



**SYNLAB** 

**ANALISI  
GENETICA  
DEI TUMORI  
SOLIDI**

Tra le molteplici cause eziologiche che possono portare allo sviluppo del cancro, vi è l'accumulo di mutazioni all'interno del genoma. Alcune mutazioni sono ereditarie mentre altre vengono acquisite all'interno del tumore stesso. Queste ultime sono definite come mutazioni somatiche e se avvengono a carico di oncogeni (promotori di proliferazione incontrollata) o di oncosoppressori (inibitori della proliferazione), possono indurre la cellula a proliferare in maniera anomala, portando così allo sviluppo del cancro.

L'identificazione di mutazioni somatiche e la caratterizzazione molecolare del tumore sono pertanto delle strategie raccomandabili per:

- ✓ stabilire la terapia mirata e personalizzata per i tumori solidi;
- ✓ ottenere una maggiore probabilità di efficacia del trattamento terapeutico;
- ✓ ridurre considerevolmente il rischio di eventi avversi dovuti ad una terapia non ottimale;
- ✓ portare ad una sopravvivenza prolungata.

## Offerta integrata

IMMUNOISTOCHEMICA

ISTOLOGIA

ONCOLOGIA MOLECOLARE

MARCATORI BIOCHIMICI

### Test disponibili

- |          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| + KRAS   | + NRAS                            |
| + ERBB2  | + RET                             |
| + KIT    | + IDH2                            |
| + BRAF   | + ALK                             |
| + DDR2   | + EGFR                            |
| + PDGFRA | + Codelezione<br>1p e 19q         |
| + PIK3CA | + Instabilità<br>Microsatellitare |
| + MAP2K1 |                                   |
| + IDH1   |                                   |

# Cancro del colon retto (CRC)

Il carcinoma del colon retto (CRC) è una malattia eterogenea, caratterizzata da numerose alterazioni molecolari a carico sia di oncogeni che di geni oncosoppressori.

La caratterizzazione molecolare del CRC ha assunto un ruolo fondamentale nella programmazione terapeutica, poiché la valutazione dello stato mutazione di KRAS e NRAS è stato dimostrato essere un indice del meccanismo di resistenza agli anticorpi monoclonali anti-EGFR.

Linee guida AIOM e ESMO consigliano la caratterizzazione molecolare di KRAS e NRAS in pazienti metastatici al momento di intraprendere un trattamento terapeutico. Note informative di EMA ed AIFA consigliano l'uso di Panitumumab e di Cetuximab ai soli pazienti RAS wild type.

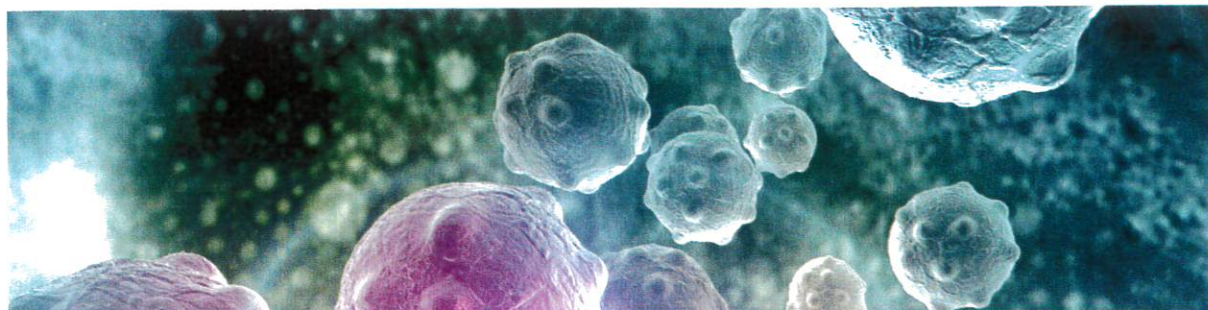
Mutazioni nei geni BRAF e PIK3CA sembrano essere responsabili dei casi di pazienti con KRAS wild-type che non rispondono alla terapia anti-EGFR.

## TEST DISPONIBILI

Gene KRAS	ricerca di mutazioni negli esoni 2, 3 e 4
Gene BRAF	ricerca di mutazioni nell'esone 15
Gene PIK3CA	ricerca di mutazioni negli esoni 3, 4, 6, 7, 9 e 20
Gene NRAS	ricerca di mutazioni negli esoni 2, 3 e 4
COLON CANCER STATUS	Pannello di analisi genetiche per il tumore al colon retto che consente l'analisi di 216 mutazioni in KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, tra le quali le mutazioni dei codoni 12, 13, 59, 61, 67, 117, 146 dei geni RAS quali segnali predittivi per la terapia del tumore colonrettale con anticorpi monoclonali anti-EGFR



I test genetici offerti da Synlab permettono di genotipizzare in modo del tutto riproducibile, i campioni con un'accuratezza maggiore del 99,7% ed una sensibilità che può arrivare ad individuare fino al 2,5% di allele mutato. Synlab partecipa a controlli di qualità esterni per le mutazioni sopra elencate.



# Cancro del polmone (NSCC)

Lo studio delle caratteristiche molecolari dei tumori al polmone è in grado di evidenziare il ruolo specifico di alcuni geni come importanti bersagli terapeutici. Tra questi geni figura il gene EGFR che rappresenta un importante fattore predittivo per l'adozione di terapie a bersaglio molecolare. Le mutazioni somatiche attivanti dell'EGFR, presenti nel 10-15% dei pazienti, sono predittive per la risposta a farmaci inibitori della tirosin chinasi (TKI), quali Gefitinib, Erlotinib e Afatinib. Tali trattamenti si traducono in un migliore tasso di risposta e sopravvivenza senza progressione, migliore tollerabilità e superiore qualità della vita.

Col tempo si possono inoltre sviluppare meccanismi di resistenza acquisita agli stessi farmaci TKI (a causa della presenza di mutazioni nel gene EGFR), con conseguente progressione della malattia. La determinazione dello stato mutazionale di EGFR in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è quindi raccomandato da linee guida di AIOM e ESMO.

Anche lo stato mutazionale del gene KRAS può essere un importante fattore predittivo per pazienti NSCLC trattati con Gefitinib ed Erlotinib, in quanto la presenza di mutazioni nel gene KRAS determinerebbe la resistenza ai farmaci EGFR TKI.

Sottotipi di NSCLC possono inoltre essere caratterizzati a livello molecolare sulla base di mutazioni "driver" ricorrenti a carico di vari oncogeni, tra cui BRAF, HER2, PIK3CA, NRAS, MEK1, RET, ALK, DDR2. Tali mutazioni innescano meccanismi cellulari potenzialmente responsabili dell'inizio, del mantenimento e della progressione del tumore e sono quindi potenziali target di approcci terapeutici.

## TEST DISPONIBILI

Gene EGFR

ricerca di mutazioni negli esoni 18, 19, 20 e 21

LUNG CANCER STATUS

Pannello di analisi genetiche consente di rilevare 307 mutazioni nei geni EGFR, ALK, KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, ERBB2, DDR2, MAP2K1 e RET correlate, sia con la risposta alla terapia del NSCLC, che ad una ulteriormente caratterizzazione a livello molecolare.



I test genetici offerti da Synlab permettono di genotipizzare in modo del tutto riproducibile, i campioni con un'accuratezza maggiore del 99,7% ed una sensibilità che può arrivare ad individuare fino al 5% di allele mutato. Synlab partecipa a controlli di qualità esterni per le mutazioni nei geni RAS e EGFR.

# Cancro del sistema nervoso centrale (NCS)

Come descritto da recenti linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per una corretta diagnosi dei gliomi in pazienti adulti, accanto alla caratterizzazione istopatologica per la diagnosi dei tumori del Sistema Nervoso Centrale, è necessaria l'analisi dello stato mutazionale dei geni IDH1 e IDH2 e della codelezione dei bracci cromosomici 1p e 19q. Le mutazioni dei geni IDH1 (codone 132) e IDH2 (codone 172) sono presenti praticamente in tutti i gliomi di basso grado (oligodendrogliomi, astrocitomi e nei glioblastomi secondari), mentre la presenza della codelezione 1p/19q è tipica dei soli oligodendrogliomi.

Le mutazioni nei geni IDH1 e IDH2 hanno inoltre un valore prognostico favorevole per il trattamento con radioterapia o agenti alchilanti, mentre la presenza della codelezione 1p/19q è un fattore prognostico favorevole e predittivo di risposta alla chemioterapia alchilante sia da sola che in combinazione con la radioterapia.

Le principali mutazioni somatiche analizzate nel pannello sono quelle presenti nei geni IDH1 (R132H, R132L, R132P, R132C, R132G, R132S) e IDH2 (R172M, R172T, R172K, R172W, R172G, R172S). Il pannello è inoltre in grado di rilevare la presenza della codelezione dei bracci cromosomici 1p e 19q.

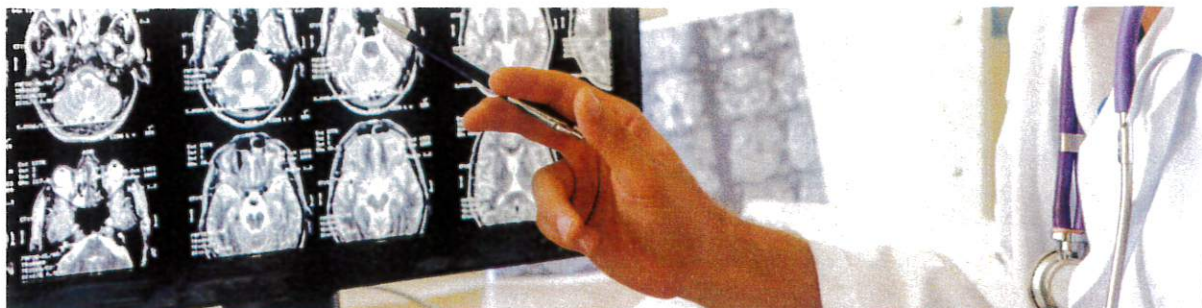
## TEST DISPONIBILI

### BRAIN CANCER STATUS

Pannello di analisi genetiche consente di identificare contemporaneamente le mutazioni IDH1 (R132H, R132L, R132P, R132C, R132G, R132S) e IDH2 (R172M, R172T, R172K, R172W, R172G, R172S). Il pannello è inoltre in grado di rilevare la presenza della codelezione dei bracci cromosomici 1p e 19q.



Il test genetico offerto da Synlab permette di genotipizzare in modo del tutto riproducibile, i campioni con un'accuratezza maggiore del 99,7% ed una sensibilità che può arrivare ad individuare fino al 5% di allele mutato.



## Instabilità microsatellitare (MSI)

I microsatelliti sono brevi sequenze ripetute del DNA presenti normalmente nel genoma umano. A seguito di specifiche mutazioni, i microsatelliti possono variare nel numero di ripetizioni rendendo in tal modo il DNA instabile.

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) è presente in circa il 10-15% dei tumori sporadici del colon e dello stomaco ed è la principale alterazione genetica riscontrata nei tumori del colon retto ereditario non poliposico (HNPCC o sindrome di Lynch).

Lo status della MSI rappresenta un fattore prognostico e predittivo sull'efficacia terapeutica del Fluorouracile in pazienti affetti da cancro al colon, come indicato anche in linee guida AIOM e ESMO.

La formazione di MSI è considerata un indicatore di un deficit di funzionalità del sistema di riparazione del DNA (MMR). Recenti studi hanno evidenziato che un mal funzionamento del MMR è un fattore predittivo per la risposta alla terapia con l'anticorpo anti PD-1 pembrolizumab in tumori coloretali e non coloretali; in questi casi si è osservata una maggior risposta all'immunoterapia rispetto ai tumori senza difetti dell'MMR. Il test dell'instabilità dei microsatelliti ricopre un ruolo importante nella pratica clinica, come metodo indiretto per l'indagine delle alterazioni del sistema MMR e per l'identificazione di parte delle forme ereditarie del cancro coloretale.

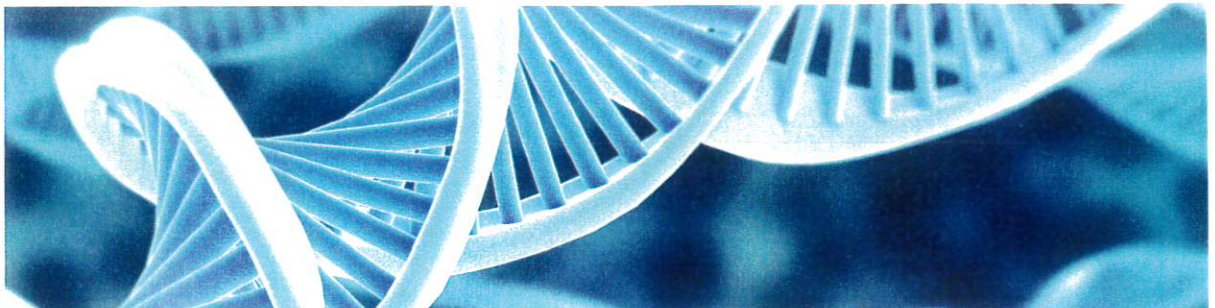
### TEST DISPONIBILI

Instabilità Microsatellitare

analisi di instabilità di 5 regioni ripetute di DNA



Il test genetico offerto da Synlab permette di valutare in modo del tutto riproducibile, i campioni con una sensibilità e specificità analitica maggiore del 99%.



## Riferimenti bibliografici

### Cancro del colon retto (CRC) - pag.3

- ✦ AIOM - Linee guida TUMORI DEL COLON - Edizione 2017
- ✦ EMA/13275/2014 European public assessment report (EPAR) for Erbitux
- ✦ AIFA - Nota informativa importante su Erbitux® (cetuximab) (02/01/2014)
- ✦ Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3: iii1-9
- ✦ Lievre A et al., KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66:3992-3995 (2006).
- ✦ Amado RG et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634 (2008).
- ✦ Douillard J.Y et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 369;11. September 12, 2013
- ✦ Benvenuti S et al., Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 67:2643-2648 (2007).
- ✦ Di Nicolantonio F. et al., Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 5705-5712 (2008).
- ✦ Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S, Bardelli A. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 2009 Mar 1;69(5): 1851-7.
- ✦ Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, Martini M, Cipari T, Marrapese G, Mazzucchelli L, Lamba S, Veronese S, Frattini M, Bardelli A, Siena S. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One.* 2009 Oct 2;4(10):e7287.
- ✦ Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, Di Bartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, Frattini M, Riva C, Andreola S, Bajetta E, Bertario L, Leo E, Pierotti MA, Pilotti S. PI3K/A/P1EN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):84-90.

### Cancro del polmone (NSCC) - pag.4

- ✦ AIOM - Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE - Edizione 2017
- ✦ Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Gaj Levra, K. Kerr, S. Popat, M. Reck, S. Senan, G. V. Simo, J. Vansteenkiste & S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee
- ✦ Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 823-859
- ✦ Lynch TJ et al., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-2139 (2004).
- ✦ Paéz JG et al., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497-1500 (2004).
- ✦ Pao W et al., EGF receptor are common in lung cancer from "never smoker" and are associated with sensitivity of tumor to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci* 101: 13306-11 (2004).
- ✦ Shigematsu H et al., Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J*

*Nat Canc Inst* 97: 339-346 (2005).

- ✦ The NCCN Non-Small Lung Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 1.2011)
- ✦ Pao W et al., Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2: e73 (2005).
- ✦ Kobayashi S et al., EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352:786-792 (2005).
- ✦ Kosaka T et al., Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 12: 5764-5769 (2006).
- ✦ Eberhard DA et al., Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 23: 5900-5909 (2005).
- ✦ Pao W et al., New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 12: 175-180 (2011).
- ✦ Li T et al., Genotyping and Genomic Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol* 31, n.8 (2013).
- ✦ Palmer J.D. et al., Molecular markers to predict clinical outcome and radiation induced toxicity in lung cancer. *J Thorac Dis* 6(4):387-398 (2014).

### Cancro del sistema nervoso centrale (CNS) - pag.5

- ✦ AIOM - Linee guida NEOPLASIE CEREBRALI - Edizione 2017
- ✦ Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2016) World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, France
- ✦ High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up R. Stupp, M.Brada, M. J. van den Borst, J.-C. Tonn & G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group
- ✦ Wesseling P et al: "Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers" *Acta Neuropathol* 2015; 129:809-27.
- ✦ Kong DS et al: "Prognostic impact of molecular phenotype in patients with recurrent anaplastic glioma treated with prolonged administration of temozolomide" *J Clin Neurosci* 2015; 22(9):1425-9.
- ✦ Li S et al: "Overexpression of Isocitrate dehydrogenase mutant proteins renders glioma cells more sensitive to radiation", *Neuro Oncol* 2013; 15(1):57-68.
- ✦ Jenkins RB et al: "A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma" *Cancer Res* 2005; 66:9852-61.

### Instabilità' microsatellitare (MSI) - pag.6

- ✦ AIOM - Linee guida TUMORI DEL COLON - Edizione 2017
- ✦ Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, S. Mosconi, M. Mandalà, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2013)
- ✦ ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (2016)
- ✦ MMR Deficiency Screening is Under-utilised in Young Adult Patients with Colorectal Cancer.
- ✦ Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257.20.
- ✦ Tejpar S, Saridakis Z, Delorenzi M et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 841-844.
- ✦ Shaikh T, Handorf EA, Meyer JE, et al. Mismatch Repair Deficiency Testing in Patients With Colorectal Cancer and Nonadherence to Testing Guidelines in Young Adults. *JAMA Oncology*; 9 November 2017