



È LA DIVISIONE DI GENOMA GROUP DEDICATA ALL'ONCOGENOMICA, E COMPRENDE TRE TIPOLOGIE DI ANALISI



ONCONEXT RISK

Test per la ricerca di mutazioni germinali predisponenti allo sviluppo di tumori





ONCONEXT TISSUE

Test per la ricerca di mutazioni somatiche in campioni di tessuto tumorale fresco o in paraffina

TEST PER LA RICERCA DI DNA TUMORALE CIRCOLANTE IN CAMPIONI DI SANGUE PERIFERICO

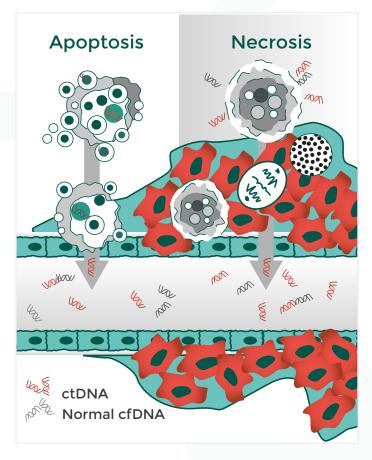


È UN TEST DIAGNOSTICO CHE RILEVA LA PRESENZA DI MUTAZIONI SOMATICHE ANALIZZANDO IL DNA TUMORALE CIRCOLANTE (CTDNA)

L'ANALISI DEL CTDNA È UNO STRUMENTO DI GRANDE UTILITÀ CLINICA:

- Identificazione dei determinanti genetici per le terapie target
- Valutazione dell'acquisizione di resistenza in tempo reale
- · Valutazione del carico tumorale
- Valutazione della risposta ai trattamenti radioterapici
- Monitoraggio della malattia minima residua post-chirurgica
- · Diagnosi precoce della progressione
- · Biomarker individuale

LO STUDIO NON INVASIVO
DELL'ETEROGENEITÀ MUTAZIONALE PUÒ
ESSERE ESEGUITO IN ALTERNATIVA RISPETTO
ALLA GENOTIPIZZAZIONE DEL TESSUTO
QUANDO IL CAMPIONE NON RISULTA
SUFFICIENTE, O IN CONCOMITANZA AD ESSO
ALLO SCOPO DI AMPLIARNE L'INFORMAZIONE.





BIOPSIA LIQUIDA MEDIANTE ANALISI DEL CTDNA: UN ESAME NON INVASIVO CHE PRESENTA NUMEROSI VANTAGGI RISPETTO ALLA BIOPSIA TRADIZIONALE

BIOPSIA TISSUTALE	®√®MEXT LIQUID		
Invasiva e costosa	Non invasiva con buon rapporto costo/beneficio		
Fortemente influenzata dalla sede del tumore	Indipendente dalla sede del tumore		
Rappresentatività limitata dall'eterogeneità genomica	Buona rappresentatività dell'eterogeneità genomica		
Prelievo bioptico talvolta difficile o impossibile	Prelievo ematico semplice e sempre accessibile		
Non utilizzabile se il tumore primario è stato rimosso	Utilizzabile dopo la chirurgia per la valutazione precoce della malattia residua o della ripresa		
Spesso necessita di preparazione	Nessuna preparazione necessaria		
La ripetizione del prelievo del tessuto è soggetta a limitazioni	La ripetizione del prelievo di sangue è sempre possibile		
Spesso necessita di strutture idonee con area specialistica operatoria	Prelievo sempre eseguibile in qualsiasi punto prelievi		
Spesso necessita di lunghi tempi d'attesa	Tempi d'attesa rapidi sia per il prelievo che per la ricezione del referto		
Non permette monitoraggio dinamico della risposta terapeutica né dello sviluppo di resistenza	Utile strumento per il monitoraggio dinamico della risposta terapeutica e dello sviluppo di resistenza		

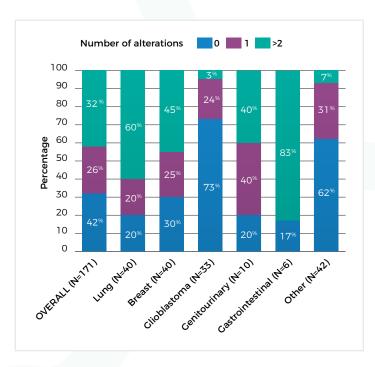


STUDIA L'ETEROGENEITÀ MUTAZIONALE DEL TUMORE E PERMETTE DI IDENTIFICARE MUTAZIONI ACTIONABLE

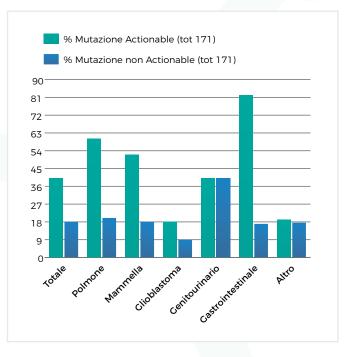


IL TESSUTO TUMORALE È CARATTERIZZATO DA AREE CON DIVERSI PROFILI GENETICI. LA GENOTIPIZZAZIONE DEL TESSUTO SU CAMPIONI OTTENUTI MEDIANTE BIOPSIA TISSUTALE POTREBBE NON RILEVARE TUTTE LE MUTAZIONI ACTIONABLE PRESENTI NEL TUMORE, A CAUSA DI:

- Limitata rappresentatività del campione di tessuto, che esprime informazioni circoscritte all'area della neoplasia in cui è stato eseguito il prelievo di tessuto
- · Impossibilità di eseguire il prelievo da tutte le eventuali metastasi



Tab. 1. Mutazioni rilevate su 171 pazienti sottoposti a biopsia liquida.¹



Tab. 2. Percentuali di mutazioni rilevate: actionable vs not actionable.¹



La maggior parte dei pazienti oncologici sono portatori di mutazioni actionable quindi, se al momento della diagnosi è disponibile un profilo genetico completo, è possibile garantire una migliore appropriatezza terapeutica sia in termini di successo del trattamento che nell'ottica di ottimizzazione delle risorse sanitarie.

¹⁾ Schwaederle et al. "Detection Rate of Actionable Mutations in Diverse Cancers Using a Biopsy-Free (blood) Circulating Tumor Cell DNA Assay." Oncotarget 7.9 (2016): 9707–9717.



PERMETTE DI MONITORARE, IN TEMPO REALE, L'ACQUISIZIONE DI RESISTENZA AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO



LE TERAPIE ANTI-TUMORALI POSSONO RIDURRE IL CARICO TUMORALE, MA ANCHE AUMENTARNE LA COMPLESSITÀ MUTAZIONALE A CAUSA DELLA PRESSIONE SELETTIVA TERAPEUTICA.²

L'ANALISI DEL CTDNA CONSENTE DI STUDIARE LA DINAMICA DEL TUMORE DURANTE IL TRATTAMENTO ED INDIVIDUARE PRECOCEMENTE I MECCANISMI DI RESISTENZA ACQUISITA.³



Uno studio dimostra che il monitoraggio del ctDNA permette di individuare mutazioni di resistenza acquisite (T790M non presente alla genotipizzazione del tessuto pre-trattamento) fino a 2,2 mesi prima della progressione clinica, in quasi il 50% dei pazienti trattati con TKI.⁴

- 2) Diaz and Bardelli. "Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA." Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 32.6 (2014): 579–586.
- **3)** Murtaza et al., Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature. 2013;497:108–112.
- 4) Zheng et al., Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. Sci. Rep. 2016;6:20913.



È UTILE NEL VALUTARE IL CARICO TUMORALE (TUMOR BURDEN) QUALITATIVO E QUANTITATIVO



UN RECENTE STUDIO CONDOTTO SU PAZIENTI ONCOLOGICI, DIMOSTRA IL MANTENIMENTO DELLA CORRELAZIONE TRA CARICO TUMORALE E MINORI ASPETTATIVE DI VITA, INDIPENDENTEMENTE DALLA TIPOLOGIA DI TUMORE.⁵

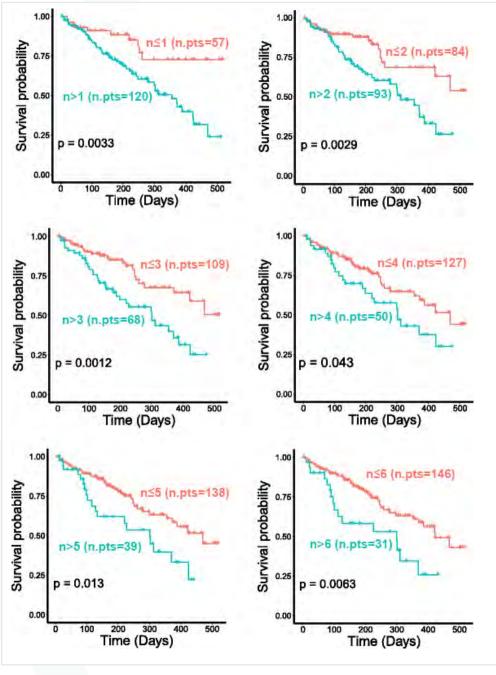


Fig. 1.
n = numero di
mutazioni;
n. pts = numero di
pazienti

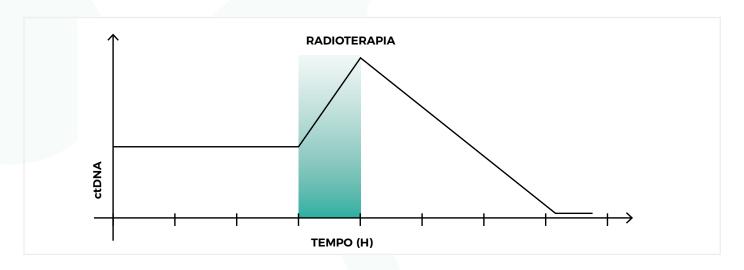
5) Yang, Meng et al. "Circulating Mutational Portrait of Cancer: Manifestation of Aggressive Clonal Events in Both Early and Late Stages." Journal of Hematology & Oncology 10 (2017): 100.



È UTILE PER MONITORARE L'EFFICACIA DELLE TERAPIE RADIANTI



IN SEGUITO AI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI, I LIVELLI DI CTDNA AUMENTANO A CAUSA DELLA MORTE CELLULARE, E SUCCESSIVAMENTE DECRESCONO FINO A NON ESSERE PIÙ RILEVABILI SE I TRATTAMENTI HANNO AVUTO SUCCESSO. ⁶



La sorveglianza mediante imaging (CT e/o PET-CT) del paziente trattato con radioterapia potrebbe avere un rapporto rischio/beneficio sfavorevole. ⁶



L'utilizzo della biopsia liquida per monitorare i livelli di ctDNA nel paziente prima, durante e come follow-up della radioterapia per valutarne l'efficacia, è da considerare come l'opzione oggi più promettente. ⁶

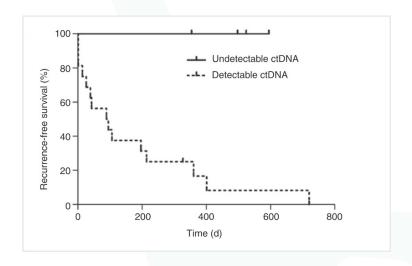
6) Chaudhuri et al. "Predicting Radiotherapy Responses and Treatment Outcomes through Analysis of Circulating Tumor DNA." Seminars in radiation oncology 25.4 (2015): 305–312.

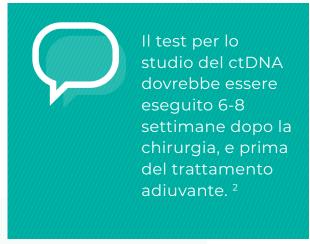


PERMETTE DI MONITORARE LA RISPOSTA ALLA CHIRURGIA



UNO STUDIO⁷ CONDOTTO SU PAZIENTI CON TUMORE
DEL COLON-RETTO DIMOSTRA CHE, DOPO LA CHIRURGIA
D'ASPORTAZIONE, IL CTDNA SE ANCORA RILEVABILE AUMENTA
NOTEVOLMENTE IL RISCHIO DI RECIDIVA.

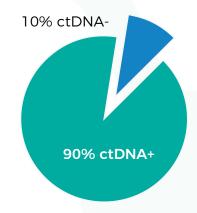




Un altro studio ⁸ condotto su donne con tumore alla mammella non metastatico, sottoposte a test del ctDNA pre- e post-chirurgia, dimostra che livelli di ctDNA ancora apprezzabili dopo la chirurgia segnalano la presenza di malattia residua.

II > 90% delle pazienti ctDNA+ hanno avuto una ricaduta.

Il test di monitoraggio del ctDNA è stato eseguito a cadenza **semestrale** come follow up dopo la chirurgia. PAZIENTI CON MALATTIA RESIDUA E RICADUTA POST-CHIRURGICA



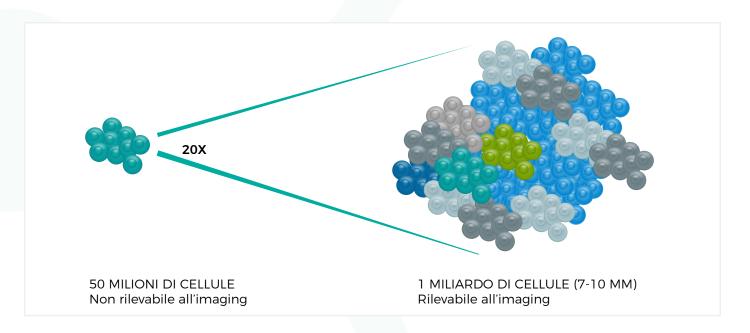
- 2) Diaz and Bardelli. "Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA." Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 32.6 (2014): 579–586.
- 7) Diehl, Frank et al. "Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics." Nature medicine 14.9 (2008): 985-990.
- **8)** Garcia-Murillas et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer.Sci. Transl. Med. 2015, 7, 302ral33.



PERMETTE L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLA PROGRESSIONE (FINO A 16 SETTIMANE PRIMA DELL'IMAGING) ⁹



IL CTDNA È RILEVABILE GIÀ PER MASSE DI SOLI 50 MILIONI DI CELLULE, DIMENSIONI INFERIORI AI LIMITI DI RISOLUZIONE DELLE TECNICHE RADIOLOGICHE (7-10 MM, 1 MILIARDO DI CELLULE). 10





Uno studio clinico¹¹ suggerisce che la valutazione seriale del ctDNA può predire la progressione circa 100 giorni prima della progressione clinica obiettiva.

- 9) Oellerich et al., Using circulating cell-free DNA to monitor personalized cancer therapy, Crit Rev Clin Lab Sci. 2017 May;54(3):205-218.
- 10) Glenn Francis e Sandra Stein. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the management of Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 14122-14142
- 11) Kato et al. "Numerical Indices Based on Circulating Tumor DNA for the Evaluation of Therapeutic Response and Disease Progression in Lung Cancer Patients." Scientific Reports 6 (2016).



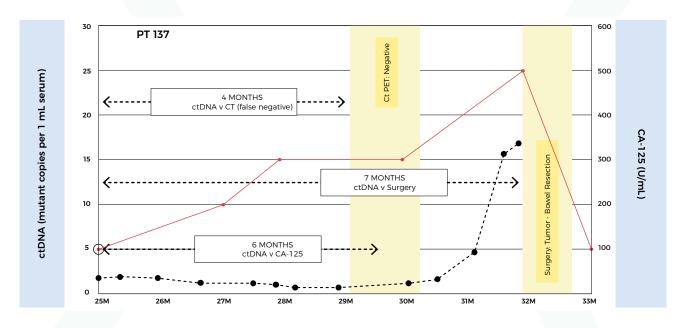
PERMETTE L'UTILIZZO DEL CTDNA COME BIOMARKER



IL CTDNA È UN BIOMARKER INDIVIDUALE:

- · specificità per patologia e paziente
- · emivita breve (da pochi minuti a qualche ora)
- · Crescita/decrescita rapida in modo proporzionale al carico tumorale

QUESTE CARATTERISTICHE LO RENDONO VANTAGGIOSO RISPETTO AD ALTRI BIOMARKERS SOGGETTI A FALSI POSITIVI (ES.PSA, CA19-9 E CA125). ²



In uno studio¹² del 2015, su pazienti con tumore dell'ovario, il ctDNA fornisce informazioni riguardo alla crescita del tumore, che comporterà resezione dell'intestino, circa 6 mesi prima rispetto al CA-125 e in contrapposizione 4 mesi prima rispetto alla CT-PET che fornisce esito falso negativo.



Il ctDNA è inoltre utilizzabile come biomarker per tutti i tumori per i quali non esistono biomarkers proteici alternativi.

- **2)** Diaz and Bardelli. "Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA." Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 32.6 (2014): 579–586.
- 12) Pereira E. et al.(2015) Personalized Circulating Tumor DNA Biomarkers Dynamically Predict Treatment Response and Survival In Gynecologic Cancers. PLoS ONE 10 (12): e0145754. doi:10.1371/journal.pone.0145754.





AFFIDABILITÀ

TARGET COVERAGE - COPERTURA MINIMA DI 25 000 READS SU OLTRE IL 99% DELLE VARIANTI IN STUDIO



SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ

ALTISSIMA RISOLUZIONE - RILEVAMENTO DI MUTAZIONI TARGET FINO ALLO 0,1 % (MUTANT ALLELE FREQUENCY - MAF)



ALTO POTENZIALE TECNOLOGICO

15 SEQUENZIATORI NGS (ILLUMINA E THERMOFISHER)



REFERTAZIONE RAPIDA

15 GIORNI



PERSONALE ALTAMENTENTE QUALIFICATO

80 OPERATORI (BIOLOGI MOLECOLARI E TECNICI DI LABORATORIO)





RELAZIONE TECNICA

IL REFERTO VIENE CORREDATO DA UNA RELAZIONE TECNICA DETTAGLIATA, CHE RIPORTA INFORMAZIONI SULLA FINALITÀ DEL TEST, L'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI ED I PARAMETRI DI ANALISI



REPORT TERAPIE E TRIAL CLINICI

REPORT AGGIUNTIVO CHE CONTIENE L'INTERPRETAZIONE DELLE VARIANTI CON INDICAZIONI FDA, NCCN, ESMO ED EMA PER IL TRATTAMENTO MIRATO DELLA PATOLOGIA IN BASE ALLA MUTAZIONE INDIVIDUATA E L'ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE A STUDI CLINICI IN CORSO.



LA DISPONIBILITÀ DI 6 DIVERSI PANNELLI GENETICI MULTIPLI PERMETTE DI SODDISFARE OGNI ESIGENZA DIAGNOSTICA

®\®NEXT LIQUID 15

AKT1 BRAF EGFR ERBB2 FOXL2 GNA11 GNAQ KIT KRAS MET NRAS PDGFRA

PIK3CA RET TP53

@NEXT LIQUID 23

AKT1 ALK AR BRAF CTNNB1 EGFR ERBB2 ESR1 FOXL2 GNA11 GNAQ KIT MEK1 (MAP2K1) PDGFRA NRAS RET ROS1 SMAD4 KRAS MET PIK3CA PTEN TP53

MANUAL SOLUTION

AKT1 ALK APC AR ATM BRAF CDH1 CDKN2A CTNNB1 EGFR ERBB2 ERBB3 ERBB4 ESR1 FBXW7 FGFR3 FOXL2 GNA11 EZH2 FGFR1 FGFR2 GNAQ GNAS HNF1A MAP2K1 NOTCH1 PDGFRA HRAS IDH1 KDR KIT KRAS MET MLH1 MPL NRAS PTPN11 SF3B1 SMAD4 SMARCB1 SMO PIK3CA PTEN RB1 RET ROS1 SRC STK11 TP53 VHL

MANUAL PROPERTIESBREAST

AKT1 EGFR ERBB2 ERBB3 ESR1 FBXW7 KRAS PIK3CA SF3B1 TP53

MEXT LIQUID COLON

AKT1 APC BRAF CTNNB1 EGFR ERBB2 FBXW7 GNAS KRAS MAP2K1 NRAS PIK3CA

SMAD4 TP53

MANEXT LIQUID LUNG

ALK BRAF EGFR ERBB2 KRAS MAP2K1 MET NRAS PIK3CA ROS1 TP53

TABELLA DEI GENI CONTENUTI NEI PANNELLI ONCONEXT LIQUID E PRINCIPALI TESSUTI DI RIFERIMENTO

Gene	Lung	Gastrointestinal	Breast	Gynecological	Prostate/Urinary	Other
AKT1	•	•	•			
ALK	•					•
APC			•			
AR						
ATM			•			
BRAF	•					•
			•	•		
CDH1		•	•			•
CDKN2A			•			•
CTNNB1		•				
EGFR	•		•		•	•
ERBB2	•		•	•		
ERBB3			•			
ERBB4						
ESR1			•			
EZH2			•		•	
FBXW7		•	•	•		
FGFR1	•		•	•	•	•
FGFR2		•				
FGFR3					•	
FOXL2				•		
GNA11						•
GNAS						•
GNAQ						•
HNF1A					•	
HRAS					•	
IDH1					<u> </u>	•
KDR						•
KIT			•			
KRAS	•					•
	•					
MEK1	•			•		_
MET						
MLH1		•				
MPL						•
NOTCH1		•				•
NRAS	•	•				•
PDGFRA		•				•
PIK3CA	•	•	•	•	•	•
PTEN	•	•	•		•	
PTPN11		•		•		•
RB1		•	•		•	
RET	•					•
ROS1	•					
SF3B1			•			
SMAD4		•				•
SMARCB1						•
SMO						•
SRC		•				
STK11	•	•				•
TP53	•	•	•	•	•	•
VHL					•	•
*****					•	





Test interamente esequiti in Italia (due sedi: Milano e Roma)



Refertazione rapida: 15 giorni lavorativi



20 anni di esperienza in genetica e biologia molecolare



Team di medici genetisti



Laboratori dotati delle tecnologie più innovative e di sistemi di qualità avanzati



Disponibilità su tutto il territorio italiano



200.000 analisi all'anno



Dipartimento dedicato alla ricerca (numerose pubblicazioni su prestigiose riviste internazionali)



Laboratori e Studi Medici

Via Castel Giubileo, 11 – 00138 Roma (RM) Tel.: + (39) 06 8811270 (6 linee PBX) Fax: +(39) 06 64492025 E-mail: info@laboratoriogenoma.eu

MILANO

Laboratori e Studi Medici

Tel.: + (39) 02 39297626 (12 linee PBX) Fax: + (39) 02 392976261 E-mail: info@genomamilano.it

