

# Technische Spezifikationen

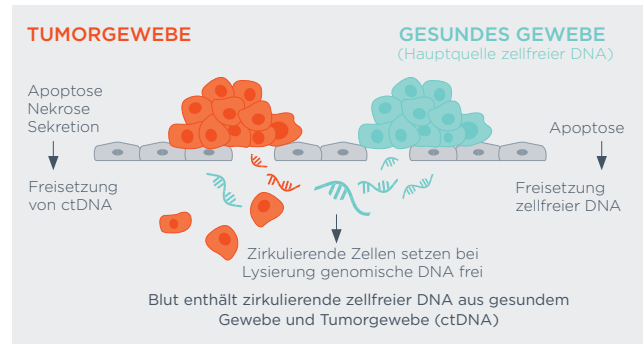
FoundationOne®Liquid ist ein Flüssigbiopsietest für solide Tumoren, der die im Blut zirkulierende Tumor-DNA analysiert.



## Klinik

Die zellfreie DNA (cfDNA) ist eine DNA, die frei im Blut zirkuliert. Bei KrebspatientInnen sondern Tumorzellen infolge von Apoptose oder Nekrose ebenfalls zellfreie DNA ab. Diese zellfreie DNA aus Tumoren wird zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) genannt.

Durch Analyse der aus dem Blut von PatientInnen isolierten zellfreien DNA können wir Mikrosatelliteninstabilität und klinisch relevante genomische Alterationen in der ctDNA feststellen und diese mit zielgerichteten Therapien, Immuntherapien und klinischen Studien abgleichen.



## Methodik

FoundationOne®Liquid:

- Analysiert Blutproben von PatientInnen mit soliden Tumoren in Lunge, Brust, Dickdarm etc.
- Verwendet eine Hybrid-Capture-basierte Next-Generation-Sequenzierungsmethode sowie firmeneigene Computeralgorithmen, die durch Unterscheidung zwischen Sequenzierartefakten und krebsassoziierten Mutationen präzise Variant Calls ermöglichen.
- Bestimmt vier Klassen von genomischen Alterationen (Basensubstitutionen, Insertionen/Deletionen, Kopienzahlveränderungen und Rearrangements) und erfasst hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H).
- Evaluert eine Auswahl klinisch relevanter genomischer Alterationen bei 70 häufig veränderten Onkogenen.
- Arbeitet mit optimiertem Laborverfahren, um hohe Sensitivität und Spezifität zu erzielen, und mit verbesserter Extraktionsmethode, um eine große Menge an qualitativ hochwertiger ctDNA zu generieren.
- Nutzt firmeneigene Technologie, um spezifische ctDNA-Fragmente im Plasma zu bestimmen.

### LEISTUNGSSPEZIFIKATIONEN

	Mutant Allele Frequency (MAF) / Tumorfraktion <sup>1</sup>	Sensitivität <sup>2</sup>	positiv prädiktiver Wert (PPV) <sup>2</sup>
<b>Basensubstitutionen</b>	> 0,5%	99,9% (CI 99,7%- 99,9%)	100% (CI 99,9%- 100%)
	0,25%- 0,5%	95,8% (CI 94,5%- 96,9%)	99,8% (CI 99,3%- 99,9%)
	0,125%- 0,25%	68,4% (CI 65,7%- 70,9%)	96,1% (CI 94,8%- 97,1%)
<b>Insertionen/Deletionen (Indels) (1-40bp)</b>	> 0,5%	99,7% (CI 98,7%- 99,9%)	100% (CI 99,3%- 100%)
	0,25%- 0,5%	87,7% (CI 81,1% - 92,2%)	98,8% (CI 95,4%- 99,8%)
	0,125%- 0,25%	60,5% (CI 52,7%- 67,7%)	96,8% (CI 92,3% - 98,8%)
<b>Rearrangements<sup>3</sup></b>	> 0,5%	100% (CI 85,9%- 100%)	100% (CI 85,9%- 100%)
	0,25%- 0,5%	89,4% (CI 65,5%- 98,2%)	100% (CI 77,1% - 100%)
	0,125%- 0,25%	68,4% (CI 43,5%- 86,4%)	100% (CI 71,7%- 100%)
<b>Copy Number Amplifications (CNA)<sup>4</sup></b>	≥ 20%	95,3% (CI 82,9%- 99,2%)	97,6% (CI 85,9%- 99,9%)
	< 20%	Variiert je nach Amplitude der CNA und ctDNA-Fraktion	
<b>Mikrosatelliteninstabilität (MSI)<sup>5</sup></b>	> 2,0%	92,0% (CI 72,5% - 98,6%)	100% (CI 82,2%- 100%)
<b>Reproduzierbarkeit</b> (durchschnittliche Konkordanz der Replikate)		97,7% Inter-Chargen-Präzision 95,9% Intra-Chargen-Präzision	
<b>Probentyp</b>		Peripheres Vollblut (Details siehe Anleitung)	
<b>Durchlaufzeit<sup>6</sup></b>		< 2 Wochen	



## Bericht

- Die Testergebnisse werden in einem verständlichen Bericht geliefert, der von Bioinformatikern erstellt und von approbierten Fachärzten für Pathologie kontrolliert wurde.
- Die genomischen Befunde werden gemeinsam mit klinisch relevanten zielgerichteten Therapien, Immuntherapien und klinischen Studien aufgelistet.
- Die im Bericht angeführten Alterationen können auf ein Ansprechen oder Nichtansprechen auf (zugelassene oder in klinischen Studien befindliche) Therapien verweisen oder nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand onkogenetische Treiber sein, die lediglich aufgezeigt werden.
- Die Berichte enthalten auch den Status der Mikrosatelliteninstabilität (MSI), ein Biomarker, der helfen kann, das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren zu prognostizieren.

## Zusätzliche Funktionen

### Mutant Allele Fraction (MAF)

Die angeführte MAF zeigt die Häufigkeit von mutierten Allelen in der Probe an. Sie wird für Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen (Indels) ermittelt.

## Visualisierung der MAF

Der Bericht enthält eine grafische Darstellung der MAF. Werden während der Behandlung einer Patientin/eines Patienten mehrere FoundationOne®Liquid-Tests angefordert, zeigt die Grafik die relativen MAF-Veränderungen an, wodurch die behandelnden ÄrztInnen den Krankheitsverlauf besser verstehen und Entscheidungshilfen für die nächsten Therapieschritte ableiten können.

## Aktuelle Genliste†

Gesamte Kodierungssequenz (Basensubstitutionen, Indels, Kopienzahlvariationen).

APC	AR	ATM	BRCA1	BRCA2	CCND1	CD274 (PD-L1)	CDH1	CDK4
CDK6	CDK12	CDKN2A	CHEK2	CRKL	EGFR	ERBB2	ERRF1	FGFR1
FGFR2	FOXL2	KRAS	MDM2	MET	MYC	MYCN	NF1	PALB2
PDCD1LG2 (PD-L2)		PTEN	PTPN11	RB1	SMO	STK11	TP53	VEGFA

## Auswahl an Exons‡

ABL1	AKT1	ALK	ARAF	BRAF	BTK	CTNNB1	DDR2	ESR1
EZH2	FGFR3	FLT3	GNA11	GNAQ	GNAS	HRAS	IDH1	IDH2
JAK2	JAK3	KIT	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MPL	MTOR	MYD88	NPM1
NRAS	PDGFRA	PDGFRB	PIK3CA	RAF1	RET	ROS1	TERT	

## Auswahl an Rearrangements

ALK	EGFR	FGFR2	FGFR3	PDGFRA	RET	ROS1
-----	------	-------	-------	--------	-----	------

Mehr zu unserer auf einer Vorgängerversion des Tests (FoundationACT, 62 Gene) basierenden analytischen Validierung finden Sie in unserem Beitrag im Journal of Molecular Diagnostics: § „Analytical validation of a hybrid capture-based next-generation sequencing clinical assay for genomic profiling of cell-free circulating tumour DNA“.

### Anmerkungen

1. Copy Number Amplifications mittels Tumorfraction berechnet.
2. 95 % Konfidenzintervall.
3. Leistung bei Genfusionen nur innerhalb anvisierter Introns. Geringere Sensitivität bei Genfusionen außerhalb der anvisierten Introns oder bei hochrepetitiven Intronsequenzen.
4. Kopienzahl  $\geq 8$ .
5. Im Ergebnisbericht enthalten, wenn hohe MSI (MSI-H) festgestellt wird.
6. Ausgehend von einer typischen Durchlaufzeit ab Erhalt der Probe.
- \* Zur Erstellung eines Onlinekontos gehen Sie bitte auf [foundationmedicine.com](http://foundationmedicine.com).
- † Stand August 2018. Die jeweils aktuelle Genliste finden Sie auf [foundationmedicine.com](http://foundationmedicine.com).
- ‡ Detaillierte Liste auf Anfrage erhältlich.
- § Clark TA, et al. Analytical validation of a hybrid capture-based next-generation sequencing clinical assay for genomic profiling of cell-free circulating tumour DNA. J of Mol Diagn. 2018; vor Drucklegung online veröffentlicht.

