

# Newsletter - neue Inhalte bei FoundationOne® Berichten<sup>1,2</sup>



## Kombinationstherapien

Zugelassene Kombinationen von zielgerichteten Therapien in Verbindung mit genomischen Alterationen oder Biomarkern werden aufgeführt.



GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)
<i>BRAF</i> - V600E	Dabrafenib + Trametinib <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">2A</span>



Nicht ausgewiesen werden zugelassene Kombinationen von zielgerichteten Therapien mit Chemotherapien.



## Variant Allele Frequency (VAF)

Der prozentuelle Anteil mutierter Allele kurzer Varianten (Basensubstitutionen und Indels) wird abgebildet.

GENE ALTERATIONS	VAF %	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN OTHER TUMOR TYPE)
<i>BRCA1</i> - complex rearrangement	19.4%	Olaparib <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">1</span>	Niraparib
<i>ET1660fs*17</i>	20.2%	Talazoparib <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">1</span>	Rucaparib

Die VAF lässt nicht auf den somatischen oder Keimbahn-Ursprung der Alterationen schließen und wird weder für die Interpretation des Berichtes noch für die Angabe der Therapie- und Studienoptionen verwendet.



## Keimbahntestung

Potenzielle pathogene Keimbahnvarianten in ausgewählten tumorrelevanten Genen werden in einem neuen Banner auf den Berichten zur Verbesserung des Bewusstseins und der Überweisung zur genetischen Beratung und Berücksichtigung von Keimbahntests hervorgehoben.

**VARIANTS TO CONSIDER FOR FOLLOW-UP GERMLINE TESTING IN SELECT CANCER SUSCEPTIBILITY GENES**

*Findings below have been previously reported as pathogenic germline in the ClinVar genomic data and were detected at an allele frequency of >30%. See appendix for details.*

**BRCA2 - S1982fs\*22** ..... p. 5

This report does not indicate whether variants listed above are germline or somatic in this patient. In the appropriate clinical context, follow-up germline testing would be needed to determine whether a finding is germline or somatic.

Von allen im FoundationOne Genpanel enthaltenen Genen können 34 in Verbindung mit einer Keimbahnmutation stehen. Diese sind im FoundationOne Bericht separat aufgelistet.

Weisen detektierte Alterationen in diesen 34 Genen eine Allel-Frequenz von >10 % bei FoundationOne® CDx und FoundationOne® Heme, oder >30 % bei FoundationOne® Liquid CDx aus, wird dieser Banner aufgezeigt.

Die ESMO PMWG hat 22 dieser 34 Gene wie folgt beschrieben: Werden hier Alterationen im Rahmen einer Tumorsequenzierung identifiziert, besteht eine Wahrscheinlichkeit von über 10 %, dass es sich um eine Keimbahnmutation handelt.

Genliste der ESMO PMWG											
BAP1	BRCA1	BRCA2	BRIPI	FH	FLCN	MLH1	MSH2	MSH6	MUTYH	PALB2	
PMS2	POLE	RAD51C	RAD51D	RET	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	TSC2	VHL	

ESMO: European Society for Medical Oncology; PMWG: Precision Medicine Working Group.

## Resistenzen

GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
<b>ERBB2 - L755S, amplification</b>	Ado-trastuzumab emtansine <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">1</span>	Afatinib
	Pertuzumab <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">1</span>	Dacomitinib
	Neratinib <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">2A</span>	
	Fam-trastuzumab deruxtecan <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">2A</span>	
	Lapatinib <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">?</span>	
	Trastuzumab <span style="border: 1px solid gray; padding: 2px;">x</span>	
	10 Trials see p.26	

? Limited evidence showing variant(s) in this sample may confer resistance to this therapy

x Extensive evidence showing variant(s) in this sample may confer resistance to this therapy

Die Evidenz einer möglichen Resistenz auf eine bestimmte Therapie wird nun in zwei Klassen unterschieden: ? unklare Evidenzlage x starke Evidenzlage



## Loss of heterozygosity (LoH)

Bei Ovarialkarzinomen wird nun zusätzlich der LoH Score (< oder  $\geq 16\%$ ) abgebildet.

GENOMIC SIGNATURES	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN OTHER TUMOR TYPE)
Loss of Heterozygosity score - 27.0 %	Niraparib [2A]	Talazoparib
	Olaparib [2A]	
	Rucaparib [2A]	

10 Trials see p. 10

LoH SCORE $\geq 16\%$	MUTANT <i>BRCA1/2</i>	HRD STATUS
Yes	Yes	HRD+
Yes	No	HRD+
No	Yes	HRD+
No	No	HRD-
Cannot be determined	Yes	HRD+
Cannot be determined	No	HRD-



## Tumorfraktion

Die Tumorfraktion gibt den prozentuellen Anteil von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in zellfreier DNA (cfDNA) an.

Tumor Fraction - 22%	Tumor fraction is an estimate of the percentage of circulating-tumor DNA (ctDNA) present in a cell-free DNA (cfDNA) sample based on observed aneuploid instability.
----------------------	---

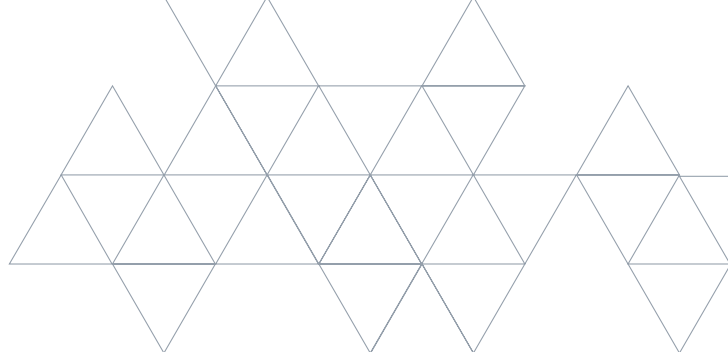
Studien haben gezeigt, dass ein hoher TF-Prozentsatz mit einer schlechten Prognose einhergeht.<sup>3-9</sup>

## Tumormutationslast im Blut (bTMB)

Die Tumormutationslast kann nun mittels Liquid Biopsy (aus einer Blutprobe) nachgewiesen werden. Die Bestimmung umfasst die Gesamtheit der Single Nucleotide Variants (SNV) und Indels, die in der ctDNA vorhanden sind.

Blood Tumor Mutational Burden - 6 Muts/Mb	No therapies or clinical trials. See Genomic Signatures section
---	---

Der im Gewebe bestimmte TMB ist nicht gleichzusetzen mit dem bTMB, da sich die Bestimmung im Blut von jener im Gewebe unterscheidet. Daher können sich die Angaben von Therapieoptionen und klinischen Studien in den Berichten von FoundationOne CDx und FoundationOne Liquid CDx bezogen auf die Tumormutationslast, selbst bei gleicher Tumorart unterscheiden.



## Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Die Bezeichnung hat sich von **MSI cannot be determined** zu **MSI-High not detected** geändert.

**Microsatellite status - MSI-High Not Detected**

**MSI-High not detected. No evidence of microsatellite instability in this sample (see Appendix section).**

Laut einer FMI-Studie zu MSI (67.000 Proben) wurde folgendes ermittelt:  
Die Inzidenz für einen MSI-High-Status tritt bei einigen Krebsarten häufiger vor:  
Gebärmutterschleimhautkrebs (16,5%), Dünndarm (4,6%), CRC (4,5%),  
Blinddarm (4%), Magen (3,4%), Uterus (3,2%), Prostata (2,7%), Gebärmutterhals (1,9%)  
und CUP (1,9%)<sup>10-13</sup>

### Referenzen:

1. <https://www.foundationmedicine.at/> (Accessed on April 2021)
2. Data on File: FoundationOne® CDx Sample Report 2021 updates, 2, Mandelker D et al. Ann Oncol. 2019; 30: 1221-1231.
3. Bronkhorst AJ, et al. Biomol Detect Quantif (2019) PMID: 30923679
4. Raja R, et al. Clin. Cancer Res. (2018) PMID: 30093454
5. Hrebien S, et al. Ann. Oncol. (2019) PMID: 30860573
6. Choudhury AD, et al. JCI Insight (2018) PMID: 30385733
7. Goodall J, et al. Cancer Discov (2017) PMID: 28450425
8. Goldberg SB, et al. Clin. Cancer Res. (2018) PMID: 29330207
9. Bettegowda C, et al. Sci Transl Med (2014) PMID: 24553385
10. Hall MJ, et al. Evaluation of microsatellite instability (MSI) status 11,573 diverse solid tumors using comprehensive genomic profiling (CGP). Poster session presented at: 2016 ASCO Annual Meeting; 2016 June 3-7; Chicago, IL.
11. Trabucco SE, Gowen K, Maund SL, et al. A Novel Next-Generation Sequencing Approach to Detecting Microsatellite Instability and Pan-Tumor Characterization of 1000 Microsatellite Instability-High Cases in 67,000 Patient Samples. J Mol Diagn. 2019;21(6):1053-1066. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.06.011
12. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. JCO Precis Oncol. 2017;2017.10.1200/PO.17.00084. doi:10.1200/PO.17.00084
13. Trabucco SE, Gowen K, Maund SL, et al. A Novel Next-Generation Sequencing Approach to Detecting Microsatellite Instability and Pan-Tumor Characterization of 1000 Microsatellite Instability-High Cases in 67,000 Patient Samples. J Mol Diagn. 2019;21(6):1053-1066. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.06.011

Sie haben weitere Fragen oder wollen eines unserer FoundationOne Services einsetzen?

 [www.foundationmedicine.at](http://www.foundationmedicine.at)

 +43-1-277 39-202

 [austria.foundationmedicine@roche.com](mailto:austria.foundationmedicine@roche.com)

© 2021 Foundation Medicine, Inc. Foundation Medicine®, FoundationOne® CDx, FoundationOne® LIQUID CDx und FoundationOne® Heme sind eingetragene Warenzeichen. Roche ist der lizenzierte Anbieter von Foundation Medicine Produkten außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika.