specifici a livello molecolare e a migliori esiti per i pazienti.¹⁻⁶

Offrire un test CGP internamente permette di ottenere numerosi vantaggi, tra cui la capacità di mantenere il controllo sulla biopsia e sui dati del paziente, per diventare validi fornitori di servizi di medicina di precisione e aumentare la propria partecipazione alla cura del paziente. Detto questo, la CGP può essere una soluzione complessa se attuata sotto forma di test sviluppato in laboratorio (LDT, Laboratory-Developed Test).

TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) facilita questo compito oneroso. TSO Comprehensive (EU) è una soluzione IVD in kit convalidata con marchio CE, che mette a disposizione un flusso di lavoro CGP semplificato che inizia dal DNA o dall'RNA e termina con risultati clinicamente fruibili. Tutti i reagenti e le pipeline di identificazione di varianti sono ampiamente convalidati da Illumina per ridurre al minimo il tempo e l'impegno necessari per verificare una nuova soluzione e semplificare il processo di attuazione.

Informazioni su TSO Comprehensive (EU)

TSO Comprehensive (EU) è il primo test diagnostico *in vitro* (IVD, *In Vitro* Diagnostics) in kit per la CGP disponibile in commercio a utilizzare sia il DNA sia l'RNA. La soluzione basata su NGS analizza contemporaneamente 517 geni associati al cancro di nota rilevanza clinica in un unico flusso di lavoro integrato (Figura 1, Tabelle 1-4). Il test include reagenti in kit per la preparazione delle librerie e il sequenziamento, nonché pipeline software automatizzate per identificare le varianti, interpretare i risultati e produrre report clinicamente fruibili. Il sequenziamento viene eseguito su IVD NextSeq™ 550Dx System con marchio CE. Utilizzando questa soluzione, i laboratori possono offrire test CGP che generano informazioni tempestive e affidabili sui biomarcatori rilevanti, come indicato nella letteratura primaria, nelle linee guida, nelle etichette dei farmaci e nei trial clinici, in meno tempo e utilizzando un minor numero di campioni bioptici rispetto agli attuali metodi iterativi.

Sequenziamento e analisi dei dati completamente automatizzati

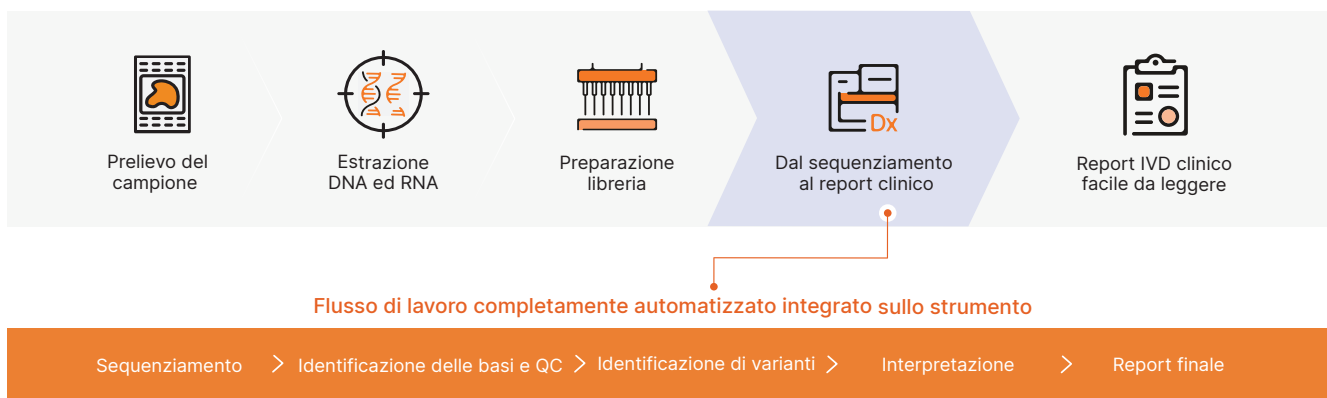


Figura 1: flusso di lavoro di TSO Comprehensive. È possibile analizzare in batch fino a sette campioni paziente e due campioni di controllo per corsa utilizzando TSO Comprehensive (EU). Le fasi di preparazione e arricchimento delle librerie richiedono 2 giorni. Il flusso di lavoro completamente automatizzato sul NextSeq 550Dx System sequenzia i campioni, completa l'identificazione delle basi e il QC, esegue l'identificazione e l'interpretazione di varianti, genera un report clinico. L'intero flusso di lavoro viene completato in 4-5 giorni.

Tabella 1: TSO Comprehensive (EU) in sintesi

Caratteristica	Descrizione ^a
Sistema di sequenziamento	NextSeq 550Dx System
Processività in termini di campioni paziente	Fino a 7 campioni paziente e 2 campioni di controllo (1 positivo e 1 NTC) per corsa di sequenziamento
Contenuto del pannello	<ul style="list-style-type: none"> • 517 geni per piccole varianti • 23 geni per fusioni • 2 geni per varianti di splicing (<i>MET</i>, <i>EGFR</i>) • 2 geni per amplificazioni (<i>ERBB2</i>, <i>MET</i>) • TMB ed MSI
Tipi di varianti rilevati	<ul style="list-style-type: none"> • Varianti di DNA: SNV, MNV, inserzioni, delezioni, amplificazioni geniche • Varianti dell'RNA: fusioni, varianti di splicing • Firme genomiche complesse: TMB ed MSI
Dimensioni del pannello	1,94 Mb di DNA, 358 kb di RNA
Input di DNA richiesto	40 ng di DNA genomico
Input di RNA richiesto	40 ng di RNA totale
Input di FFPE richiesto	Volume di tessuto raccomandato $\geq 1 \text{ mm}^3$, contenuto tumorale (per area) richiesto pari ad almeno il 20% per rilevare le mutazioni somatiche driver, contenuto tumorale richiesto $\geq 30\%$ per rilevare un alto grado di MSI
N. di vetrini per biopsia	Almeno 5 consigliati (sezioni da $10 \mu\text{M}$, 20 mm^2 di area tissutale ciascuno)
Durata totale del saggio	4-5 giorni dall'acido nucleico al report clinico
Limite di rilevamento	Vedere l'Appendice
Falsi positivi per tipo di variante di DNA	Amplificazioni geniche, 0% Piccole varianti del DNA, 0,0001% MSI, 0% TMB, N/A
Falsi positivi per tipo di variante di RNA	Fusioni dell'RNA, 0% Varianti di splicing di RNA, 0%

a. NTC (No Template Control, nessun controllo del modello);
N/A (Not Applicable, non applicabile).

Mappatura completa dei biomarcatori

I test a gene singolo e i pannelli hotspot mirati presentano limiti relativi al numero di target analizzati e al tipo di varianti che possono essere rilevate. La CGP con TSO Comprehensive (EU) supera questi limiti di contenuto e analizza contemporaneamente 517 geni con associazioni tumorali note in più di 28 tipi di tumori solidi per mezzo di un unico saggio (Tabelle 2-4). Il test identifica diversi tipi di varianti del DNA e dell'RNA, comprese le varianti di singolo nucleotide (SNVs, Single Nucleotide Variants), le varianti di multipli nucleotidi (MNV, Multiple Nucleotide Variant), le inserzioni/delezioni (indel), le amplificazioni geniche, le fusioni e le varianti di splicing (Figura 2). Inoltre, il test rileva i nuovi biomarcatori immunoterapici (ossia TMB⁷ e instabilità microsatellitare (Microsatellite Instability, MSI)⁸⁻¹⁰). Il contenuto assicura una copertura significativa delle linee guida fondamentali per molteplici tipi di tumore e geni legati ai trial clinici (Figura 3, Tabella 5). La natura inclusiva di TSO Comprehensive (EU) ottimizza le possibilità di individuare un biomarcatore positivo.

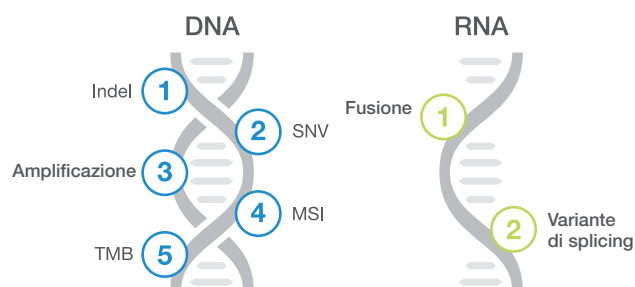


Figura 2: tipi di varianti e firme genomiche rilevati da TSO Comprehensive (EU)

Indicazioni per la diagnostica di accompagnamento

Illumina ha avviato molteplici partnership con diverse aziende farmaceutiche per sviluppare una pipeline crescente di indicazioni per la diagnostica di accompagnamento (CDx). Queste informazioni aiuteranno a identificare i pazienti che risponderanno con maggiori probabilità a terapie specifiche. TSO Comprehensive (EU) è attualmente indicato come test CDx per identificare i pazienti affetti da cancro con tumori solidi positivi per le fusioni geniche di *NTRK1*, *NTRK2* o *NTRK3* per la terapia con VITRAKVI® (larotrectinib) in conformità all'etichettatura terapeutica approvata.¹¹⁻¹³ Ulteriori indicazioni su CDx, attualmente in fase di sviluppo, saranno incluse una volta ricevute le opportune approvazioni normative (Tabella 6).

Tabella 2: contenuto di DNA incluso in TSO Comprehensive (EU)

ABL1	BRCA2	CTNNB1	EWSR1	GATA1	IDH2	MAP3K13	NOTCH3	PNRC1	RPS6KA4	STK40
ABL2	BRD4	CUL3	EZH2	GATA2	IFNGR1	MAP3K14	NOTCH4	POLD1	RPS6KB1	SUFU
ACVR1	BRIP1	CUX1	FAM123B	GATA3	IGF1	MAP3K4	NPM1	POLE	RPS6KB2	SUZ12
ACVR1B	BTG1	CXCR4	FAM175A	GATA4	IGF1R	MAPK1	NRAS	PPARG	RPTOR	SYK
AKT1	BTK	CYLD	FAM46C	GATA6	IGF2	MAPK3	NRG1	PPM1D	RUNX1	TAF1
AKT2	C11orf30	DAXX	FANCA	GEN1	IKBKE	MAX	NSD1	PPP2R1A	RUNX1T1	TBX3
AKT3	CALR	DCUN1D1	FANCC	GID4	IKZF1	MCL1	NTRK1	PPP2R2A	RYBP	TCEB1
ALK	CARD11	DDR2	FANCD2	GLI1	IL10	MDC1	NTRK2	PPP6C	SDHA	TCF3
ALOX12B	CASP8	DDX41	FANCE	GNA11	IL7R	MDM2	NTRK3	PRDM1	SDHAF2	TCF7L2
ANKRD11	CBFB	DHX15	FANCF	GNA13	INHA	MDM4	NUP93	PREX2	SDHB	TERC
ANKRD26	CBL	DICER1	FANCG	GNAQ	INHBA	MED12	NUTM1	PRKAR1A	SDHC	TERT
APC	CCND1	DIS3	FANCI	GNAS	INPP4A	MEF2B	PAK1	PRKCI	SDHD	TET1
AR	CCND2	DNAJB1	FANCL	GPR124	INPP4B	MEN1	PAK3	PRKDC	SETBP1	TET2
ARAF	CCND3	DNMT1	FAS	GPS2	INSR	MET	PAK7	PRSS8	SETD2	TFE3
ARFRP1	CCNE1	DNMT3A	FAT1	GREM1	IRF2	MGA	PALB2	PTCH1	SF3B1	TFRC
ARID1A	CD274	DNMT3B	FBXW7	GRIN2A	IRF4	MITF	PARK2	PTEN	SH2B3	TGFBR1
ARID1B	CD276	DOT1L	FGF1	GRM3	IRS1	MLH1	PARP1	PTPN11	SH2D1A	TGFBR2
ARID2	CD74	E2F3	FGF10	GSK3B	IRS2	MLL/KMT2A	PAX3	PTPRD	SHQ1	TMEM127
ARID5B	CD79A	EED	FGF14	H3F3A	JAK1	MLLT3	PAX5	PTPRS	SLIT2	TMPPRSS2
ASXL1	CD79B	EGFL7	FGF19	H3F3B	JAK2	MPL	PAX7	PTPRT	SLX4	TNFAIP3
ASXL2	CDC73	EGFR	FGF2	H3F3C	JAK3	MRE11A	PAX8	QKI	SMAD2	TNFRSF14
ATM	CDH1	EIF1AX	FGF23	HGF	JUN	MSH2	PBRM1	RAB35	SMAD3	TOP1
ATR	CDK12	EIF4A2	FGF3	HIST1H1C	KAT6A	MSH3	PDCD1	RAC1	SMAD4	TOP2A
ATRX	CDK4	EIF4E	FGF4	HIST1H2BD	KDM5A	MSH6	PDCD1LG2	RAD21	SMARCA4	TP53
AURKA	CDK6	EML4	FGF5	HIST1H3A	KDM5C	MST1	PDGFRA	RAD50	SMARCB1	TP63
AURKB	CDK8	EP300	FGF6	HIST1H3B	KDM6A	MST1R	PDGFRB	RAD51	SMARCD1	TRAF2
AXIN1	CDKN1A	EPCAM	FGF7	HIST1H3C	KDR	MTOR	PDK1	RAD51B	SMC1A	TRAF7
AXIN2	CDKN1B	EPHA3	FGF8	HIST1H3D	KEAP1	MUTYH	PDPK1	RAD51C	SMC3	TSC1
AXL	CDKN2A	EPHA5	FGF9	HIST1H3E	KEL	MYB	PGR	RAD51D	SMO	TSC2
B2M	CDKN2B	EPHA7	FGFR1	HIST1H3F	KIF5B	MYC	PHF6	RAD52	SNCAIP	TSHR
BAP1	CDKN2C	EPHB1	FGFR2	HIST1H3G	KIT	MYCL1	PHOX2B	RAD54L	SOCS1	U2AF1
BARD1	CEBPA	ERBB2	FGFR3	HIST1H3H	KLF4	MYCN	PIK3C2B	RAF1	SOX10	VEGFA
BBC3	CENPA	ERBB3	FGFR4	HIST1H3I	KLHL6	MYD88	PIK3C2G	RANBP2	SOX17	VHL
BCL10	CHD2	ERBB4	FH	HIST1H3J	KRAS	MYOD1	PIK3C3	RARA	SOX2	VTCN1
BCL2	CHD4	ERCC1	FLCN	HIST2H3A	LAMP1	NAB2	PIK3CA	RASA1	SOX9	WISP3
BCL2L1	CHEK1	ERCC2	FLI1	HIST2H3C	LATS1	NBN	PIK3CB	RB1	SPEN	WT1
BCL2L11	CHEK2	ERCC3	FLT1	HIST2H3D	LATS2	NCOA3	PIK3CD	RBM10	SPOP	XIAP
BCL2L2	CIC	ERCC4	FLT3	HIST3H3	LMO1	NCOR1	PIK3CG	RECQL4	SPTA1	XPO1
BCL6	CREBBP	ERCC5	FLT4	HNF1A	LRP1B	NEGR1	PIK3R1	REL	SRC	XRCC2
BCOR	CRKL	ERG	FOXA1	HNRNPK	LYN	NF1	PIK3R2	RET	SRSF2	YAP1
BCORL1	CRLF2	ERRF1	FOXL2	HOXB13	LZTR1	NF2	PIK3R3	RWD2	STAG1	YES1
BCR	CSF1R	ESR1	FOXO1	HRAS	MAGI2	NFE2L2	PIM1	RHEB	STAG2	ZBTB2
BIRC3	CSF3R	ETS1	FOXP1	HSD3B1	MALT1	NFKBIA	PLCG2	RHOA	STAT3	ZBTB7A
BLM	CSNK1A1	ETV1	FRS2	HSP90AA1	MAP2K1	NKX2-1	PLK2	RICTOR	STAT4	ZFHX3
BMPR1A	CTCF	ETV4	FUBP1	ICOSLG	MAP2K2	NKX3-1	PMAIP1	RIT1	STAT5A	ZNF217
BRAF	CTLA4	ETV5	FYN	ID3	MAP2K4	NOTCH1	PMS1	RNF43	STAT5B	ZNF703
BRCA1	CTNNA1	ETV6	GABRA6	IDH1	MAP3K1	NOTCH2	PMS2	ROS1	STK11	ZRSR2

Il contenuto ombreggiato in grigio viene analizzato per individuare le amplificazioni geniche.

Pan-cancro: <i>BRAF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, MSI, TMB</i>													
Geni con biomarcatori di significatività clinica*											Geni con biomarcatori di potenziale significatività clinica†		
	Seno	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ESR1</i>	<i>PALB2</i>	<i>PIK3CA</i>					180	
	Colon-retto	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>								166	
	Ossa	<i>EGFR</i>	<i>ERG</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>	<i>EWSR1</i>	<i>FEV</i>	<i>FLI1</i>	<i>FUS</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HEY1</i>	<i>IDH1</i>	140
	Polmone	<i>ALK</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NUTM1</i>	<i>ROS1</i>					223
	Melanoma	<i>KIT</i>	<i>NRAS</i>	<i>ROS1</i>								172	
	Ovaie	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>FOXL2</i>								149	
	SNC‡	<i>APC</i>	<i>ATRX</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>EGFR</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>HIST1H3C</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>MYCN</i>	140
	Prostata	<i>AR</i>	<i>ATM</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>FANCL</i>	<i>FGFR2</i>	151
	Tiroide	<i>HRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>TERT</i>							165	
	Utero e cervice	<i>BRCA2</i>	<i>EPC1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ESR1</i>	<i>FOXO1</i>	<i>GREB1</i>	<i>JAZF1</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NCOA3</i>	<i>NUTM2A</i>	<i>NUTM2B</i>	138
	Altri tumori solidi	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASPSCR1</i>	<i>ATF1</i>	<i>ATIC</i>	<i>BAP1</i>	<i>BCOR</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CAMTA1</i>	152
		<i>CARS</i>	<i>CCNB3</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CIC</i>	<i>CITED2</i>	<i>CLTC</i>	<i>COL1A1</i>	<i>COL6A3</i>	<i>CREB1</i>	<i>CREB3L1</i>	
		<i>CREB3L2</i>	<i>CSF1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>DDIT3</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DNAJB1</i>	<i>DUX4</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERG</i>	
		<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>FEV</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FLI1</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FOXO1</i>	<i>FOXO4</i>	
		<i>FUS</i>	<i>GLI1</i>	<i>HEY1</i>	<i>HGF</i>	<i>HMGA2</i>	<i>IDH1</i>	<i>KRAS</i>	<i>LEUTX</i>	<i>MAML3</i>	<i>MDM2</i>	<i>MYB</i>	
		<i>MYOD1</i>	<i>NAB2</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NF1</i>	<i>NFATC2</i>	<i>NFIB</i>	<i>NR4A3</i>	<i>NRAS</i>	<i>NUTM1</i>	<i>NUTM2A</i>	<i>NUTM2B</i>	
		<i>PALB2</i>	<i>PATZ1</i>	<i>PAX3</i>	<i>PAX7</i>	<i>PDGFB</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PRKACA</i>	<i>PRKD1</i>	<i>RANBP2</i>	<i>ROS1</i>	<i>SDHA</i>	
		<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SS18</i>	<i>SSX1</i>	<i>SSX2</i>	<i>SSX4</i>	<i>STAT6</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TAF15</i>	
		<i>TCF12</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TFEB</i>	<i>TFG</i>	<i>TP53</i>	<i>TPM3</i>	<i>TPM4</i>	<i>TRAF7</i>	<i>TSPAN31</i>	<i>VGLL2</i>	
		<i>WT1</i>	<i>WWTR1</i>	<i>YAP1</i>	<i>YWHAE</i>	<i>ZC3H7B</i>							

Figura 3: geni con biomarcatori fruibili fondamentali per molteplici tipi di tumori solidi. I geni elencati rappresentano un sottoinsieme dei geni presenti nel pannello TSO Comprehensive (EU). Analisi del contenuto fornita da Velsera in base alla Knowledge Base v8.5 del software IVD (febbraio 2023).

* Geni collegati alle attuali linee guida o etichette dei farmaci.

† Basato su evidenze nella letteratura scientifica o sulla presenza in trial clinici oppure collegato a etichette in altre istologie.

‡ SNC, sistema nervoso centrale.

Tabella 3: contenuto di RNA incluso in TSO Comprehensive (EU)

<i>ALK</i>	<i>BRAF</i>	<i>ERG</i>	<i>ETV4</i>	<i>FGFR3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PAX3</i>	<i>ROS1</i>
<i>AXL</i>	<i>EGFR</i>	<i>ESR1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>KIF5B</i>	<i>NTRK2</i>	<i>RAF1</i>	<i>TPRSS2</i>
<i>BCL2</i>	<i>EML4</i>	<i>ETV1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>NRG1</i>	<i>NTRK3</i>	<i>RET</i>	

Per i geni elencati vengono valutate le fusioni note e nuove.

Tabella 4: varianti di splicing incluse in TSO Comprehensive (EU)

<i>EGFR</i>	<i>MET</i>
-------------	------------

Tabella 5: copertura del contenuto di TSO Comprehensive (EU)

49 linee guida per la pratica clinica
117 etichette di farmaci
~680 trial clinici europei
Analisi prodotta da Velsera sulla base della Knowledge Base del software TSO Comprehensive (EU). Dati al febbraio 2023.

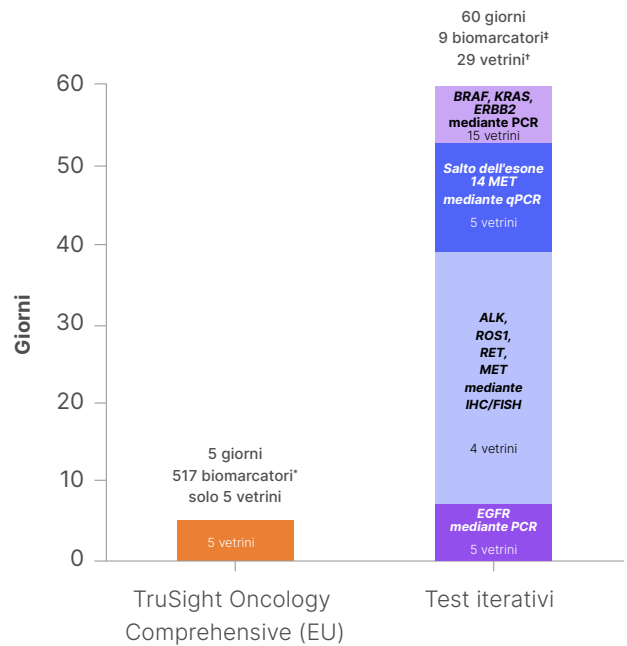
Tabella 6: indicazioni CDx

Indicazione CDx	Partner
Tumori solidi positivi per le fusioni geniche di <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> o <i>NTRK3</i> per la terapia con VITRAKVI (larotrectinib)	Bayer ¹¹⁻¹³
In fase di sviluppo	
<i>RET</i>	Loxo@Lilly ¹¹
<i>EGFR</i>	Teligene ¹⁴
<i>HRD</i>	Myriad Genetics, Merck ^{15,16}
<i>TP53</i>	Kartos Therapeutics ¹⁷
MSI	Bristol Myers Squibb ¹⁵

Gli sviluppi delle indicazioni CDx riguardano l'intera gamma di prodotti TSO Comprehensive (EU). La disponibilità di ciascuna indicazione CDx dipende dall'area geografica e si basa sulle tempistiche variabili di approvazione di terapie e test della regione.

Più informazioni, meno campione, meno tempo

TSO Comprehensive (EU) fornisce un maggior numero di informazioni da un campione più piccolo, in meno tempo rispetto agli attuali metodi di test iterativi. Per esempio, un possibile percorso per un paziente con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Carcinoma) in base ai metodi di test convenzionali potrebbe richiedere sei diversi test, con 29 vetrini di campioni e oltre 42 giorni per ottenere i risultati relativi a nove biomarcatori, seguiti dai tempi per l'analisi e l'interpretazione necessari per sviluppare un piano terapeutico.¹⁸⁻²³ Al contrario, un test CGP con TSO Comprehensive (EU) richiede in genere cinque vetrini e fino a cinque giorni per generare un report fruibile con informazioni su oltre 500 biomarcatori, sulle possibili terapie e sui trial clinici (Figura 4).



* Include firme genomiche complesse
 † Non include i vetrini necessari per la colorazione H&E o altra diagnosi iniziale
 ‡ Non include biomarcatori nuovi come NTRK, TMB, MSI

Figura 4: vantaggi di TSO Comprehensive (EU) rispetto ai test iterativi. Esempio che mostra i potenziali percorsi di un paziente con NSCLC. La CGP con TSO Comprehensive (EU) offre una copertura sostanzialmente maggiore in meno tempo e con un campione più piccolo rispetto ai test iterativi a gene singolo.¹⁸⁻²³

Un solo report clinico fruibile e di facile lettura

I risultati di TSO Comprehensive (EU), supportati da una Knowledge Base curata da esperti, sono presentati in un singolo report semplificato e fruibile. Non è più necessario effettuare ricerche nei molteplici report ottenuti da test eseguiti in un determinato periodo di tempo per identificare le varianti significative. Il report di TSO Comprehensive (EU) utilizza un sistema a livelli per classificare le varianti in base al livello di rilevanza clinica e può quindi aiutare a prendere decisioni terapeutiche informate secondo le linee guida cliniche (Figura 5). Il report finale contiene:

- Informazioni sul campione paziente: numero ID del campione, tipo di tumore, sesso, analisi di QC, ID corsa e dettagli della Knowledge Base
- Risultati della diagnostica di accompagnamento: varianti o biomarcatori rilevati che hanno un uso previsto della diagnostica di accompagnamento valutati per il campione
- Risultati genomici con evidenza di significatività clinica: varianti rilevate con evidenza di significatività clinica (terapeutica, prognostica o diagnostica) in base alle informazioni contenute nelle etichette dei farmaci approvati dalla FDA, nelle etichette dei farmaci approvati dall'EMA, nelle linee guida per la pratica clinica di ASCO o nelle linee guida per la pratica clinica di ESMO per il tipo di tumore del paziente, come specificato nella Knowledge Base^{24*}
- Risultati genomici con possibile significatività clinica: varianti rilevate con possibile significatività clinica (terapeutica, prognostica o diagnostica) in base alle informazioni contenute nelle etichette dei farmaci approvate dall'FDA, nelle etichette dei farmaci approvate dall'EMA, nelle linee guida per la pratica clinica di ASCO o nelle linee guida per la pratica clinica di ESMO relative a un altro tipo di tumore, nei criteri di idoneità per la corrispondenza genomica e il tipo di tumore in un trial clinico, o con evidenza di possibile rilevanza clinica nella letteratura principale per il tipo di tumore del paziente, come specificato nella Knowledge Base e nel motore delle regole di supporto^{24*}

* ASCO, American Society of Clinical Oncology; EMA, European Medicines Agency (Agenzia europea per i medicinali); ESMO, European Society for Medical Oncology (Associazione europea per l'oncologia medica); FDA, Federal Drug Administration.

Soluzione convalidata

TSO Comprehensive (EU) è un test CGP convalidato dal campione alla risposta che include reagenti in kit, un sistema di sequenziamento (Tabella 7) e un software di analisi. Il test è stato sviluppato utilizzando un rigoroso processo di controllo della progettazione ed è stato convalidato su più di 350 campioni FFPE univoci e più di 55 diversi tipi di tumore. I risultati sono stati confrontati con metodi ortogonali per garantire dati accurati, riproducibili e coerenti.

Uso di TSO Comprehensive (EU)

TSO Comprehensive (EU) mette a disposizione un flusso di lavoro semplificato che spazia dall'inserimento del campione al report clinico finale. Dopo un protocollo di preparazione della libreria della durata di 2 giorni, i campioni vengono caricati in una cella a flusso e nel sistema di sequenziamento, dove in modo completamente automatizzato viene svolta la parte restante del test, che comprende il sequenziamento, l'identificazione di varianti, l'interpretazione e la creazione del report. L'intero test, dall'estrazione dell'acido nucleico al report clinico, può essere completato in soli quattro giorni (Figura 1).

Tabella 7: studi di verifica con TSO Comprehensive (EU)

Studi di accuratezza e di bridging clinico per il rilevamento della fusione dei geni <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> e <i>NTRK3</i>	Stabilità delle librerie
Accuratezza analitica	Limite del bianco
Guardband del flusso di lavoro del saggio	Limite di rilevamento
Contaminazione incrociata	Valutazione di Nucleic Acid Extraction Kit
Valutazione dei controlli esterni	Stabilità in tempo reale
Guardband della titolazione dell'input di acido nucleico	Riproducibilità
Sostanze interferenti	Stabilità del tessuto FFPE montato su vetrino
Stabilità durante l'uso del kit	Precisione all'interno del laboratorio
Stabilità del kit durante il trasporto	

1 **Informazioni sul campione paziente**

2 **Risultati della diagnostica di accompagnamento**

- Varianti/Biomarcatori di diagnostica di accompagnamento rilevati e indicazioni terapeutiche associate

3 **Risultati genomici con evidenza di significatività clinica**

- Nome della variante e dettagli genomici

4 **Risultati genomici con potenziale significatività clinica**

- Sono inclusi TMB, MSI

5 **QC diagnostica di accompagnamento**

- Posizioni con copertura insufficiente per il rilevamento di piccole varianti

6 **Usi previsti valutati della diagnostica di accompagnamento**

- Sono inclusi tipo di tumore, biomarcatori e terapia idonea

7 **Informazioni sul test**

- Descrizione dei risultati genomici
- Consultazione della Knowledge Base
- Descrizione della variante
- Limiti del test

8 **Informazioni sul test, continua**

- Geni e varianti testati

Figura 5: report clinico per TSO Comprehensive. Il report comprende i risultati della diagnostica di accompagnamento e le varianti segnalate come clinicamente significative o potenzialmente significative dal punto di vista clinico sulla base di una Knowledge Base curata da esperti che include linee guida cliniche, etichette di farmaci, trial clinici e letteratura sottoposta a peer-review. I risultati di facile lettura mirano ad aumentare la fiducia nelle decisioni terapeutiche.

Preparazione delle librerie

TSO Comprehensive (EU) può utilizzare come materiale di input il DNA e l'RNA estratti simultaneamente dallo stesso campione. Quando si utilizza il DNA, la preparazione dei campioni inizia con la frammentazione del DNA genomico (gDNA, genomic DNA). Quando si parte dall'RNA, il primo passo consiste nella trascrizione inversa del campione nel cDNA. Il gDNA e il cDNA frammentati vengono convertiti simultaneamente in librerie pronte per il sequenziamento.

Durante la preparazione delle librerie, gli identificatori molecolari univoci (UMI, Unique Molecular Identifier)²⁵ vengono aggiunti ai frammenti di gDNA o cDNA. Gli UMI consentono il rilevamento delle varianti a bassa frequenza allelica (VAF, Variant Allele Frequency), eliminando al contempo gli errori e offrendo un'elevata specificità.

Arricchimento delle librerie per interventi mirati

La preparazione delle librerie si basa sulla comprovata chimica di cattura mediante ibridazione che utilizza sonde biotinilate e microsfere magnetiche rivestite di streptavidina per purificare i target selezionati da librerie basate su DNA ed RNA. Le regioni di interesse si ibridano sulle sonde biotinilate, vengono attratte magneticamente verso il basso e vengono quindi eluite per arricchire il pool di librerie. L'arricchimento basato sull'ibridazione è una strategia utile per l'analisi di specifiche varianti genetiche in un dato campione e consente di sequenziare in modo affidabile gli esomi o un ampio numero di geni (ad es. più di 50 geni).

La chimica di cattura mediante ibridazione offre diversi vantaggi rispetto al sequenziamento degli ampliconi, tra cui la produzione di dati con meno artefatti e dropout e la possibilità di gestire l'arricchimento di pannelli più grandi. Inoltre, la chimica di cattura mediante ibridazione non si basa sulla fusione e consente così il rilevamento e la caratterizzazione di fusioni note e nuove.

Sequenziamento con potere diagnostico

Le librerie preparate di TSO Comprehensive (EU) vengono sequenziate su NextSeq 550Dx System (Figura 6). NextSeq 550Dx System è uno strumento IVD con marchio CE che consente ai laboratori clinici di sviluppare ed eseguire saggi IVD basati su NGS. NextSeq 550Dx System presenta le seguenti caratteristiche:

- Configurazione bloccata con controllo delle modifiche che consente ai laboratori di sfruttare le opzioni di test cliniche attuali e future

- Elevate capacità in termini di processività per espandere le operazioni per studi più estesi e approfonditi o per aumentare il numero di corse dei campioni paziente
- Analisi flessibile che spazia dal sequenziamento di piccoli pannelli alle applicazioni WGS e NGS e agli studi su microarray

Grazie alle cartucce di reagenti preriempite, l'avvio di una corsa su uno strumento NextSeq 550Dx è facile: lo scongelamento, il caricamento e l'avvio richiedono interventi manuali per un totale di 30 minuti circa. L'interfaccia intuitiva permette agli utenti di eseguire varie applicazioni con un addestramento o un tempo di configurazione dello strumento minimi. Lo strumento NextSeq 550Dx può fornire più di 90 Gb di dati di alta qualità con oltre il 75% delle basi sequenziate con un punteggio qualitativo (Q-score) pari a Q30 o superiore in meno di due giorni.²⁶



Figura 6: NextSeq 550Dx System. Sviluppato sotto controllo della progettazione e realizzato nel rispetto delle linee guida delle buone pratiche di fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practice), NextSeq 550Dx System (nella modalità Dx) supporta un flusso di lavoro di TSO Comprehensive (EU) completamente automatizzato, dal sequenziamento alla creazione del report clinico finale.

Processività mediante raggruppamento dei pazienti

Utilizzando TSO Comprehensive (EU) con NextSeq 550Dx System, i laboratori possono raggruppare in batch fino a sette campioni paziente† con due controlli per corsa di sequenziamento in 4-5 giorni.

Identificazione, interpretazione e segnalazione di varianti

Tutte le analisi per TSO Comprehensive (EU) vengono eseguite automaticamente su NextSeq 550Dx System utilizzando il modulo di analisi TruSight Oncology Comprehensive (EU) di Local Run Manager.

† Il numero di campioni paziente varia in base al numero di controlli eseguiti.

Il modulo integrato sullo strumento facilita la configurazione della corsa e l'esecuzione dell'analisi secondaria sui risultati del sequenziamento, che comprende demultiplexing, generazione di file FASTQ, allineamento e identificazione di varianti:

- Il demultiplexing separa i dati dalle librerie raggruppate in pool sulla base degli indici di sequenza unici aggiunti durante la procedura di preparazione delle librerie
- I file intermedi FASTQ contengono le letture di sequenziamento per ogni campione e i punteggi qualitativi (Q-score) ed escludono le letture provenienti da cluster che non hanno attraversato il filtro
- Le letture di sequenziamento vengono poi allineate con un genoma di riferimento per identificare una relazione tra le sequenze e viene loro assegnato un punteggio basato sulle regioni di somiglianza; le letture allineate vengono scritte nei file in formato Binary Alignment Map (BAM)
- Gli algoritmi separati per le librerie generate da campioni di DNA e RNA vengono utilizzati per identificare piccole varianti di DNA, amplificazioni geniche, TMB e MSI per i campioni di DNA, fusioni e varianti di splicing per i campioni di RNA ad alta specificità

Il modulo software di analisi genera molteplici file intermedi, tra cui metriche di sequenziamento e file VCF (Variant Call Format). I file VCF contengono informazioni sulle varianti trovate in posizioni specifiche in un genoma di riferimento. Per ogni campione vengono generati metriche di sequenziamento e singoli file di output.

L'analisi terziaria, anch'essa eseguita dal modulo di analisi TruSight Oncology Comprehensive di Local Run Manager, è composta dai calcoli di TMB e MSI, dalla mappatura del tumore delle varianti in due livelli di significatività clinica e dalla creazione di report. I risultati delle varianti interpretate, così come i risultati dei biomarcatori TMB e MSI, sono riassunti nel report dei risultati di TruSight Oncology Comprehensive. I medici possono utilizzare il report clinicamente fruibile per prendere decisioni terapeutiche informate nel rispetto delle linee guida per la pratica clinica, delle etichette dei farmaci e dei trial clinici.

Knowledge Base solida dal punto di vista clinico

Il software TSO Comprehensive (EU) è supportato da una Knowledge Base e da un motore di regole di derivazione clinica e appositamente costruiti nel tempo per ottimizzare la fruibilità dei report.

Il motore di regole e la Knowledge Base supportata, entrambi forniti da Velsera,²⁷ assicurano un'ampia copertura delle pubblicazioni sottoposte a peer-review, delle informazioni fruibili sulle varianti e dei più recenti trial clinici, linee guida ed etichette di farmaci (Tabella 8, Figura 7). Il software TSO Comprehensive (EU) utilizza questo ricco contenuto per determinare le classificazioni delle varianti genetiche rilevate.

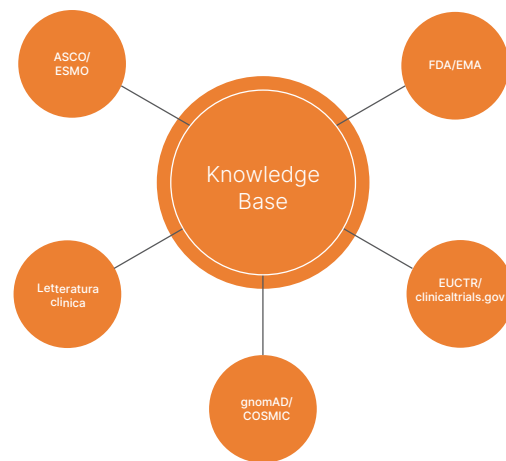


Figura 7: creazione della Knowledge Base. Il software TSO Comprehensive (EU) per la mappatura del tumore è basato su regole sottoposte ad attenta verifica. Le regole di origine, derivate dalle linee guida della pratica clinica, dalle etichette dei farmaci e dalla letteratura primaria, identificano e classificano le varianti fruibili. I dati dei trial clinici e dei database di annotazioni biologiche sono fonti indipendenti e autonome nella Knowledge Base.

Contenuto curato da esperti e motore di regole

Per fornire interpretazioni accurate delle varianti rilevate, la Knowledge Base si basa su un motore di regole (entrambi sono forniti da Velsera) che collega varianti o biomarcatori specifici ad affermazioni sull'impatto clinico in vari tipi di tumore. Queste affermazioni sono aggregate da varie fonti cliniche, tra cui linee guida per la pratica clinica (es. ASCO, ESMO), etichette dei farmaci approvati (FDA, EMA), registri dei trial clinici (clinicaltrials.gov, EUCTR), letteratura primaria che descrive gli studi clinici (PubMed) e database di annotazioni biologiche (gnomAD, COSMIC)[‡] e possono avere associazioni di carattere terapeutico, prognostico o diagnostico.

‡ ASCO, American Society of Clinical Oncology; COSMIC, Catalogue of Somatic Mutations In Cancer; EMA (European Medicines Agency), Agenzia europea per i medicinali; ESMO (European Society for Medical Oncology), Associazione europea per l'oncologia medica; EUCTR, European Clinical Trials Registry; FDA, Food and Drug Administration; gnomAD, Genome Aggregation Database.

Le prove a sostegno di queste affermazioni, note come regole di origine, sono curate da un team di scienziati altamente qualificati e sono sottoposte a una revisione approfondita basata su procedure rigorose. Dopo questa revisione, le regole di origine vengono ulteriormente esaminate in un processo di QC/QA del set di regole per garantire l'integrità degli aggiornamenti delle regole e per assicurare che tutti i campi obbligatori siano correttamente compilati. Le regole di origine vengono poi riviste, classificate e selezionate in base alla loro rilevanza per un risultato genomico al fine di sviluppare regole di interpretazione. I paragrafi di interpretazione sono combinati in base al contenuto associato alle regole pertinenti; inoltre, includono i riferimenti al materiale di origine.

Tabella 8: dati della Knowledge Base a marzo 2023^a

Argomento	In numeri
Etichette di farmaci	Oltre 300 etichette verificate e oltre 13.000 pagine lette
Linee guida	Oltre 300 linee guida per la pratica oncologica, ciascuna aggiornata più volte all'anno, e oltre 20.000 pagine lette
Letteratura pubblicata	Oltre 100.000 articoli verificati e oltre 500.000 pagine lette
Trial clinici	Oltre 81.000 trial esaminati
Conformità dei dispositivi	Oltre 6.300 procedure, istruzioni di lavoro, moduli e registri verificati, oltre 65.000 pagine lette

a. Il contenuto viene aggiornato mensilmente da Velsera per incorporare le ultime pubblicazioni, le scoperte sui biomarcatori, le linee guida, le etichette dei farmaci e i trial clinici.²⁴

Sono previsti processi di test e di verifica della qualità per assicurare che nella Knowledge Base vengano aggiunti e mantenuti contenuti di alta qualità. Oltre alle revisioni descritte sopra, le affermazioni cliniche vengono estratte, per mezzo di flussi di lavoro indipendenti, da curatori qualificati che non fanno parte dei team che hanno creato le regole di origine o di interpretazione; le prestazioni complessive del software di mappatura del tumore e della Knowledge Base vengono quindi valutate a livello di concordanza, specificità e sensibilità. L'accuratezza dei contenuti curati viene determinata confrontando le classificazioni derivate dai metadati della Knowledge Base e dal software di mappatura del tumore con le classificazioni precedentemente riportate nel repository di dati clinici di Velsera.

La Knowledge Base viene periodicamente sottoposta a revisione da parte di un gruppo di esperti composto da professionisti medici certificati e con licenza, patologi molecolari e medici oncologi.

Viene resa regolarmente disponibile una Knowledge Base aggiornata²⁴ che tiene conto di nuovi biomarcatori, modifiche alle linee guida, alle etichette dei farmaci e ai trial clinici e studi di ricerca clinica appena pubblicati. I fornitori di test IVD possono accedere facilmente alle nuove pubblicazioni per estrarre da questo test CGP informazioni fruibili in maniera ottimizzata.

Prestazioni elevate e affidabili

Le caratteristiche di prestazioni e l'affidabilità di TSO Comprehensive (EU) sono state ampiamente testate per soddisfare i rigorosi requisiti IVD. Le valutazioni hanno incluso uno studio sul limite del bianco e studi sul limite di rilevamento (LoD, Limit of Detection) per le varianti di DNA ed RNA, la riproducibilità e l'accuratezza analitica (Appendice).¹³ Gli studi qualitativi con più operatori, strumenti, lotti di reagenti e giorni hanno dimostrato un'elevata concordanza con una variazione minima.¹³ Per informazioni dettagliate sugli studi eseguiti, vedere l'insero della confezione di Illumina TruSight Oncology Comprehensive (EU).¹³

Introduzione della CGP nel laboratorio

La CGP ottimizza la capacità di trovare biomarcatori fruibili e di fare scelte terapeutiche informate in grado di migliorare gli esiti per i pazienti. La CGP nel laboratorio aiuta a:

- Diventare fornitori di medicina di precisione implementando un test all'avanguardia e producendo risultati clinicamente fruibili in 4-5 giorni con tassi di quantità non sufficiente (QNS) ridotti e tassi di successo del test migliorati
- Essere pronti per il futuro: mantenendo l'accesso ai file di dati non elaborati e rianalizzandoli man mano che vengono introdotti nuovi trial clinici, linee guida ed etichette di farmaci, generando potenzialmente nuovi approfondimenti fruibili
- Diventare partner di fiducia: consultando gli oncologi sulle decisioni terapeutiche e partecipando ai comitati sui tumori molecolari

Attuazione facilitata

L'attuazione di un test CGP può richiedere tempo e sforzi significativi. Con l'introduzione di TSO Comprehensive (EU), Illumina ha affrontato alcune delle maggiori problematiche, semplificando il processo. Partendo da una soluzione IVD in kit altamente convalidata e con marchio CE:

- Riduce i tempi e le spese di implementazione rispetto a un test sviluppato in laboratorio (LDT, Laboratory-Developed Test) (Figura 8)
- Accelera l'evoluzione della CGP da "nuova" offerta a test di routine
- Fornisce un test conforme alla Direttiva sulla diagnostica *in vitro* (IVDD, *In Vitro* Diagnostic Directive) pronto a soddisfare i requisiti del regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro* (IVDR, *In Vitro* Diagnostic Regulation, aiutando i laboratori a conformarsi alle linee guida normative più rigorose

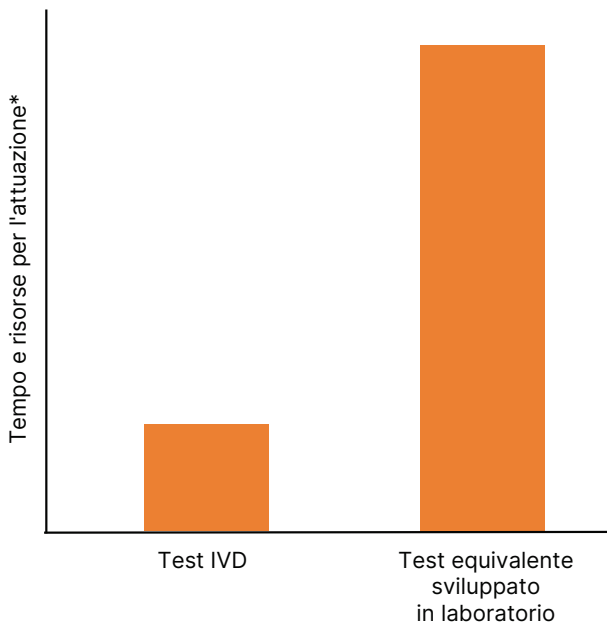


Figura 8: implementazione del test più semplice e meno onerosa. TSO Comprehensive (EU) è un test IVD con marchio CE che richiede soltanto la verifica delle prestazioni secondo la norma ISO 15189, meno onerosa rispetto alla convalida richiesta per un test sviluppato in laboratorio.

* Esempio illustrativo. Non intende fornire un confronto preciso di tempo e risorse.

Supporto completo

È disponibile un programma di supporto completo che aiuterà i laboratori ad accelerare l'attuazione e la certificazione con il fine di garantire un'integrazione semplificata. Il programma prevede:

- Piano di integrazione per accelerare la verifica dei test
- Formazione del laboratorio, comprese istruzioni per i laboratori umidi (wet-lab) e valutazioni della corsa da parte del team di esperti specialisti dell'applicazione sul campo di Illumina
- Protocollo di verifica
- Certificazione della formazione
- Assistenza tecnica 24 ore su 24, 5 giorni alla settimana
- Supporto continuo da parte del team Medical Affairs di Illumina per le richieste di informazioni mediche

Inoltre, Illumina fornisce agli utenti IVD l'accesso a risorse didattiche e di marketing pronte all'uso da condividere con gli operatori sanitari locali per aiutarli a comprendere il valore dei test CGP.

Accesso ai rimborsi

La copertura del test CGP è una considerazione importante nel momento in cui si introduce la capacità all'interno del laboratorio. I rimborsi variano in base al Paese, all'ambiente clinico e ai servizi forniti. Attualmente, in alcuni Paesi europei sono previsti finanziamenti di carattere nazionale o regionale (Figura 9). Illumina ha istituito un team Market Access dedicato che sta lavorando attivamente con gli enti paganti per ampliare ulteriormente il rimborso dei test CGP in tutto il mondo.

È possibile discutere delle opzioni di copertura disponibili con il responsabile di zona di Illumina.

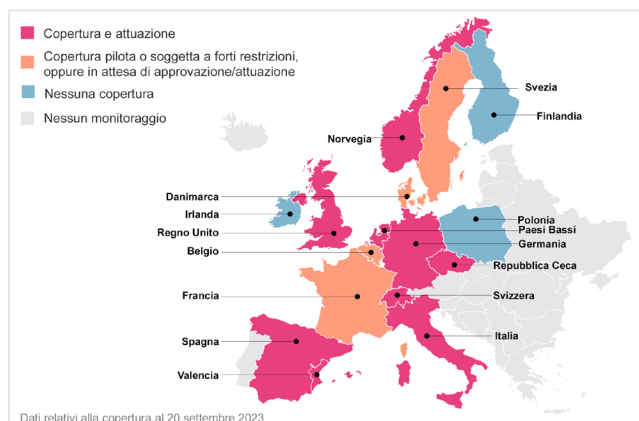


Figura 9: opzioni di copertura dei test CGP in tutta Europa. Dati aggiornati al 20 settembre 2023.

Riepilogo

L'uso dei test CGP sta assicurando esiti migliori per i pazienti. L'attuazione dei test CGP nel proprio laboratorio con TSO Comprehensive (EU) risulta semplificata. Questo test CGP verificato mette a disposizione un flusso di lavoro semplificato, reagenti convalidati e un software clinico automatizzato per passare dal campione al report clinico in soli 4-5 giorni. Partendo dal DNA e dall'RNA, TSO Comprehensive (EU) consente di analizzare molteplici tipi di varianti in oltre 500 geni con un unico test. È possibile produrre un report finale chiaro e clinicamente rilevante, che identifica con accuratezza le mutazioni attivabili che possono essere utilizzate per prendere decisioni informate riguardo a potenziali terapie o trial clinici abbinati, secondo fonti riconosciute, che potrebbero migliorare l'esito per il paziente.

Maggiori informazioni

TruSight Oncology Comprehensive (EU), illumina.com/tsocomprehensive

Mappatura genomica completa (CGP), illumina.com/cgp

Sistema NextSeq 550Dx, illumina.com/nextseq550dx

Informazioni per gli ordini

Prodotto	N. di catalogo
TruSight Oncology Comprehensive (EU) Kit	20063092
TruSight Oncology DNA Control	20065041
TruSight Oncology RNA Control	20065042
NextSeq 550Dx instrument	20005715
NextSeq 550Dx High-Output Reagent Kit v2.5 (300 cycles) ^a	20028871

a. I materiali di consumo per il sequenziamento di Classe I prevedono la spedizione di un lotto singolo, il test su lotti di kit, la notifica anticipata delle modifiche e la disponibilità di un Certificato di analisi per ciascun lotto. I reagenti sono sviluppati in base ai principi di controllo della progettazione, fabbricati in base alle attuali buone pratiche di fabbricazione (cGMP, current Good Manufacturing Practices) e verificati per assicurare la conformità alle specifiche.

Appendice

Studio sul limite del bianco

Basso numero di falsi positivi per TSO Comprehensive (EU)

Parametro	Valore
Falsi positivi per piccole varianti di DNA	0,0001%
Falsi positivi per le amplificazioni geniche	0%
Falsi positivi per MSI	0%
Falsi positivi per fusioni di RNA	0%
Falsi positivi per varianti di splicing dell'RNA	0%

I falsi positivi sono stati valutati con uno studio del limite del bianco utilizzando campioni FFPE normali o benigni prelevati da tessuti adiacenti. I falsi positivi non sono stati analizzati per il TMB in quanto non vi è alcun valore di cutoff clinico.

Studi sul limite di rilevamento (LoD)

LoD: varianti di splicing

Variante di splicing	LoD
<i>MET</i>	18,7
<i>EGFR</i>	24,8

I campioni FFPE ottenuti da 17 tipi di tessuto contenenti varianti sono stati diluiti a molteplici livelli di test. Due operatori hanno generato sei osservazioni per livello, ciascuna utilizzando un lotto di reagenti e uno strumento diversi. Il LoD è il valore più basso dell'analisi (ad esempio, la frequenza allelica delle varianti o le letture di supporto) rilevabile in modo coerente (limite di rilevamento del 95% o errore di tipo II del 5%).

LoD: fusioni e varianti di splicing dell'RNA

Fusione	LoD
<i>NCOA4-RET</i>	10
<i>TMPRSS2-ERG</i>	13,2
<i>KIF5B-RET</i>	14,5
<i>ACPP-ETV1</i>	17,2
<i>FGFR3-TACC3</i>	17,5
<i>EML4-ALK</i>	20,2
<i>FGFR1-GSR</i>	23,7
<i>EGFR-GALNT13</i>	24
<i>ESR1-CCDC170</i>	24,3
<i>FGFR2-SRPK2</i>	24,7
<i>HNRNPUL1-AXL</i>	26,3
<i>CD74-ROS1;GOPC</i>	28,2
<i>SPIDR-NRG1</i>	28,2
<i>RAF1-VGLL4</i>	28,5
<i>DHX8;ETV4-STAT3</i>	30,5
<i>MKRN1-BRAF</i>	31,2
<i>BCL2-IGHJ5</i>	44,2
<i>PAX3-FOXO1</i>	54,7

I campioni FFPE ottenuti da 17 tipi di tessuto contenenti varianti sono stati diluiti a molteplici livelli di test. Due operatori hanno generato sei osservazioni per livello, ciascuna utilizzando un lotto di reagenti e uno strumento diversi. Il LoD è il valore più basso dell'analisi (ad esempio, la frequenza allelica delle varianti o le letture di supporto) rilevabile in modo coerente (limite di rilevamento del 95% o errore di tipo II del 5%).

LoD: amplificazioni geniche e piccole varianti del DNA

Tipo (unità di misura del LoD)	Classe della variante/Contenuto genomico	N. di varianti	Intervallo
Varianti piccole di DNA (frequenza allelica delle varianti)	SNV	5	0,016-0,064
	MNV	3	0,022-0,048
	Inserzione (1-2 bp) prossima a ripetizioni omopolimeriche	2	0,086-0,104
	Inserzione (1-2 bp) prossima a ripetizioni dinucleotidiche	2	0,038-0,051
	Inserzione (3-5 bp)	2	0,030-0,056
	Inserzione (> 5 bp e fino a 25 bp)	3	0,034-0,215
	Delezione (1-2 bp) prossima a ripetizioni omopolimeriche	2	0,094-0,100
	Delezione (1-2 bp) prossima a ripetizioni dinucleotidiche	2	0,033-0,070
	Delezione (3-5 bp)	2	0,028-0,064
	Delezione (> 5 bp e fino a 25 bp)	2	0,047-0,055
Amplificazioni geniche (variazione)	Per gene (<i>ERBB2</i> , <i>MET</i>)	2	2,034-2,195

I campioni FFPE ottenuti da 17 tipi di tessuto contenenti varianti sono stati diluiti a molteplici livelli di test. Due operatori hanno generato sei osservazioni per livello, ciascuna utilizzando un lotto di reagenti e uno strumento diversi. Il LoD è il valore più basso dell'analisi (ad esempio, la frequenza allelica delle varianti o le letture di supporto) rilevabile in modo coerente (limite di rilevamento del 95% o errore di tipo II del 5%).

Riproducibilità per gli studi di mappatura del tumore

Riproducibilità per la mappatura del tumore: amplificazioni geniche

Gene target	Variazione media ^a	PPC	95% IC ^b
<i>MET</i>	5,14	100,0%	92,6%, 100,0%
<i>ERBB2</i>	2,33	100,0%	92,4%, 100,0%

La riproducibilità è stata testata in tre centri (uno interno, due esterni), con due operatori per centro, tre lotti di reagenti, quattro giorni di test e varie corse di sequenziamento per libreria utilizzando 41 campioni di tessuto FFPE e una linea cellulare. PPC (Percent Positive Call), identificazione positiva percentuale; IC, intervallo di confidenza

- a. Variazione media calcolata dai risultati del saggio osservati.
- b. IC bilaterale al 95% calcolato con il metodo del punteggio di Wilson.

Riproducibilità per la mappatura del tumore: MSI

Componente del pannello	Punteggio MSI medio ^a	PPC	95% IC ^b
<i>TPSBD4</i>	60,5	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
<i>TPSBD6</i>	55,7	100,0% (32/32)	89,3%, 100,0%
Tutti i componenti		100,0% (68/68)	94,7%, 100,0%

La riproducibilità è stata testata in tre centri (uno interno, due esterni), con due operatori per centro, tre lotti di reagenti, quattro giorni di test e varie corse di sequenziamento per libreria utilizzando 41 campioni di tessuto FFPE e una linea cellulare. PPC (Percent Positive Call), identificazione positiva percentuale; IC, intervallo di confidenza

- a. Punteggio MSI medio calcolato dai risultati del saggio osservati.
- b. IC bilaterale al 95% calcolato con il metodo del punteggio di Wilson.

Riproducibilità per la mappatura del tumore: piccole varianti del DNA

Gene	Tipo di variante	Variante target (aminoacido)	VAF media ^a	PPC	95% IC ^b
APC	Delezione	L1488fsTer19	0,181	100,0% (28/28)	87,9%, 100,0%
APC	Delezione	S1465WfsTer3	0,166	100,0% (40/40)	91,2%, 100,0%
APC	Inserzione	T1556NfsTer3	0,227	100,0% (32/32)	89,3%, 100,0%
APC	Inserzione	S1465fs*9	0,100	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
ARID1A	Inserzione	Q372fs*28	0,084	100,0% (4/4)	51,0%, 100,0%
BRAF	SNV	V600E	0,045	91,3% (42/46)	79,7%, 96,6%
EGFR	Delezione	E746_A750del	0,112	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
EGFR	SNV	L858R	0,045	100,0% (38/38)	90,8%, 100,0%
EP300	Delezione	H2324fs*29	0,245	100,0% (44/44)	92,0%, 100,0%
ERBB2	Inserzione	Y772_A775dup	0,075	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
IDH1	SNV	R132H	0,155	100,0% (36/36)	90,4%, 100,0%
KRAS	MNV	G12I	0,111	100,0% (38/38)	90,8%, 100,0%
NOTCH1	Inserzione	R1598fs*12	0,146	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
PTEN	Delezione	T319fs*1	0,157	100,0% (44/44)	92,0%, 100,0%
TP53	Inserzione	P152_P153dup	0,157	100,0% (2/2)	34,2%, 100,0%
TP53	Inserzione	R333HfsTer5	0,154	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%

La riproducibilità è stata testata in tre centri (uno interno, due esterni), con due operatori per centro, tre lotti di reagenti, quattro giorni di test e varie corse di sequenziamento per libreria utilizzando 41 campioni di tessuto FFPE e una linea cellulare. VAF (Variant Allele Frequency), frequenza allelica delle varianti; PPC (Percent Positive Call), identificazione positiva percentuale; IC, intervallo di confidenza

a. VAF media calcolata dai risultati del saggio osservati.

b. IC bilaterale al 95% calcolato con il metodo del punteggio di Wilson.

Riproducibilità per la mappatura del tumore: varianti dell'RNA

Variante target	Tipo di variante	Media letture di supporto	PPC	95% IC ^b
<i>ACPP-ETV1</i>	Fusione	44,7	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>BCL2-IGHJ5</i>	Fusione	124,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>CD74-ROS1;GOPC</i>	Fusione	56,6	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>DHX8;ETV4-STAT3</i>	Fusione	48,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>EGFR-GALNT13</i>	Fusione	49,8	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>EML4-ALK</i>	Fusione	49,3	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>ESR1-CCDC170</i>	Fusione	45,1	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>FGFR1-GSR</i>	Fusione	61,1	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>FGFR2-SRPK2</i>	Fusione	53,4	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>FGFR3-TACC3</i>	Fusione	53,5	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>HNRNPUL1-AXL</i>	Fusione	58,0	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>KIF5B-RET</i>	Fusione	11,6	91,7% (44/48)	80,4%, 96,7%
<i>MKRN1-BRAF</i>	Fusione	33,4	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>PAX3-FOXO1</i>	Fusione	70,1	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>RAF1-VGLL4</i>	Fusione	15,9	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>SPIDR-NRG1</i>	Fusione	51,5	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%
<i>TMPRSS2-ERG</i>	Fusione	43,5	97,9% (47/48)	89,1%, 99,6%
<i>EGFR VIII</i>	Variante di splicing	64,0	100,0% (46/46)	92,3%, 100,0%
<i>Salto di MET esone 14</i>	Variante di splicing	61,2	100,0% (48/48)	92,6%, 100,0%

La riproducibilità è stata testata in tre centri (uno interno, due esterni), con due operatori per centro, tre lotti di reagenti, quattro giorni di test e varie corse di sequenziamento per libreria utilizzando 41 campioni di tessuto FFPE e una linea cellulare. L'identificazione negativa percentuale (PNC, Percent Negative Call) è stata del 100% per ogni variante dell'RNA target, fatto salvo il caso della fusione di *FGFR2-SRPK2* (PNC = 99,60% (984/988); IC al 95%: da 98,96% a 99,84%). PPC (Percent Positive Call), identificazione positiva percentuale; IC, intervallo di confidenza

a. Letture di supporto medie calcolate dai risultati del saggio osservati.

b. IC bilaterale al 95% calcolato con il metodo del punteggio di Wilson.

Studi sull'accuratezza analitica

Accuratezza analitica: varianti del DNA ed MSI

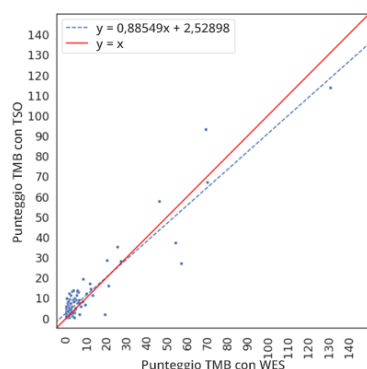
Tipo di variante	Metodo ortogonale	PPA	NPA
Piccole varianti del DNA (somatiche)	WES	85% (382/451) (IC al 95%: 81%-87%)	99,999% (70.000.481/70.000.907) (IC al 95%: 99,999%-99,999%)
Piccole varianti del DNA (germinali)	WES	99,8% (33.163/33.224) (IC al 95%: 99,8%-99,9%)	99,999% (70.000.481/70.000.907) (IC al 95%: 99,999%-99,999%)
Amplificazioni geniche	WES	92% (337/365) (IC al 95%: 89%, 95%)	98,3% (24.000/24.415) (IC al 95%: 98,1%, 98,5%)
MSI	MSI-PCR	93% (40/43) (IC al 95%: 81%, 98%)	99% (150/152) (IC al 95%: 95%, > 99%)

La capacità di TSO Comprehensive (EU) di rilevare le alterazioni in centinaia di campioni FFPE è stata confrontata con i risultati ottenuti impiegando il metodo di riferimento indicato. Almeno il 48% delle varianti somatiche rilevate da TSO Comprehensive (EU) non venivano rilevate da WES a causa delle frequenze alleliche inferiori alla soglia di WES. I dati di WES dimostrano inoltre la presenza di ulteriori varianti rilevate da TSO Comprehensive (EU), ma con ridotto supporto delle identificazioni WES. Questo suggerisce che **tali varianti non venivano individuate nella mappatura del tumore effettuata con WES** a causa della normale contaminazione. NPA (Negative Percent Agreement), concordanza percentuale negativa; PPA (Positive Percent Agreement), concordanza percentuale positiva; WES (Whole-Exome Sequencing), sequenziamento dell'intero esoma

Accuratezza analitica: varianti dell'RNA

Tipo di variante	Metodo ortogonale	PPA	NPA
Fusioni	<ul style="list-style-type: none"> Sequenziamento dell'intero esoma dell'RNA (RNGS1) Pannello di fusione NGS target (RNGS2) PCR digitale su goccioline (ddPCR) 	82% (63/77) (IC al 95%: 72%, 89%)	99,9% (13821/13839) (IC al 95%: 99,8%, 99,9%)
Varianti di splicing	qPCR	57% (4/7) (IC al 95%: 25%, 84%)	100% (230/230) (IC al 95%: 98%, 100%)

La capacità di TSO Comprehensive (EU) di rilevare le alterazioni in centinaia di campioni FFPE è stata confrontata con i risultati ottenuti impiegando il metodo di riferimento indicato. **TSO Comprehensive (EU) ha rilevato 41 fusioni ignorate dai metodi ortogonali.** Il LoD per RNGS1 era 4-8x quello di TSO Comprehensive (EU); invitava all'uso di metodi aggiuntivi dalla sensibilità superiore, ma con una minore ampiezza delle fusioni. Utilizzando ddPCR sono state confermate altre 41 fusioni rilevate da TSO Comprehensive. I punteggi PPA e NPA per le fusioni rappresentano un composito di tre metodi ortogonali. Tre campioni sono stati identificati come positivi per le delezioni di MET esone 14 mediante qPCR ma non mediante TSO Comprehensive (EU), con un Ct medio superiore a 37, inferiore al livello del LoD di TSO Comprehensive (EU). NPA (Negative Percent Agreement), concordanza percentuale negativa; PPA (Positive Percent Agreement), concordanza percentuale positiva; RNGS (RNA Next-Generation Sequencing), sequenziamento RNA di nuova generazione.



Accuratezza analitica: TMB. La capacità di TSO Comprehensive (EU) di rilevare TMB in più di 100 campioni FFPE è stata confrontata con i risultati ottenuti impiegando il sequenziamento dell'intero esoma (WES, Whole-Exome Sequencing). I risultati indicano una correlazione di Pearson pari a 0,94.

Bibliografia

- Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. [Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients](#). *Nat Med*. 2017;23(6):703-713. doi:10.1038/nm.4333
- Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, et al. [Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer](#). *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5939-5947. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0412.
- Gutierrez ME, Choi K, Lanman RB, et al. [Genomic Profiling of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Community Settings: Gaps and Opportunities](#). *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):651-659. doi:10.1016/j.clcc.2017.04.004.
- Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. [Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database](#). *JAMA*. 2019;321(14):1391-1399. doi:10.1001/jama.2019.3241.
- Kato S, Kim KH, Lim HJ, et al. [Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy](#). *Nat Commun*. 2020;11:4965 (2020). doi.org/10.1038/s41467-020-18613-3
- Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, et al. [Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer](#). *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):258-268. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.021.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Sito web della FDA. [fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors). Pubblicato il 17 giugno 2020. Consultato il 7 ottobre 2020.
- Tray N, Weber JS, Adams S. [Predictive Biomarkers for Checkpoint Immunotherapy: Current Status and Challenges for Clinical Application](#). *Cancer Immunol Res*. 2018;6(10):1122-1128. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0214.
- Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. [Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types](#). *Nat Genet*. 2019;51(2):202-206. doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA Approves First-Line Immunotherapy for Patients with MSI-H/bMMR Metastatic Colorectal Cancer. Sito web della FDA. [fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer). Pubblicato il 29 giugno 2020. Consultato il 7 ottobre 2020.
- Illumina and Loxo Oncology to Partner on Developing Next-Generation Sequencing-Based Pan-Cancer Companion Diagnostics. [businesswire.com/news/home/20180410005649/en/](https://www.businesswire.com/news/home/20180410005649/en/). Pubblicato il 10 aprile 2018. Consultato il 22 febbraio 2021.
- As Lilly deal closes, Bayer secures full rights to Loxo's Vitrakvi. [biopharmadive.com/news/as-lilly-deal-closes-bayer-secures-full-rights-to-loxos-vitrakvi/548584/](https://www.biopharmadive.com/news/as-lilly-deal-closes-bayer-secures-full-rights-to-loxos-vitrakvi/548584/). Pubblicato il 15 febbraio 2019. Consultato il 22 febbraio 2021.
- Illumina. TruSight Oncology Comprehensive Package Insert. support.illumina.com/sequencing/sequencing_kits/trusight-oncology-comprehensive.html. Consultato il 25 maggio 2022.
- Illumina and Taolue Biopharmaceuticals Collaborate to Help Chinese Innovation Go Global. [illumina.com.cn/company/news-center/press-releases/2023/648d0d26-1f0a-4b65-b387-2c272761fbd71111.html](https://www.illumina.com.cn/company/news-center/press-releases/2023/648d0d26-1f0a-4b65-b387-2c272761fbd71111.html). Pubblicato nel 2019. Consultato a settembre 2024.
- Illumina Announces New and Expanded Oncology Partnerships with Bristol Myers Squibb, Kura Oncology, Myriad Genetics, and Merck to Advance Comprehensive Genomic Profiling. [businesswire.com/news/home/20210111005930/en/Illumina-Announces-New-and-Expanded-Oncology-Partnerships-with-Bristol-Myers-Squibb-Kura-Oncology-Myriad-Genetics-and-Merck-to-Advance-Comprehensive-Genomic-Profiling](https://www.businesswire.com/news/home/20210111005930/en/Illumina-Announces-New-and-Expanded-Oncology-Partnerships-with-Bristol-Myers-Squibb-Kura-Oncology-Myriad-Genetics-and-Merck-to-Advance-Comprehensive-Genomic-Profiling). Pubblicato l'11 gennaio 2021. Consultato il 22 febbraio 2021.
- Illumina Partners with Merck to Develop and Commercialize Companion Diagnostic and Research Tests for Use in Identifying Specific Cancer Mutations. [prnewswire.com/news-releases/illumina-partners-with-merck-to-develop-and-commercialize-companion-diagnostic-and-research-tests-for-use-in-identifying-specific-cancer-mutations-301369838.html](https://www.prnewswire.com/news-releases/illumina-partners-with-merck-to-develop-and-commercialize-companion-diagnostic-and-research-tests-for-use-in-identifying-specific-cancer-mutations-301369838.html). Pubblicato il 7 settembre 2021. Consultato il 14 ottobre 2021.
- Illumina. Illumina and Kartos Therapeutics Announce New Oncology Partnership to Develop an NGS-Based TP53 Companion Diagnostic. [illumina.com/company/news-center/press-releases/2021/12b6e4a6-3f52-407e-8200-8fa72712a980.html](https://www.illumina.com/company/news-center/press-releases/2021/12b6e4a6-3f52-407e-8200-8fa72712a980.html). Pubblicato nel 2021. Consultato il 9 febbraio 2024.
- Mayo Clinic Laboratories. EGFRT - Specimen: EGFR Gene, Mutation Analysis, 29 Mutation Panel, Tumor. Sito web di Mayo Clinic Laboratories. [mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404](https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Specimen/35404). Consultato il 9 febbraio 2021.
- ARUP Laboratories. EGFR Mutation Detection by PyroSequencing. Sito web di ARUP Laboratories. [ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440](https://www.ltd.aruplab.com/Tests/Pub/2002440). Consultato il 9 febbraio 2021.
- Abbott. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit. [molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/ALK-US-CE-Clinical-PI_R3_mw001_3060.pdf](https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/ALK-US-CE-Clinical-PI_R3_mw001_3060.pdf). Consultato il 9 febbraio 2021.
- NeoGenomics Laboratories. MET Exon 14 Deletion Analysis | NeoGenomics Laboratories. Sito web di NeoGenomics Laboratories. [neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis](https://www.neogenomics.com/test-menu/met-exon-14-deletion-analysis). Consultato il 9 febbraio 2021.
- Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for BRAF MUTATION ANALYSIS. Sito web di Geisinger Medical Laboratories. [geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm](https://www.geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm). Consultato il 9 febbraio 2021.

23. Geisinger Medical Laboratories. Specimen collection and processing instructions for KRAS MUTATION ANALYSIS. Sito web di Geisinger Medical Laboratories. geisingermedicallabs.com/catalog/details.cfm. Consultato il 9 febbraio 2021.
24. Analisi fornita per gentile concessione di Velsera sulla base della Knowledge Base di TSO Comprehensive (EU). Aggiornato a marzo 2023.
25. Illumina. TruSight Oncology UMI Reagents. Sito web Illumina. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf>. Consultato il 9 febbraio 2021.
26. Illumina. NextSeq 550Dx Instrument. Disponibile all'indirizzo <https://science-docs.illumina.com/documents/Instruments/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591/nextseq-550dx-instrument-spec-sheet-1000000062591.pdf>. Consultato il 9 febbraio 2021.
27. Velsera. Genomic Knowledge Base for Clinical Next-Generation Knowledge. Sito web di Velsera. pierianDX.com/genomic-knowledge-base. Consultato il 2 ottobre 2023.

Dichiarazione d'uso previsto

TruSight Oncology Comprehensive (EU) è un test diagnostico *in vitro* utilizzato con NextSeq™ 550Dx Instrument di Illumina® che impiega il sequenziamento di nuova generazione mirato per rilevare le varianti in 517 geni negli acidi nucleici estratti da campioni di tessuto tumorale fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE, Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded) prelevati da pazienti affetti da neoplasie maligne solide. Il test può essere utilizzato per rilevare varianti di singolo nucleotide, varianti di multipli nucleotidi, inserzioni, delezioni e amplificazioni geniche dal DNA e fusioni geniche e varianti di splicing dall'RNA. Il test calcola anche un punteggio per il carico mutazionale del tumore (TMB, Tumor Mutational Burden) e per lo stato di instabilità microsatellitare (MSI, Microsatellite Instability).

Il test è stato ideato come diagnostica di accompagnamento per identificare i pazienti affetti da cancro per il trattamento con la terapia mirata indicata nella **Tabella 9**, in conformità con l'etichettatura del prodotto terapeutico approvato. Inoltre, il test vuole fornire informazioni sul profilo del tumore che gli operatori sanitari qualificati possono utilizzare in conformità alle linee guida professionali e non è conclusivo né prescrittivo per l'uso previsto dall'etichetta di qualsiasi prodotto terapeutico specifico.

Tabella 9: indicazioni per la diagnostica di accompagnamento

Tipo di tumore	Biomarcatori	Terapia mirata
Tumori solidi	<i>Fusioni geniche NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>	VITRAKVI (larotrectinib)



Numero verde 1.800.809.4566 (U.S.A.) | Tel. +1.858.202.4566
 techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi di fabbrica sono di proprietà di Illumina, Inc. o dei rispettivi proprietari. Per informazioni specifiche sui marchi di fabbrica, visitare la pagina web www.illumina.com/company/legal.html.
 M-EMEA-00069 ITA v6.0