

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 Krebsgenen.

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.

Technische Informationen	Basen-substitutionen ¹	Insertionen/ Deletionen ¹	Kopienzahl -variationen ¹	Genre-kombinationen
Sensitivität	> 99 % MAF ≥ 5 %	> 97 % MAF ≥ 10 %	> 95 % CN ≥ 8 oder 0 ≥ 30 % Tumor-zellkerne	≥ 90 % ² > 99 % bei ALK-Fusion ³ ≥ 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 ¹			
Proben-anforderungen	≥ 40 µm Gewebe zu mind. 20 % malignen Ursprungs auf 8 bis 10 ungefärbten Objektträgern oder in einem FFPE-Block. Punktionsbiopsie ebenfalls geeignet.			
Turnaround-Time	Durchschnittlich 14 Tage*			

*Gemessen ab dem Datum, an dem eine den Anforderungen entsprechende Probe im Foundation-Medicine-Labor eingeht.

Verfahren

FoundationOne liefert ein umfassendes Tumorprofil, das mithilfe von Next Generation Sequencing mit hoher Genauigkeit alle vier Klassen genetischer Veränderungen in allen Genen erkennen kann, die an der Entstehung von soliden Tumoren beteiligt sind. Der Test sequenziert simultan die codierende Region von 315 krebsrelevanten Genen sowie Introns aus 28 bei Krebs häufig veränderten Genen bei einer durchschnittlichen Coverage von 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. FoundationOne erkennt alle Klassen genetischer Veränderungen, einschließlich Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen (Indels), Kopienzahlvariationen und Genrekombinationen anhand einer diagnostischen FFPE Routine-Biopsie (inklusive Stanzbiopsie oder Feinnadelbiopsien).

Ergebnisbericht

Wird in einem der Gene der aktuellen Genliste 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. Für alle anderen Gene wurden keine klinisch relevanten Veränderungen nachgewiesen. In manchen Fällen sind auf der ersten Seite des Berichts auch Gene aufgeführt, für die keine genetische Veränderung gefunden wurde. 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). Eine vollständige Auflistung der getesteten Gene ist in der Tabelle „Aktuelle Genliste“ auf Seite 2, im Anhang eines jeden FoundationOne-Berichts nachzulesen.

Varianten unklarer Signifikanz (VUS)

Es kommt vor, dass in einem von FoundationOne 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-Analysemethode das Vorliegen einer Veränderung in weniger als 10 % der geschätzten Tumor-DNA erkannt hat.

FoundationOne umfasst die Gene, auf die bei allen soliden Tumoren üblicherweise getestet wird

Das umfassende, aussagekräftige Tumorprofil von FoundationOne kann alle Klassen von genetischen Veränderungen aufdecken, die Ansatzpunkt einer zielgerichteten Therapie sein können – selbst solche Veränderungen in Krebsgenen, auf die bei soliden Tumoren nur selten oder niemals getestet wird. Der FoundationOne-Bericht gibt Aufschluss über Veränderungen, die Ärzten und Patienten potenziell zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

* Die analytische Validierung von FoundationOne basierend auf einer früheren Testversion (236 Gene, 19 ausgewählte Umlagerungen) wurde in Nature Biotechnology veröffentlicht. Sie bildet die Grundlage der für den von FoundationOne für alle Klassen von genomischen Tumorveränderungen routinemäßig erzielten hohen Genauigkeitsgrad erforderlichen Leistungsspezifikationen. Die neue Version von FoundationOne hat diese Leistungsspezifikationen erfüllt, indem sie eine hohe Übereinstimmung mit den genomischen Tumorprofilen von vierundneunzig klinischen Proben gezeigt hat, deren Profile zuvor mit der validierten FoundationOne-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 Zellinientrationsexperimenten.

3 Basierend auf Konkordanzanalyse zur ALK-Umlagerung verglichen mit einem klinischen Standard-FISH-Assay.

4 Stand 18. August 2014

Aktuelle Genliste⁴

FoundationOne erkennt alle Klassen von genetischen Veränderungen in den unten aufgeführten Genen.

FoundationOne fragt für das umfassende Tumorprofil die gesamte codierende Sequenz von 315 krebsassoziierten Genen plus Introns aus 28 bei Krebs häufig veränderten Genen ab. In der aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Literatur gelten diese Gene in soliden Krebsarten als somatisch verändert.

AKTUELLE GENLISTE									
ABL1	BRAF	CHEK1	FANCC	GATA3	JAK2	MITF	PDCD1LG2	RBM10	STAT4
ABL2	BRCA1	CHEK2	FANCD2	GATA4	JAK3	MLH1	PDGFRA	RET	STK11
ACVR1B	BRCA2	CIC	FANCE	GATA6	JUN	MPL	PDGFRB	RICTOR	SUFU
AKT1	BRD4	CREBBP	FANCF	GID4 (C17orf39)	KAT6A (MYST3)	MRE11A	PDK1	RNF43	SYK
AKT2	BRIP1	CRKL	FANCG	GLI1	KDM5A	MSH2	PIK3C2B	ROS1	TAF1
AKT3	BTG1	CRLF2	FANCL	GNA11	KDM5C	MSH6	PIK3CA	RPTOR	TBX3
ALK	BTK	CSF1R	FAS	GNA13	KDM6A	MTOR	PIK3CB	RUNX1	TERC
AMER1 (FAM123B)	C11orf30 (EMSY)	CTCF	FAT1	GNAQ	KDR	MUTYH	PIK3CG	RUNX1T1	TERT (nur Promotor)
APC	CARD11	CTNNA1	FBXW7	GNAS	KEAP1	MYC	PIK3R1	SDHA	TET2
AR	CBFB	CTNNB1	FGF10	GPR124	KEL	MYCL (MYCL1)	PIK3R2	SDHB	TGFBR2
ARAF	CBL	CUL3	FGF14	GRIN2A	KIT	MYCN	PLCG2	SDHC	TNFAIP3
ARFRP1	CCND1	CYLD	FGF19	GRM3	KLHL6	MYD88	PMS2	SDHD	TNFRSF14
ARID1A	CCND2	DAXX	FGF23	GSK3B	KMT2A (MLL)	NF1	POLD1	SETD2	TOP1
ARID1B	CCND3	DDR2	FGF3	H3F3A	KMT2C (MLL3)	NF2	POLE	SF3B1	TOP2A
ARID2	CCNE1	DICER1	FGF4	HGF	KMT2D (MLL2)	NFE2L2	PPP2R1A	SLIT2	TP53
ASXL1	CD274	DNMT3A	FGF6	HNF1A	KRAS	NFKBIA	PRDM1	SMAD2	TSC1
ATM	CD79A	DOT1L	FGFR1	HRAS	LMO1	NKX2-1	PREX2	SMAD3	TSC2
ATR	CD79B	EGFR	FGFR2	HSD3B1	LRP1B	NOTCH1	PRKAR1A	SMAD4	TSHR
ATRX	CDC73	EP300	FGFR3	HSP90AA1	LYN	NOTCH2	PRKCI	SMARCA4	U2AF1
AURKA	CDH1	EPHA3	FGFR4	IDH1	LZTR1	NOTCH3	PRKDC	SMARCB1	VEGFA
AURKB	CDK12	EPHA5	FH	IDH2	MAGI2	NPM1	PRSS8	SMO	VHL
AXIN1	CDK4	EPHA7	FLCN	IGF1R	MAP2K1	NRAS	PTCH1	SNCAIP	WISP3
AXL	CDK6	EPHB1	FLT1	IGF2	MAP2K2	NSD1	PTEN	SOCS1	WT1
BAP1	CDK8	ERBB2	FLT3	IKBKE	MAP2K4	NTRK1	PTPN11	SOX10	XPO1
BARD1	CDKN1A	ERBB3	FLT4	IKZF1	MAP3K1	NTRK2	QKI	SOX2	ZBTB2
BCL2	CDKN1B	ERBB4	FOXL2	IL7R	MCL1	NTRK3	RAC1	SOX9	ZNF217
BCL2L1	CDKN2A	ERG	FOXP1	INHBA	MDM2	NUP93	RAD50	SPEN	ZNF703
BCL2L2	CDKN2B	ERRF1	FRS2	INPP4B	MDM4	PAK3	RAD51	SPOP	
BCL6	CDKN2C	ESR1	FUBP1	IRF2	MED12	PALB2	RAF1	SPTA1	
BCOR	CEBPA	EZH2	GABRA6	IRF4	MEF2B	PARK2	RANBP2	SRC	
BCORL1	CHD2	FAM46C	GATA1	IRS2	MEN1	PAX5	RARA	STAG2	
BLM	CHD4	FANCA	GATA2	JAK1	MET	PBRM1	RB1	STAT3	

AUSGEWÄHLTE GENE IM KONTEXT GENREKOMBINATION									
ALK	BRAF	BRD4	ETV4	FGFR1	KIT	MYC	NTRK2	RARA	TMPRSS2
BCL2	BRCA1	EGFR	ETV5	FGFR2	MSH2	NOTCH2	PDGFRA	RET	
BCR	BRCA2	ETV1	ETV6	FGFR3	MYB	NTRK1	RAF1	ROS1	