



FOUNDATIONONE® LIQUID CDx

Technische Spezifikationen

inklusive Genliste



FOUNDATION
MEDICINE®



Roche

Einsatzgebiet

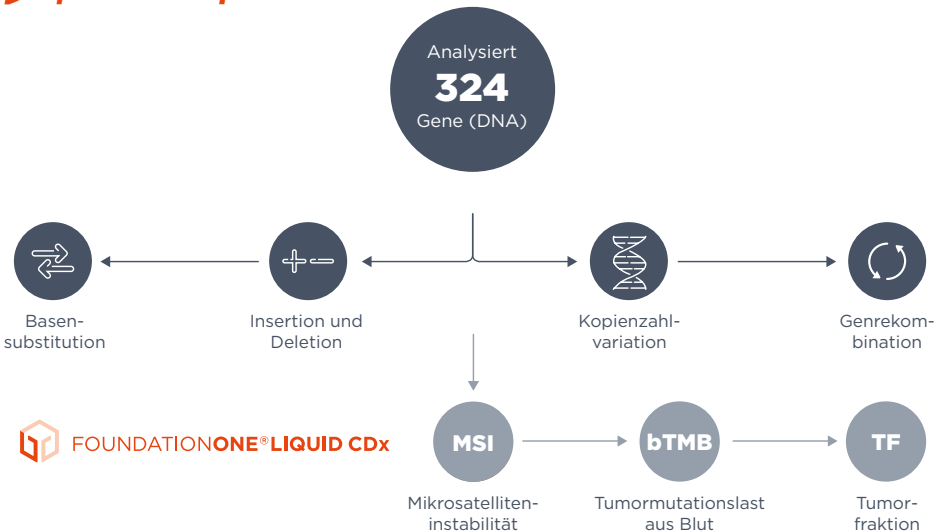
FoundationOne®Liquid CDx ist ein **validierter Service basierend auf einer Liquid Biopsy (Blut)** für ein umfassendes molekulares Tumorprofil bei Patienten mit **soliden Tumoren** und liefert einen umfangreichen Bericht, der bei der Therapieentscheidung unterstützen kann.¹

Technisches Verfahren

FoundationOne Liquid CDx liefert ein umfassendes Tumorprofil, das mit Hilfe von **Hybrid Capture Next Generation Sequencing** mit hoher Genauigkeit bei **324 krebsassoziierten Genen** in vier Klassen genetischer Alterationen detektieren kann: Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Kopienzahlvariationen und Genrekombinationen. Zusätzlich werden genetische Signaturen wie z. B. der Status von MSI-high und bTMB bestimmt. Ergänzend dazu wird die Tumorfraction in der Blutprobe bestimmt. Die Tumorfraction gibt den prozentuellen Anteil von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in zellfreier DNA (cfDNA) an. Dieser Prozentsatz basiert auf der in der Probe beobachteten aneuploiden Instabilität.¹⁻³

Mit Hilfe von Illumina NovaSeq® werden alle codierenden Exons von 309 Genen sowie ausgewählte Introns bzw. nicht kodierende Regionen bei 21 dieser Genen sequenziert. Zusätzlich werden bei 15 Genen nur ausgewählte Introns- und nicht kodierende Regionen gezielt erfasst. Somit können trotz Tumorheterogenität genetische Veränderungen höchst sensitiv und spezifisch nachgewiesen werden.²

Mit nur einer Blutprobe werden gleichzeitig 324 Gene sequenziert



bTMB: blood tumor mutational burden (Tumormutationslast aus Blut) cfDNA: circulating cell-free DNA (zellfreie DNA) ctDNA: circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA) FDA: Food and drug administration (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten) MSI: microsatellite instability (Mikrosatelliteninstabilität) NSCLC: non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Der komplette Prozess von FoundationOne Liquid CDx (Workflow und Plattform) ist klinisch und analytisch validiert und von der FDA zugelassen.²⁻⁴



Für die Validierung wurden über 150x mehr Proben verwendet als bei üblichen Validierungsprozessen.^{1,2}

Validierung der Proben von FoundationOne Liquid CDx⁸⁻¹⁰

- > 7.500 Proben
- 324 Gene
- 30.000 einzigartige Varianten
- 37 verschiedene Krebsindikationen

- mehr Proben als bei einer üblichen Validierung eines diagnostischen Tests
- 12x mehr Varianten als beim Vorgängerservice (FoundationOne® Liquid)



Analytische Validierung



Klinische Validierung

Was bedeutet das?

Kann das Vorhandensein einer relevanten Genveränderung präzise, reproduzierbar und zuverlässig detektieren und messen.⁵

Kann eine Population anhand der Testergebnisse bestimmen. Beispiel: Ansprechen auf eine Therapie in einer bestimmten Krebsindikation.⁵

Beispiel für FoundationOne Liquid CDx für ALK bei NSCLC

Identifiziert präzise alle Arten von genomischen ALK-Alterationen, einschließlich kurzer Sequenzvarianten und Genrekombinationen.^{2,3}

Klinisch validiert, um Patienten mit NSCLC zu identifizieren, die ALK⁺ sind und für eine zielgerichtete Therapie mit einem ALK-Inhibitor geeignet sind.^{4,7}

* Klinische Validierung basierend auf Evidenzen, die mit einer früheren Version (FoundationOne Liquid) des aktuellen Liquid-Biopsy-Services (FoundationOne Liquid CDx) von Foundation Medicine, gesammelt wurden.

Aktuelle Genliste von FoundationOne Liquid CDx

GENLISTE							
<i>ABL1</i> Exons 4-9	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i> Exon 3	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i> Exons 20-29 Introns 18,19	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1</i> (<i>FAM123B</i>)
<i>APC</i>	<i>AR</i>	<i>ARAF</i> Exons 4,5,7, 11,13,15,16	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>
<i>ATRX</i>	<i>AURKA</i>	<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BCR</i> Introns 8,13,14	<i>BRAF</i> Exons 11-18 Introns 7-10	<i>BRCA1</i> Introns 2,7,8,12, 16,19,20
<i>BRCA2</i> Intron 2	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>	<i>BTG2</i>	<i>BTK</i> Exons 2,15	<i>C11orf30</i> (<i>EMSY</i>)	<i>CALR</i>
<i>CARD11</i>	<i>CASP8</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>
<i>CD22</i>	<i>CD274</i> (<i>PD-L1</i>)	<i>CD70</i>	<i>CD74</i> Introns 6-8	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDC73</i>	<i>CDH1</i>
<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>
<i>CDKN2C</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>
<i>CSF3R</i>	<i>CTCF</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i> Exon 3	<i>CUL3</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CYP17A1</i>
<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i> Exons 5,17,18	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOTIL</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i> Introns 7,15,24-27
<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHB1</i>	<i>EPHB4</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i> Exons 3,6-8, 10,12,20, 21,23-25	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC4</i>
<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i> Exons 4-8	<i>ETV4</i> Intron 8	<i>ETV5</i> Introns 6,7	<i>ETV6*</i> Introns 5,6	<i>EWSR1</i> Introns 7-13	<i>EZH2</i> Exons 4,16-18
<i>EZR</i> Introns 9-11	<i>FAM46C</i>	<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FBXW7</i>
<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>	<i>FGF14</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>	<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>
<i>FGFR1</i> Introns 1,5 Intron 17	<i>FGFR2</i> Intron 1 Intron 17	<i>FGFR3**</i> Exons 7,9	<i>FGFR4</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i> Exons 14,15,20
<i>FOXL2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>	<i>GATA6</i>	<i>GID4</i> (<i>C17orf39</i>)	<i>GNA11</i> Exons 4,5
<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i> Exons 4,5	<i>GNAS</i> Exons 1,8	<i>GRM3</i>	<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>
<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i> Exons 2,3	<i>HSD3B1</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i> Exon 4	<i>IDH2</i> Exon 4	<i>IGF1R</i>	<i>IKBKE</i>
<i>IKZF1</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i> Exon 14	<i>JAK3</i> Exons 5,11-13, 15,16
<i>JUN</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>	<i>KIT</i> Exons 8,9,11,12,13,17 Intron 16
<i>KLHL6</i>	<i>KMT2A</i> (<i>MLL</i>) Introns 6, 8-11 Intron 7	<i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>)	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1</i> (<i>MEK1</i>) Exons 2,3

Alle vier Klassen von Genalterationen werden detektiert. **75 Gene (farblich und fett markiert) werden mit erhöhter Sensitivität erfasst, da für die jeweiligen Gene bereits Therapien zugelassen sind oder diese sich zurzeit in in klinischer Erprobung befinden.**^{2,3}

MAP2K2 (MEK2) Exons 2-4,6,7	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4
MED12	MEF2B	MEN1	MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1
MPL Exon 10	MRE11A	MSH2 Intron 5	MSH3	MSH6	MST1R	MTAP	MTOR Exons 19,30,39,40,43-45,47,48,53,56
MUTYH	MYB Intron 14	MYC Intron 1	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88 Exon 4	NBN	NF1
NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2 Intron 26	NOTCH3	NPM1 Exons 4-6,8,10
NRAS Exons 2,3	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1 Exons 14,15 Introns 8-11	NTRK2[§] Intron 12	NTRK3 Exons 16,17	NUTM1 Intron 1	P2RY8
PALB2	PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)
PDCD1LG2 (PD-2)	PDGFRA Exons 12,18 Introns 7,9,11	PDGFRB Exons 12-21,23	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA Exons 2,3,5-8,10,14,19,21, kodierende Exons 1,2,4-7,9,13,18,20	PIK3CB
PIK3R1	PIM1	PMS2	POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A
PRDM1	PRKARIA	PRKCI	PTCH1	PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI
RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54L
RAF1 Exons 3,4,6,7,10,14,15,17 Introns 4-8	RARA Intron 2	RB1	RBM10	REL	RET Exons 11,13-16 Introns 7,8,9-11	RICTOR	RNF43
ROS1 Exons 31,36-38,40 Introns 31-35	RPTOR	RSPO2 Intron 1	SDC4 Intron 2	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD
SETD2	SF3B1	SGK1	SLC34A2 Intron 4	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1
SMO	SNCAIP	SOCS1	SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC
STAG2	STAT3	STK11	SUFU	SYK	TBX3	TEK	TERC ncRNA
TERT Promoter	TET2	TGFBR2	TIPARP	TMPRSS2 Introns 1-3	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1 (MMSET)	WT1
XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703				

* ETV6 ist ein häufiger Rekombinationspartner für NTRK3

** Alternative Bestimmung von Exons 10, 14, 18, Intron 17

§ NTRK2 wird nicht mit erhöhter Sensitivität sequenziert, jedoch sind Therapien mit einer NTRK-Fusion zugelassen.

FoundationOne Liquid CDx weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für die vier Alterationensklassen, MSI-High und bTMB über ein breites Spektrum an soliden Tumoren auf.^{2,3}

FoundationOne Liquid CDx detektiert die vier Klassen genetischer Alterationen, MSI-High und bTMB selbst bei sehr niedrigen Allelfrequenzen, Tumorfractionen oder prozentualer Instabilität der Loci (Sensitivität).^{2,3}

Die Falsch-Positiv-Rate bei FoundationOne Liquid CDx beträgt 1 zu 8.000 (Spezifität).^{2,3}

Leistung von FoundationOne Liquid CDx*

ALTERATIONEN	BAIT-SET REGION [†]	MEDIANE DETEKTIONS- GRENZE [§]	LIMITIERUNG VON BLANK/FALSCH- POSITIVEN RATE [¶]
Kurze Varianten	Verbesserte Sensitivität Hohe Sensitivität	0,40% VAF 0,82% VAF	Gesamte falsch- positive Rate: 0,013% oder 1 in 8.000 (Spezifität 99,987%)
Genrekombinationen	Verbesserte Sensitivität Hohe Sensitivität	0,37% VAF 0,90% VAF	
Amplifikationen	-	21,7% TF	
Verlust der Kopienzahl	-	12,7% TF	
MSI-High	-	1,0% unstabiles Loci	
bTMB (Substitution der Komponenten)	-	1,0% VAF	
bTMB (Indels der Komponenten)	-	1,0% VAF	

* Validierung gegen ein externes validiertes cfDNA Assay

† 75 Gene werden mit erhöhter Sensitivität für die vier Klassen der Genalteration sequenziert. In der Genliste sind die 75 Gene farblich markiert.
§ Zeigt die niedrigste mediane Varianten-Allelfrequenz (VAF), Tumorfraction (TF) oder die prozentuale Loci-Instabilität an, bei denen der Test eine Erkennungswahrscheinlichkeit von $\geq 95\%$ gezeigt hat (Die Sensitivität kann auch wie folgt interpretiert werden, z. B. für Genrekombinationen: $> 95\%$ Sensitivität bei $> 0,37\%$ VAF für einen Bereich mit erhöhter Empfindlichkeit).

¶ Evaluiert die Spezifität für das Auftreten der Varianten zu 95% in normalen Blutproben.

bTMB: blood tumor mutational burden MSI: microsatellite instability TF: Tumour Fraction VAF: variant allele frequency

FoundationOne Liquid CDx gibt den Prozentsatz der ctDNA in der zirkulierenden cfDNA als Tumorfraction an und misst somit die Wahrscheinlichkeit, in der Liquid-Biopsy-Probe enthaltenen Genalterationen.^{2,3}



- FoundationOne Liquid CDx gibt die Tumorfractionsschätzung über ~5% an^{2,3,11}
- Die Messung der Tumorfraction kann die Entscheidung für eine Reflextestung unterstützen
- Eine höhere Tumorfraction weist auf eine höhere positive Übereinstimmung (PPA) mit Gewebetestungen auf^{2,11}

FoundationOne Liquid CDx Tumorfractionssubgruppen und PPA zur Gewebetestung¹¹

TUMORFRAKTIONSSUBGRUPPEN	PPA	NPA	ANZAHL AN PROBEN, DIE FÜR DIE BERECHNUNG VON PPA ODER NPA VERWENDET WURDEN
<9,5%	66,70%	100%	86
9,5%-15,4%	83,30%	100%	21
15,4%-25,2%	93,30%	100%	22
25,2%-35,5%	100%	100%	21
35,5%-45,4%	100%	100%	14
45,4%-55,1%	100%	100%	16
55,1%-66,5%	100%	100%	9
66,5%-72%	100%	100%	3
TOTAL	80,50%	100%	192

NPA: negative percent agreement PPA: positive percent agreement

FoundationOne Liquid CDx zeigt über das gesamte Spektrum an soliden Tumoren, eine hohe Übereinstimmung mit extern validierten, cfDNA-basierten NGS-Assays.³

FoundationOne Liquid CDx weist über die gesamte Breite an soliden Tumoren eine Sensitivität (PPA) von 96,3% und eine Gesamtspezifität (NPA) von > 99,9% im Vergleich zu einer ähnlichen Methode, aus.³

	SENSITIVITÄT (PPA)	SPEZIFITÄT (NPA)	VERGLEICHSTEST
Ausgewählte, klinisch-relevante genomische Alterationen			
<i>EGFR</i> Exon 19 Deletionen and L858R Alterationen	97,7%	95,6%	cobas® EGFR Mutation Test v2
<i>EGFR</i> L858R	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>EGFR</i> Exon 19 keine Frameshift Deletionen	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>PIK3CA</i> Basensubstitutionen	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>ALK</i> Genrekombinationen	100%	99,9%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>NTRK1</i> Genrekombinationen	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>ROS1</i> Genrekombinationen	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>BRCA1</i> kurze Varianten	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
<i>BRCA2</i> kurze Varianten	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
Kategorie der genomischen Veränderung			
Alle kurzen Varianten	96,2%	>99,9%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
Substitutionen	96,2%	>99,9%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
Insertions and Deletionen	100%	100%	extern validiertes cfDNA NGS Assay
Genrekombinationen	100%	99,8%	extern validiertes cfDNA NGS Assay

Der Vergleich mit dem Cobas-EGFR-Mutationstest v2 (nur Deletionen von EGFR-Exon 19 und Alterationen von Exon 21 L858R) umfasste insgesamt 177 Proben von NSCLC-Patienten. Der Vergleich wurde mit zwei Replikaten durchgeführt. Der Vergleich mit dem extern validierten cfDNA NGS-Test umfasste insgesamt 282 Proben (davon 272 cfDNA und 10 erfunden) von 37 Tumortypen, und der Nachweis von Varianten wurde bei beiden Assays in 74 Genen verglichen.

FoundationOne Liquid CDx ist für alle soliden Tumoren einschließlich NSCLC, Brust-, Eierstock- und Prostatakrebs geeignet.^{2,3,12-32}

Der FoundationOne®Liquid-ctDNA-Service zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem FoundationOne Gewebe-DNA-Service bei Lungen-, Brust- und Prostatakrebs, insbesondere in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien.³³⁻³⁵

Zusätzlich liegen Evidenzdaten vor, die eine hohe Übereinstimmung zwischen ctDNA und Gewebe-DNA in den oben genannten Krebsarten zeigen.³⁶⁻³⁸

Ein fortgeschrittenes Krebsstadium ist mit einer Erhöhung des ctDNA-Spiegels gekoppelt und die klonale Entwicklung des Tumors schreitet im Verlauf der Erkrankung voran. Somit eignet sich FoundationOne Liquid CDx vor allem, um den Progress einer Krebserkrankung zu monitorieren.³⁹⁻⁴¹

TUMORARTEN	ANZAHL AN ÜBEREINSTIMMENDEN PROBEN	ANZAHL DER GENE	KONKORDANZ ZWISCHEN FLÜSSIG BIOPSY UND GEWEBE
Foundation Medicine CGP			
NSCLC ³³	33	62	100% Genrekombinationen 78% kurze Varianten 16% Amplifikationen
Brustkrebs ³⁴	72	keine Angaben	100% <i>PIK3CA</i> 100% <i>AKT1</i> 75% kurze Varianten
Prostatakrebs ³⁵	269	15	71% <i>BRCA1</i> 86% <i>BRCA2</i> 77% <i>ATM</i>
Andere CGP Assays			
Brustkrebs ³⁶	14	62	89% kurze Varianten 27% Amplifikationen
Ovarialkarzinom ³⁷	76	150	Inzidenz in ausgewählten Genen mit Liquid Biopsy vs Gewebe <i>TP53</i> : 52,6% vs 74,2% <i>AR</i> : 11,8% vs 6,9% <i>KRAS</i> : 9,2% vs 24,6% <i>NOTCH2</i> : 6,6% vs 11,5% <i>PIK3CA</i> : 5,3% vs 3,8%
Prostatakrebs ³⁸	45	72	89% Kopienzahlvariationen von <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3CB</i> , <i>PIK3RI</i> , <i>TP53</i> und <i>RB1</i>

* Sowohl für die Liquid-Biopsy als auch für das Gewebe, wurden vorherige Versionen der beiden aktuellen Services FoundationOne Liquid CDx und FoundationOne CDx verwendet.

† Für die Liquid-Biopsy wurde die vorherige Version des aktuellen Services FoundationOne Liquid CDx verwendet. Für das Gewebe wurde FoundationOne CDx verwendet.



Validierte Liquid Biopsy Lösung für ein umfassendes molekulares Tumorprofiling bei Patienten mit soliden Tumoren.¹⁻³



Umfangreiches Genpanel

- Bestimmt alle vier Alterationsklassen in 324 Genen inkl. MSI-High und TMB
- Komplette Exon Abdeckung von 309 Genen
- Zusätzlich Abdeckung von ausgewählten intronischen und nicht-codierenden Regionen
- Erhöhte Sensitivität bei 75 Genen, die mit einer steigenden klinischen Umsetzbarkeit mittels zielgerichteter Therapien in Verbindung stehen



Tumorfraktion

- Die Tumorfraktion berechnet den prozentuellen Anteil von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in zellfreier DNA (cfDNA) und gibt somit ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises genomischer Veränderungen in der Liquid Biopsy-Probe an



FDA Zulassung und CE-IVD Zertifizierung

- Der gesamte Workflow und die bioinformatische Plattform sind FDA zertifiziert
- Der Service ist CE-IVD zertifiziert
- Das Begleitdiagnostikum ist von der FDA für die jeweiligen zielgerichteten Therapien zugelassen



Analytisch und klinisch validiert

- Analytisch und klinisch wurden > 7.500 Proben verwendet
- Davon 30.000 einzigartige Varianten in 324 Genen über 37 Krebsindikationen



Hohe Genauigkeit

- Sorgfältige Detektion aller vier Alterationsklassen, MSI-High und bTMB auch bei niedriger Allelfrequenz, Tumorfraktion oder prozentualer Instabilität der Loci
- Niedrige Falsch-Positiv-Rate von 1 in 8.000



Referenzen:

1. FoundationOne Liquid CDx FDA Approval, 2020. Verfügbar auf: <https://www.foundationmedicine.com/pressreleases/445c19e-6cbb-488b-84ad-5f133612b721> (Zugang August 2020).
2. FoundationOne Liquid CDx Technical Specifications, 2020. www.elfu.online/FMI/190070862 (Zugang August 2020).
3. Clinical and analytical validation data file for FoundationOne Liquid CDx.
4. Gadgeel SM et al. *Ann Oncol* 2019; 30(55): v851-v934.
5. Merker JD et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1631-1641.
6. Jennings LJ et al. *J Mol Diagn* 2017; 19: 341-365.
7. Dearden S et al. *Ann Oncol* 2013; 24: 2371-2376.
8. Next Generation Sequencing (NGS) guidelines for somatic genetic variant detection, 2018. Verfügbar auf: <https://www.wadsworth.org/sites/default/files/WebDoc/3NextGenSeqONCOGuidelines%2012318.pdf> (Zugang August 2020).
9. FoundationOneRCDx clinical validation, 2017. Verfügbar auf: <http://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx>. (Zugang August 2020).
10. Clark TA et al. *J Mol Diagn* 2018; 20: 686-702.
11. Foundation Medicine; data on file.
12. Planchard D et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 863-870.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020, June 2020. Verfügbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Accessed August 2020).
14. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-1220.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5.2020, July 2020. Verfügbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Zugang August 2020).
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2. 2020, May 2020. Verfügbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Zugang August 2020).
17. Parker C et al. *Ann Oncol* 2020; 31: 1119-1134.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Version 1.2020, March 2020. Verfügbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (Zugang August 2020).
19. Colombo N et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 672-705.
20. Khagi Y et al. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5729-5736.
21. Gandara DR et al. *Nat Med* 2018; 24: 1441-1448.
22. Abida W et al. *JAMA Oncol* 2019; 5: 471-478.
23. Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. *Eur Urol* 2017; 71: 417-25.
24. Socinski M. *Ann Oncol* 2019; 30: v851-v934.
25. Kok M et al. *ESMO Open* 2019; 4(Suppl 2): e000511.
26. Zhao P et al. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 54.
27. Pikor LA et al. *Lung Cancer* 2013; 82: 179-89.
28. Tsao AS et al. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 613-38.
29. Sanchez-Vega F et al. *Cell* 2018; 173: 321-37 e10.
30. Kroeger PT Jr. et al. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 26-34.
31. Amatu A et al. *ESMO Open* 2016; 1:e000023.
32. Conway AM et al. *Br J Cancer* 2019; 120: 141-153.
33. Schrock AB et al. *Ann Oncol* 2017; 28: 2866-2873.
34. Kim SB et al. *Lancet Oncol* 2017; 18: e638.
35. Green F et al. Presented at AACR Annual Meeting 2019, Abstract 727.
36. Chung JH et al. *Ann Oncol* 2017; 28: 2866-2873.
37. Yang MJ et al. *Ann Oncol* 2019; 30: v403-v434.
38. Wyatt AW et al. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
39. Francis G, Stein S. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 14122-14142.
40. Lim ZF, Ma PC. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 134.
41. Siravegna G et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1580-1590.