

TruSight[™] Oncology 500 HRD

Per svelare i dettagli del
genoma del cancro con una
soluzione completa che
consente CGP e HRD

- Accesso all'instabilità genomica con un algoritmo proprietario fornito da Myriad Genetics
- Biomarcatori del saggio su più di 500 geni, incluse varianti casuali HRR e firme genomiche come HRD, TMB e MSI
- Migliore efficienza grazie a una soluzione in laboratorio altamente accurata per l'esecuzione di CGP e HRD

Analisi fornita da

Myriad
genetics

illumina[®]

Introduzione

Mentre i ricercatori continuano a studiare e a comprendere ciò che sta alla base della genomica del cancro, scoprono firme molecolari più ampie che si presentano su diversi tipi di cancro. Il deficit della ricombinazione omologa (HRD, Homologous Recombination Deficiency) è una di queste firme che risultano essere sempre più importanti nella biologia del tumore per cancro ovarico, del seno, pancreatico e della prostata.¹ Tuttavia, la valutazione di HRD potrebbe essere solo un aspetto in questi tipi di tumore. Ulteriori fattori genetici noti e sconosciuti potrebbero guidare la crescita del tumore. Ad esempio, nel cancro ovarico le mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* costituiscono solo circa il 20% del carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HGSOC, High-Grade Serous Ovarian Cancer) (Figura 1).² Potrebbero essere presenti altre mutazioni genetiche, incluse varianti geniche e firme molecolari come il carico mutazionale del tumore (TMB, Tumor Mutational Burden) e l'instabilità microsatellitare (MSI, Microsatellite Instability). L'identificazione di ulteriori possibili fattori che contribuiscono alla crescita del tumore potrebbe fornire ai ricercatori informazioni preziose in anticipo.

Per ottenere una visione completa della genetica del tumore sono necessarie ulteriori informazioni. Possono essere utilizzati pannelli per l'analisi di singoli geni o pannelli mutigenici piccoli. Tuttavia, questi approcci forniscono minori informazioni per saggio e richiedono ulteriore campione e tempo. Un'altra opzione per comprendere la base genetica del tumore è la mappatura genomica completa (CGP, Comprehensive Genomic Profiling). CGP è un metodo basato sul sequenziamento di nuova generazione (NGS, Next-Generation Sequencing) che consente la valutazione simultanea di centinaia di biomarcatori in un singolo test, da un singolo campione, ottimizzando la capacità di individuare alterazioni rilevanti.

TruSight Oncology 500 HRD è un saggio per la ricerca basato sulla NGS che utilizza l'efficacia della comprovata tecnologia NGS di Illumina e l'algoritmo GIS di Myriad Genetics per consentire la valutazione CGP e HRD. Con un solo campione e un solo flusso di lavoro, il saggio TruSight Oncology 500 HRD (Tabella 1, Tabella 2) fornisce ai laboratori informazioni accurate e sensibili su più di 500 geni e firme genomiche che possono contribuire a rivelare la natura genomica di un tumore e svelarne i dettagli.

Informazioni su HRD

HRD è una complessa firma genomica che si ottiene da una incapacità della cellula di riparare il DNA a doppio filamento rotto utilizzando il pathway di riparazione per ricombinazione omologa (HRR, Homologous Recombination Repair).

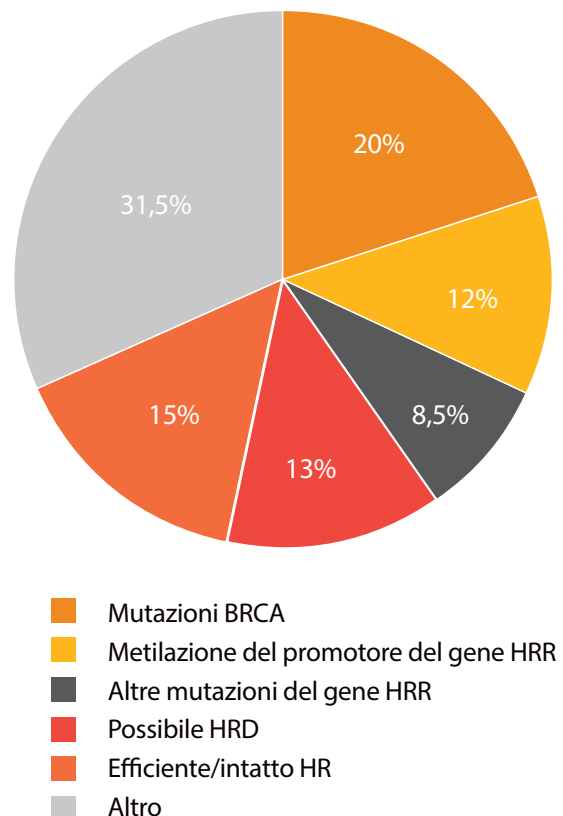


Figura 1: I tumori possono presentare alterazioni genetiche oltre alle mutazioni del gene *BRCA* e all'instabilità genomica: sebbene circa il 50% dei campioni HGSOC presentano uno stato HRD positivo, vi è un numero significativo di tumori attribuiti a fattori che vanno oltre le mutazioni *BRCA* e le cicatrici genomiche.²

La capacità di riparare il danno al DNA è fondamentale per preservare la stabilità genomica e le funzioni cellulari, assicurando integrità cromosomica e vitalità cellulare. Il pathway HRR è mediato da più geni, con i geni *BRCA1* e *BRCA2* che svolgono un ruolo chiave (Tabella 3).²⁻⁶ Se il pathway HRR è compromesso le rotture del doppio filamento non vengono riparate oppure vengono riparate con il pathway di unione di estremità non omologhe (NHEJ, Nonhomologous End Joining) che è soggetto a errore. Queste alternative possono comportare instabilità genomica, sotto forma di cicatrici genomiche, che portano alla tumorigenesi.⁷

Cicatrici genomiche e GIS

Le cicatrici genomiche sono aberrazioni che provocano cambiamenti strutturali nei cromosomi. Le cicatrici genomiche più rilevanti sono la perdita di eterozigosità (LOH, Loss of Heterozygosity),⁸ lo squilibrio telomerico-allelico (TAI, Telomeric-Allelic Imbalance)⁹ e le transizioni di stato su larga scala (LST, Large-Scale State Transition)¹⁰ (Tabella 4). Quando misurate assieme, queste tre cicatrici genomiche generano un punteggio di instabilità genomica (GIS, Genomic Instability Score) che può essere utilizzato come un indicatore dello stato HRD.

Tabella 1: TruSight Oncology 500 HRD: contenuto CGP + HRD

Caratteristica	Descrizione
Uso di CGP	
Conteggio dei geni	DNA: 523, RNA: 55
Dimensione del pannello	1,94 Mb di DNA, 358 kb di RNA
Linee guida sulla copertura	Linee guida chiave per diversi tipi di tumore solido
Copertura per trial clinici	> 1.000
Biomarcatori per immuno-oncologia	TMB, MSI
Biomarcatori pan-cancer	NTRK1, NTRK2, NTRK3
Software di analisi	DRAGEN TruSight Oncology 500
Stato HRD	
N. di sonde	Circa 25.000
Copertura per le diverse etnie	EAS, EUR, AFR, AMR, SAS ^a
Copertura <i>BRCA1/BRCA2</i>	Varianti piccole e varianti di ampi riarrangiamenti
Valutazione delle cicatrici genomiche	LOH, TAI, LST
GIS	Punteggio numerico su 100
Algoritmo GIS	Fornito da Myriad Genetics
Software di analisi	DRAGEN TruSight Oncology 500
a. AFR, africano; AMR, americano misto; EAS, asiatico orientale; EUR, europeo; SAS, asiatico meridionale.	

Tabella 2: TruSight Oncology 500 HRD: dettagli del saggio

Caratteristica	Descrizione
Requisito di input	DNA: 40 ng
	RNA: 40 ng
	FFPE: raccomandazione minima di 2 mm ³ da campioni di tessuto FFPE
Processività dei campioni (TruSight Oncology 500 + TruSight Oncology 500 HRD)	8 campioni per corsa [sistema NextSeq 550 o sistema NextSeq 550Dx (modalità di ricerca)]
	16 campioni per corsa (sistema NovaSeq 6000)
Durata interventi manuali	Circa 10,5 ore
Durata totale del saggio	4-5 giorni dall'acido nucleico al report sulle varianti
Sistema di sequenziamento	Sistema NextSeq 550 o sistema NextSeq 550Dx (modalità di ricerca) oppure sistema NovaSeq 6000 (cella a flusso SP)
Durata della corsa di sequenziamento	24 ore (NextSeq 550 High Output Kit)
	19 ore (NovaSeq 6000 SP)
Corsa di sequenziamento	2 × 101 cicli
Limite di rilevamento	HRD GIS: 32% di contenuto di tumore
	CGP Varianti piccole: 5% di VAF Fusioni: 5 copie per ng di RNA CNV: 2,2× di fold-change Riarrangiamenti ampi di BRCA (≥ 3 esoni): 43% di VAF Riarrangiamenti ampi di BRCA (< 3 esoni): 50% di VAF
	TruSight Oncology 500: > 96% (per tutti i tipi di variante a 5% di VAF)
Specificità analitica	GIS: 100% ^a TruSight Oncology 500: 99,9998% (per il rilevamento di SNV)
a. Per gli studi sul limite interno del bianco sono stati utilizzati campioni ovarici normali.	

Determinazione dello stato HRD




Lo stato HRD può essere determinato valutando la presenza di geni causali (*BRCA* e altri geni HRR) e/o l'effetto della cicatrice genomica. Al momento sono disponibili diversi saggi per la misurazione dello stato HRD, ognuno con i propri criteri.¹¹ Alcuni saggi valutano solo la percentuale di LOH per determinare l'instabilità genomica. Sempre più evidenze suggeriscono che la valutazione di tutte e tre le cicatrici genomiche (LOH, TAI, LST) potrebbe massimizzare l'identificazione di campioni HRD positivi.¹²⁻¹⁴ A differenza di altri saggi disponibili in commercio, la soluzione TruSight Oncology 500 HRD consente l'esecuzione di CGP in laboratorio e la valutazione di tutte e tre le cicatrici genomiche.* Il risultato è una valutazione altamente sensibile e affidabile dello stato HRD e di altre varianti genomiche associate al cancro che potrebbero essere presenti in un campione.

Tabella 3: Geni coinvolti nel pathway HRR^{2, 6}

<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	<i>RAD50</i>
<i>ATR</i>	<i>FANCA</i>	<i>RAD51</i>
<i>BARD1</i>	<i>FANCC</i>	<i>RAD51B</i>
<i>BRCA1</i>	<i>FANCI</i>	<i>RAD51C</i>
<i>BRCA2</i>	<i>FANCL</i>	<i>RAD51D</i>
<i>BRIP1</i>	<i>NBN</i>	<i>RAD54L</i>
<i>CDK12</i>	<i>PALB2</i>	<i>TP53</i>
<i>CHEK1</i>	<i>PTEN</i>	

* Le cicatrici genomiche sono valutate mediante un algoritmo proprietario fornito da Myriad Genetics.


Tabella 4: Le tre cicatrici genomiche incluse in un GIS

Cicatrice genomica	Descrizione	
Perdita di eterozigotà (LOH)	Uno dei due alleli per un gene viene perso, creando una cellula omozigotica. L'errato funzionamento dell'allele rimanente potrebbe comportare la crescita di cellule maligne.	
Squilibrio telomerico-allelico (TAI)	I rapporti degli alleli nella porzione terminale del cromosoma (telomero) in una coppia non corrispondono. Ciò indica che un cromosoma presenta un numero di alleli superiore rispetto all'altro cromosoma.	
Transizioni di stato su larga scala (LST)	I breakpoint tra le regioni del cromosoma causano discrepanze all'interno della coppia di cromosomi.	

Contenuto completo

Il contenuto di TruSight Oncology 500 è stato progettato con il contributo di autorità riconosciute nella comunità oncologica e includono biomarcatori attuali ed emergenti con una copertura completa dei geni coinvolti nelle linee guida chiave e nei trial clinici per diversi tipi di tumore. La sonda del pannello è stata ideata per catturare sia le fusioni geniche note che quelle nuove e include 523 geni per rilevare le varianti che potrebbero avere un ruolo nella tumorigenesi. I biomarcatori comprendono varianti a singolo nucleotide (SNV, Single-Nucleotide Variant), inserzioni/delezioni (indel), varianti del numero di copie (CNV, Copy-Number Variant), fusioni geniche, ampi riarrangiamenti nei geni BRCA e firme genomiche complesse di immunoncologia, come l'instabilità microsatellitare (MSI) e il carico mutazionale del tumore (TMB).

TruSight Oncology 500 HRD include anche circa 25.000 sonde dell'intero genoma progettate proprio per valutare le cicatrici genomiche su un'ampia gamma di etnie. Il numero di SNP necessario per la valutazione GIS è stato determinato utilizzando una simulazione *in silico* e gli SNP sono stati selezionati utilizzando i dati dal 1000 Genomes Project.

 Per un elenco di geni, visitate www.illumina.com/tso500.

Flusso di lavoro ottimizzato

Un flusso di lavoro completo e ottimizzato che va dall'input di campione al report finale semplifica l'esecuzione in laboratorio di CGP assieme alla valutazione HRD (Figura 2). Per massimizzare l'efficienza, il saggio HRD è ottimizzato per essere eseguito con il saggio standard TruSight Oncology 500. Non è richiesto tempo ulteriore. Il flusso di lavoro può essere completato in appena quattro giorni grazie a kit di preparazione delle librerie pronti all'uso, metodi semplici e pipeline di identificazione di varianti rapide e accurate.

A partire dal DNA o dall'RNA e DNA

Il saggio TruSight Oncology 500 HRD utilizza il DNA o il DNA e l'RNA estratti dallo stesso campione utilizzato come materiale di input. Prestare attenzione che GIS viene valutato dal campione di DNA. Se si utilizza il DNA, la preparazione dei campioni inizia con la frammentazione del DNA genomico (genomic DNA, gDNA). Se si utilizza il DNA e l'RNA, il primo passo è la trascrizione inversa del campione di RNA in cDNA. Le librerie pronte per il sequenziamento sono preparate a partire da gDNA e cDNA frammentati simultaneamente.



Figura 2: Flusso di lavoro TruSight Oncology 500 ottimizzato: TruSight Oncology 500 HRD si integra negli attuali flussi di lavoro dei laboratori e consente di partire dagli acidi nucleici e arrivare alle identificazioni delle varianti in quattro giorni.

Aggiunta di tag per ottenere specificità analitica

Durante la preparazione delle librerie, gli identificatori molecolari univoci (UMI, Unique Molecular Identifier)¹⁵ vengono aggiunti ai frammenti di gDNA. Questi UMI consentono il rilevamento delle varianti a bassa frequenza allelica delle varianti (VAF, Variant Allele Frequency) eliminando simultaneamente gli errori e fornendo elevata specificità analitica.

Arricchimento delle librerie per focalizzare gli sforzi

La preparazione delle librerie si basa sulla comprovata chimica di cattura mediante ibridazione per purificare i target selezionati da librerie basate su DNA e RNA. L'arricchimento del DNA con le sonde HRD si verifica sulla stessa piastra e nello stesso momento dell'arricchimento di TruSight Oncology 500. Le sonde biotinilate vengono ibridate sulle regioni di interesse, che vengono raccolte tramite microsferi magnetiche rivestite di streptavidina e quindi eluite per arricchire il pool della libreria. Il metodo di cattura mediante ibridazione è altamente sensibile e può caratterizzare accuratamente le fusioni geniche con partner di fusioni geniche note e nuove. Le librerie TruSight Oncology 500 e le librerie HRD sono raggruppate in pool prima del sequenziamento.

Sequenziamento di campioni

Le librerie TruSight Oncology 500 e le librerie HRD raggruppate in pool sono sequenziate sul sistema NextSeq™ 550, NextSeq 550Dx† o NovaSeq™ 6000. I sistemi NextSeq consentono di analizzare otto campioni per corsa mentre il sistema NovaSeq consente di analizzare 16 campioni per corsa su una cella a flusso SP.‡ Poiché le librerie TruSight Oncology 500 e HRD vengono raggruppate in pool prima del sequenziamento, viene mantenuta la processività dei campioni. Ogni indice di campione funziona in modo coerente per generare metriche di sequenziamento al di sopra delle aspettative del controllo qualità (QC).

Analisi accurata e veloce

L'identificazione di varianti per TruSight Oncology 500 HRD è disponibile in DRAGEN™ TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software, utilizzando algoritmi bioinformatici completamente integrati e accelerati da hardware per assicurare prestazioni ottimali del saggio. Inoltre per velocizzare ancora di più l'analisi, la versione v2 incorpora una pipeline HRD altamente sofisticata

che include un algoritmo GIS proprietario fornito da Myriad Genetics per assicurare risultati accurati e generare una valutazione GIS completa. DRAGEN TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software consente anche di identificare varianti di ampi riarrangiamenti (LR, Large Rearrangement) del gene *BRCA*.

L'analisi DRAGEN può essere eseguita su un server DRAGEN in laboratorio oppure su una versione basata sul cloud mediante Illumina Connected Analytics (ICA) (disponibile a breve). Tutte le versioni sfruttano sofisticati algoritmi proprietari che rimuovono errori e artefatti.

Il risultato è la capacità di rilevare mutazioni su più di 500 geni a frequenza allelica delle varianti (VAF) pari allo 0,5% per le piccole varianti, con una sensibilità analitica che supera il 96% e una specificità analitica che supera il 99,9998% (Tabella 2 e Tabella 5). Questo livello di specificità è particolarmente vantaggioso quando è importante conoscere il numero esatto di mutazioni per Mb, come nella valutazione TMB con un flusso di lavoro esclusivamente tumorale. I dati delle varianti di DNA analizzati con TruSight Oncology 500 Local App e la pipeline DRAGEN TruSight Oncology 500 mostrano risultati concordanti; tuttavia, la velocità di analisi della pipeline DRAGEN è da 2 a 4 volte maggiore rispetto all'app locale, così da ridurre i tempi necessari per i risultati finali.

Tabella 5: Rilevamento altamente accurato delle varianti piccole del gene *BRCA*

Variante	VAF	Tasso di rilevamento
BRCA2:N289H	5%	100%
BRCA2:N991D	5%	100%
BRCA1:S1613G	5%	100%
BRCA1:K1183R	5%	100%
BRCA1:K820E	5%	100%
BRCA1:D435Y	5%	100%

Sei varianti piccole del gene *BRCA* inizialmente a 7,5% di VAF nel materiale di riferimento *BRCA* Somatic Multiplex I (Horizon Discovery) è stato diluito al 5% di VAF. Il tasso di rilevamento è stato valutato con il saggio TruSight Oncology 500 HRD.

† Solo in modalità di ricerca

‡ Per analizzare 16 campioni per corsa va utilizzato il kit DNA/RNA che richiede il flusso di lavoro NovaSeq Xp

Risultati riproducibili e affidabili

Per dimostrare l'elevata qualità dei risultati ottenuti con TruSight Oncology 500 HRD, Illumina ha eseguito diversi studi comparativi utilizzando gli attuali test standard di riferimento per il rilevamento HRD. I dati ottenuti da un'ampia coorte utilizzando standard di riferimento sono stati confrontati con i dati ottenuti dalla stessa corsa di campioni utilizzando TruSight Oncology 500 HRD. Per tutti i campioni, i dati erano estremamente concordanti, con un valore R^2 di 0,98 per GIS (Figura 3, Tabella 6).

Per confermare che l'aggiunta della valutazione HRD non ha influito sull'identificazione di varianti, i risultati ottenuti dal saggio TruSight Oncology 500 HRD sono stati confrontati con quelli generati da TruSight Oncology 500. I dati ottenuti da diversi tipi di campione e da diversi tipi di variante hanno mostrato elevata concordanza (Figura 4, Tabella 7).

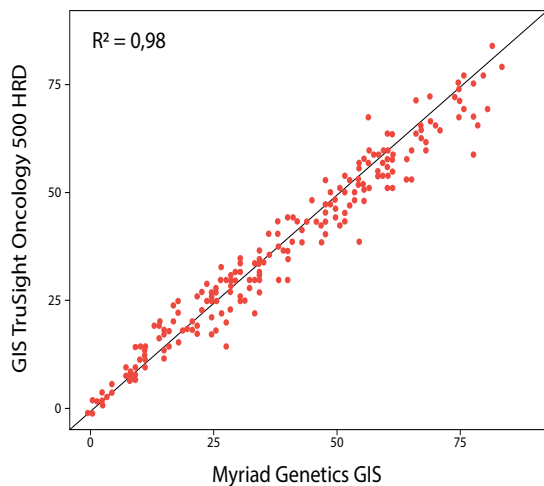


Figura 3: GIS di TruSight Oncology 500 HRD è concordante con GIS di Myriad Genetics: per TruSight Oncology 500 HRD, sono stati utilizzati come input del saggio quaranta nanogrammi di DNA estratti da campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE). Per ogni campione, la libreria di DNA è stata suddivisa in due reazioni di ibridazione, una con le sonde TruSight Oncology 500 e l'altra con le sonde HRD. Entrambe le librerie sono state raggruppate in pool per il sequenziamento con otto campioni per corsa su un sistema NextSeq 550. L'analisi è stata eseguita utilizzando DRAGEN TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software. I campioni sono stati inoltre testati con un saggio di riferimento come il test ortogonale.

Tabella 6: Elevati tassi di concordanza per lo stato HRD tra TruSight Oncology 500 HRD e uno standard di riferimento

	PPA, % (IC 95%)	NPA, % (IC 95%)	OPA, % (IC 95%)
Stato complessivo HRD (N = 194)	95,2 (89,2-97,9)	96,8 (91,0-98,9)	96,0 (92,2-91,9)
Analisi BRCA (N = 197)	92,9 (83,0-97,2)	98,6 (95,0-99,6)	96,9 (93,5-98,6)
GIS HRD (N = 204)	95,1 (89,1-97,9)	97,1 (91,9-99,0)	96,1 (92,6-98,0)

PPA, percentuale di concordanza positiva; NPA, percentuale di concordanza negativa; OPA, percentuale di concordanza complessiva (riferimento dati in archivio)

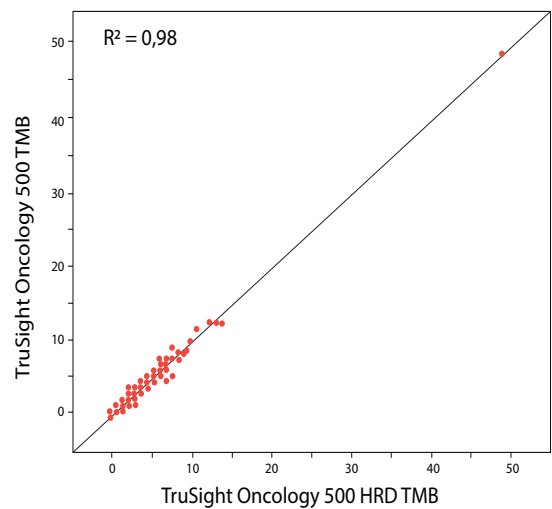


Figura 4: Elevata concordanza dei risultati TMB tra TruSight Oncology 500 e TruSight Oncology 500 HRD: sono stati sequenziati 125 campioni di cancro alle ovaie utilizzando il saggio TruSight Oncology 500 e il saggio TruSight Oncology 500 HRD.

Tabella 7: Risultati di concordanza tra TruSight Oncology 500 e TruSight Oncology 500 HRD in base al tipo di variante

Tipo di variante	Concordanza
Varianti piccole	PPA = 99,43% NPA = 99,99% OPA = 99,99%
CNV	PPA = 96,79% NPA = 99,65% OPA = 99,40%
MSI	OPA = 100%

Implementazione della valutazione HRD in laboratorio

TruSight Oncology 500 HRD si integra facilmente nei laboratori che utilizzano attualmente NGS, consentendo loro di offrire CGP assieme alla valutazione HRD senza la necessità di passare a un flusso di lavoro o a una tecnologia completamente nuovi. La possibilità di portare in laboratorio i saggi per tumore consente di gestire campioni e dati non elaborati, influenzando positivamente il tempo di elaborazione e la gestione dei campioni. Consolidando diversi saggi indipendenti in un unico saggio, i laboratori possono risparmiare campione, tempo e denaro e al contempo aumentare le possibilità di identificare un biomarcatore positivo.

Riepilogo

TruSight Oncology 500 HRD offre ai laboratori una soluzione in laboratorio accurata per CGP e la valutazione HRD. La valutazione HRD genera un GIS completo che include tutte le tre cicatrici genomiche fondamentali con prestazioni che sono alla pari degli attuali test standard di riferimento. Tuttavia, HRD potrebbe non indicare l'intera storia del tumore. Combinando la valutazione HRD con un saggio completo che riporta più di 500 geni consente di ottenere il massimo dalle informazioni sui biomarcatori e sulle firme genomiche rilevanti da un singolo campione in un flusso di lavoro completo ed efficiente.

Maggiori informazioni

TruSight Oncology 500 HRD, www.illumina.com/tso500.

Piattaforma DRAGEN Bio-IT, illumina.com/products/by-type/informatics-products/dragen-bio-it-platform.

Informazioni per gli ordini

Prodotto	N. di catalogo
TruSight Oncology 500 HRD ^a (24 samples)	20076480
TruSight Oncology 500	varia ^b
DRAGEN TruSight Oncology 500 HRD Analysis Software, On-Premise ^a	20073738
DRAGEN TruSight Oncology 500 HRD Analysis Software, Cloud ^a	20073740

a. Non disponibile per il mercato degli Stati Uniti o del Giappone.

b. Per un elenco completo dei kit TruSight Oncology 500, visitate illumina.com/tso500.

Bibliografia

1. Yamamoto H, Hirasawa A. [Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors](#). *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):348. Published 2021 Dec 29. doi:10.3390/ijms23010348
2. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. [Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer](#). *Cancer Discov*. 2015;5(11):1137-1154. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0714
3. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. [Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins](#). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600. Published 2015 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a016600
4. Moynahan ME, Jasin M. [Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis](#). *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(3):196-207. doi:10.1038/nrm2851
5. King MC. ["The race" to clone BRCA1](#). *Science*. 2014;343(6178):1462-1465. doi:10.1126/science.1251900
6. da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, Diz MDPE. [Homologous recombination deficiency in ovarian](#)

- cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics* (Sao Paulo). 2018;73(suppl 1):e450s. Published 2018 Aug 20. doi:10.6061/clinics/2018/e450s
7. O'Connor MJ. [Targeting the DNA Damage Response in Cancer](#). *Mol Cell*. 2015;60(4):547-560. doi:10.1016/j.molcel.2015.10.040
 8. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. [Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer](#). *Br J Cancer*. 2012;107(10):1776-1782. doi:10.1038/bjc.2012.451
 9. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. [Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents](#) [published correction appears in *Cancer Discov*. 2013 Aug;3(8):952]. *Cancer Discov*. 2012;2(4):366-375. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0206
 10. Popova T, Manié E, Rieunier G, et al. [Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation](#). *Cancer Res*. 2012;72(21):5454-5462. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1470
 11. Stewart MD, Vega DM, Arend RC, et al. [Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays](#). *The Oncologist*. 2022;27(3):1. doi:10.1093/oncolo/oyab053
 12. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. [Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes](#). *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):475. Published 2014 Dec 5. doi:10.1186/s13058-014-0475-x
 13. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. [Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs](#). *Biomark Res*. 2015;3(9). doi:10.1186/s40364-015-0033-4
 14. Timms KM Comparison of genomic instability test scores used for predicting PARP activity in ovarian cancer [abstract]. In: 2020 ASCO Annual Meeting; May 29-31, 2020; Virtual.
 15. Illumina. TruSight Oncology UMI Reagents technical note. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf>. Pubblicato nel 2018. Consultato il 30 marzo 2022.

illumina[®]

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

© 2022 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, consultare la pagina Web www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00748 v1.0 ITA