



# Technische Daten und Testübersicht

TECHNISCHE INFORMATIONEN	BASEN-SUBSTITUTIONEN <sup>1</sup>	STI - INSERTIONEN/ DELETIONEN <sup>1</sup>	KOPIENZAHL/ -VARIATIONEN <sup>1</sup>	GEN- REKOMBINATIONEN
Sensitivität	> 99 % MAF ≥ 5 %	> 97 % MAF ≥ 10 %	> 95 % CN ≥ 8 oder 0 ≥ 30 % Tumorzellkerne	≥ 90 % <sup>2</sup> > 99 % bei ALK-Fusion <sup>3</sup> ≥ 20 % Tumorzellkerne
Spezifität (PPV)	> 99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %
Typische mittlere Coverage (Jeder Read deckt ein einzigartiges DNA-Fragment ab, um selten auftretende Veränderungen detektieren zu können)	500 <sup>1</sup>			
Probenanforderungen	≥ 40 µm Gewebe zu mind. 20 % malignen Ursprungs auf 8 bis 10 ungefärbten Objektträgern oder in einem FFPE-Block. Punktionsbiopsie ebenfalls geeignet.			
Turnaround-Time	10–14 ARBEITSTAGE (Gemessen ab dem Datum, an dem eine den Anforderungen entsprechende Probe im Foundation-Medicine-Labor eingeht.)			

MAF = Mutant Allel Frequency CN = Copy Number FFPE = Formalin Fixed Paraffin Embedded

## KLINISCHER HINTERGRUND

Lange Zeit wurde Krebs basierend auf dem anatomischen Ursprungsort im Körper kategorisiert und behandelt, z. B. Lunge, Brust, Darm, Haut usw. Inzwischen berücksichtigen Onkologen und Pathologen zunehmend auch genetische Veränderungen in Genen, welche für das Fortschreiten und die Entstehung von Krebserkrankungen eine Rolle spielen.

Das zunehmende Wissen über genetische Veränderungen in Tumoren erhöht die Chance, Krebs mit zielgerichteten Therapien behandeln zu können, die sich speziell gegen diese Veränderungen im Tumor eines Patienten richten.

## VERFAHREN\*

FoundationOne®CDx liefert ein umfassendes Tumorprofil, das mit Hilfe von Hybrid Capture Next Generation Sequencing mit hoher Genauigkeit alle vier Klassen genetischer Alterationen in 324 aktuell bekannten krebsassoziierten Genen erkennen kann, die an der Entstehung von soliden Tumoren beteiligt sind. Der Test sequenziert simultan die codierenden Exons von 309 Genen, eine Promotor region, eine nicht-kodierende RNA, sowie ausgewählte Intron bereiche aus 34 bei Krebs häufig neu rekombinierten Genen, wovon bei 21 auch die kodierenden Exons untersucht werden. Die durchschnittliche Coverage der Sequenzierung beträgt über 500x. Jeder Read deckt ein einzigartiges DNA-Fragment ab, um auch solche genetischen Veränderungen höchst sensitiv und spezifisch nachweisen zu können, die aufgrund von Tumorerheterogenität, hoher Durchsetzung des Tumormaterials mit nicht-Tumorzellen und geringer Größe von Gewebeproben schwer nachweisbar sind. In einer einzigen diagnostischen FFPE Routine-Biopsie (inklusive Stanzbiopsie oder Feinnadelbiopsien) werden alle Mutationsarten wie Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Kopienzahlvariationen und Genrekombinationen erkannt. Der FoundationOne®CDx-Assay wird auf einer FDA-zugelassenen Analyseplattform für Companion Diagnostics durchgeführt als end-to-end Service.

## ERGEBNISBERICHT

Wird in einem der Gene des aktuellen Gen-Panels, wie auf S. 2 dargestellt, eine relevante genetische Veränderung gefunden, gibt der Bericht nicht nur das Gen und die Veränderung an, sondern auch eine Interpretation im Kontext des Tumors des Patienten. Auf der ersten Berichtseite werden die Gene aufgeführt, für die eine oder mehrere klinisch relevante Veränderungen nachgewiesen wurden; weiterhin alle weiteren Mutationen für die keine klinisch relevanten Veränderungen zugeordnet werden können. In diesen Fällen werden auf der ersten Seite des Berichts nur die gefundenen Alterationen der derzeit bekannten krebsassoziierten Gene angegeben. Hintergrund ist, dass diese Gene nach aktuellem Stand der Wissenschaft in besonderem Zusammenhang mit dem jeweiligen

Tumortyp stehen (z. B. KRAS beim Kolorektalkarzinom, EGFR beim Bronchialkarzinom). Daneben werden auf der ersten Seite zudem die Ergebnisse hinsichtlich der Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) und der Mutationslast des Tumors (TMB) angezeigt.

## VARIANTEN UNKLARER SIGNIFIKANZ (VUS)

Es kommt vor, dass in einem untersuchten Gen eine Veränderung festgestellt wird, die in der wissenschaftlichen Literatur noch nicht adäquat charakterisiert wurde. Wir nehmen solche Varianten aus dem Grund in den Bericht auf, damit sie später berücksichtigt werden können, wenn es neue klinische Erkenntnisse dazu gibt.

## NICHT EINDEUTIGE ERGEBNISSE (EQUIVOCAL)

Bei dieser Einstufung gibt es Anzeichen für Amplifikation oder homozygoten Verlust eines Gens, die jedoch nicht eindeutig nachweisbar sind.

## SUBKLONAL

Eine Einstufung als subklonal bedeutet, dass die FoundationOne®CDx-Analysemethode das Vorliegen einer Veränderung in weniger als 10 % der geschätzten Tumor-DNA erkannt hat.

**FoundationOne®CDx umfasst die Gene, die üblicherweise bei soliden Tumoren getestet werden.**

Das umfassende, aussagekräftige Tumorprofil von FoundationOne®CDx kann alle Arten genetischer Veränderungen detektieren, die Ansatzpunkt einer zielgerichteten Therapie sein können – selbst solche Veränderungen in Krebsgenen, auf die bei soliden Tumoren nur selten oder niemals getestet wird, wie z. B. Genfusionen. Der FoundationOne®CDx-Bericht gibt somit Aufschluss über Veränderungen, die Ärzten und Patienten potenziell zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

\* Die analytische Validierung von FoundationOne®CDx (236 Gene, 19 ausgewählte Umlagerungen) wurde in Nature Biotechnology veröffentlicht<sup>1</sup>. Sie bildet die Grundlage der für den von FoundationOne®CDx für alle Klassen von genomischen Tumorveränderungen routinemäßig erzielten hohen Genauigkeitsgrad und erforderlichen Leistungsspezifität. Die neue Version von FoundationOne®CDx hat diese Leistungsspezifikationen erfüllt, indem sie eine hohe Übereinstimmung mit den genomischen Tumorprofilen von 94 klinischen Proben gezeigt hat, deren Profile zuvor mit der validierten FoundationOne®CDx-Version ermittelt worden waren.

1 G. Frampton, et al. „Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing“. Nat Biotechnol. 20. Okt. 2013  
2 Basierend auf der Analyse der Coverage- und Umlagerungsstruktur in der COSMIC-Datenbank für solide Tumor-Fusionsgene, bei denen die Veränderungsprävalenz festgestellt werden konnte, ergänzt durch die Detektion exemplarischer Umlagerungen in Zellinientitrationsexperimenten.  
3 Basierend auf Konkordanzanalyse zur ALK-Umlagerung verglichen mit einem Standard-FISH-Assay.  
CDx: Companion Diagnostics = begleitender diagnostischer Test für die Verschreibung zielgerichteter Therapien

AKTUELLE GENLISTE

FoundationOne®CDx analysiert für das umfassende Tumorprofil die DNA-Sequenz von insgesamt 324 krebsassoziierten Genen für ein umfassendes molekulares Tumorprofil.

AKTUELLE GENLISTE										
ABL1	BRAF	CDKN1A	EPHA3	FGFR4	IKZF1	MCL1	NKX2-1	PMS2	RNF43	TET2
ACVR1B	BRCA1	CDKN1B	EPHB1	FH	INPP4B	MDM2	NOTCH1	POLD1	ROS1	TGFBR2
AKT1	BRCA2	CDKN2A	EPHB4	FLCN	IRF2	MDM4	NOTCH2	POLE	RPTOR	TIPARP
AKT2	BRD4	CDKN2B	ERBB2	FLT1	IRF4	MED12	NOTCH3	PPARG	SDHA	TNFAIP3
AKT3	BRIP1	CDKN2C	ERBB3	FLT3	IRS2	MEF2B	NPM1	PPP2R1A	SDHB	TNFRSF14
ALK	BTG1	CEBPA	ERBB4	FOXL2	JAK1	MEN1	NRAS	PPP2R2A	SDHC	TP53
ALOX12B	BTG2	CHEK1	ERCC4	FUBP1	JAK2	MERTK	NT5C2	PRDM1	SDHD	TSC1
AMER1	BTK	CHEK2	ERG	GABRA6	JAK3	MET	NTRK1	PRKAR1A	SETD2	TSC2
APC	C11ORF30	CIC	ERF1	GATA3	JUN	MITF	NTRK2	PRKCI	SF3B1	TYRO3
AR	CALR	CREBBP	ESR1	GATA4	KDM5A	MKNK1	NTRK3	PTCH1	SGK1	U2AF1
ARAF	CARD11	CRKL	EZH2	GATA6	KDM5C	MLH1	P2RY8	PTEN	SMAD2	VEGFA
ARFRP1	CASP8	CSF1R	FAM46C	GID4 (C17orf39)	KDM6A	MPL	PALB2	PTPN11	SMAD4	VHL
ARID1A	CBFB	CSF3R	FANCA	GNA11	KDR	MRE11A	PARK2	PTPRO	SMARCA4	WHSC1
ASXL1	CBL	CTCF	FANCC	GNA13	KEAP1	MSH2	PARP1	QKI	SMARCB1	WHSC1L1
ATM	CCND1	CTNNA1	FANCG	GNAQ	KEL	MSH3	PARP2	RAC1	SMO	WT1
ATR	CCND2	CTNNB1	FANCL	GNAS	KIT	MSH6	PARP3	RAD21	SNCAIP	XPO1
ATRX	CCND3	CUL3	FAS	GRM3	KLHL6	MST1R	PAX5	RAD51	SOCS1	XRCC2
AURKA	CCNE1	CUL4A	FBXW7	GSK3B	KMT2A (MLL)	MTAP	PBRM1	RAD51B	SOX2	ZNF217
AURKB	CD22	CXCR4	FGF10	H3F3A	KMT2D (MLL2)	MTOR	PDCD1	RAD51C	SOX9	ZNF703
AXIN1	CD274	CYP17A1	FGF12	HDAC1	KRAS	MUTYH	PDCD1LG2	RAD51D	SPEN	
AXL	CD70	DAXX	FGF14	HGF	LTK	MYC	PDGFRA	RAD52	SPOP	
BAP1	CD79A	DDR1	FGF19	HNF1A	LYN	MYCL	PDGFRB	RAD54L	SRC	
BARD1	CD79B	DDR2	FGF23	HRAS	MAF	MYCN	PDK1	RAF1	STAG2	
BCL2	CDC73	DIS3	FGF3	HSD3B1	MAP2K1	MYD88	PIK3C2B	RARA	STAT3	
BCL2L1	CDH1	DNMT3A	FGF4	ID3	MAP2K2	NBN	PIK3C2G	RB1	STK11	
BCL2L2	CDK12	DOT1L	FGF6	IDH1	MAP2K4	NF1	PIK3CA	RBM10	SUFU	
BCL6	CDK4	EED	FGFR1	IDH2	MAP3K1	NF2	PIK3CB	REL	SYK	
BCOR	CDK6	EGFR	FGFR2	IGF1R	MAP3K13	NFE2L2	PIK3R1	RET	TBX3	
BCORL1	CDK8	EP300	FGFR3	IKBKE	MAPK1	NFKBIA	PIM1	RICTOR	TEK	

GENE MIT AUSGEWÄHLTEN INTRONS, DIE HÄUFIG REKOMBINATIONEN AUFWEISEN SOWIE EINE PROMOTORREGION UND RNA SEQUENZ									
ALK	BRCA1	ETV4	EZR	KIT	MYC	NUTM1	RET	SLC34A2	
BCL2	BRCA2	ETV5	FGFR1	KMT2A (MLL)	NOTCH2	PDGFRA	ROS1	TERC	
BCR	CD74	ETV6*	FGFR2	MSH2	NTRK1	RAF1	RSPO2	TERT	
BRAF	EGFR	EWSR1	FGFR3	MYB	NTRK2	RARA	SDC4	TMPRSS2	

\*ETV6 ist ein häufiger Rekombinationspartner für NTRK3