



Zastosowanie

FoundationOne®CDx (F1CDx) jest to test diagnostyczny *in vitro* wykorzystujący sekwencjonowanie nowej generacji oparty na wysokoprzepustowej technologii *hybrid capture*, wykrywający substytucje, insercje i delecje oraz zmiany liczby kopii w 324 genach oraz rearanżacje w wybranych genach. Test analizuje również sygnatury genomowe, takie jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *microsatellite instability*) oraz gęstość mutacji (TMB, *tumour mutational burden*), wykorzystując DNA wyizolowane z próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie, zatopionej w parafinie (FFPE, *formalin-fixed paraffin embedded*). Test jest przeznaczony do użycia jako wyrób do diagnostyki w terapii celowanej (CDx, *companion diagnostic*) w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania terapii celowanych i immunoterapii.

Dodatkowo, F1CDx ma na celu opracowanie profilu genomowego pacjenta, który może być wykorzystany przez onkologów w celu stworzenia ścieżki leczenia pacjenta. Test F1CDx jest przeprowadzany w laboratorium Foundation Medicine, Inc. w Penzbergu, Niemcy.

FoundationOne®CDx jest również używany do wykrywania utraty heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) z próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie, zatopionej w parafinie (FFPE) w przypadku raka jajnika. Pozytywny status niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*) - określany jako tBRCA-dodatni i/lub wysoki poziom LOH) może pomóc w klasyfikacji pacjentek z rakiem jajnika, które mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP).



Podsumowanie analityczne testu

Dalsze oświadczenia dotyczące klasyfikacji testu jako CDx były oparte na metodzie statystycznej nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) opisanej w publikacji przez Li (2016).¹ Wszystkie badania spełniły kryteria akceptacji specyficzne dla każdego protokołu badania.

BIOMARKER	PROCENT POZYTYWNYCH ZGODNOŚCI (PPA) [†]	PROCENT NEGATYWNYCH ZGODNOŚCI (NPA)	METODA PORÓWNAWCZA*
EGFR Ekson 19 Delecje i L858R	98,1% (106/108)	99,4% (153/154)	cobas® EGFR Mutation Test v2
EGFR T790M	98,9% (87/88)	86,1% (93/108)	cobas® EGFR Mutation Test v1 cobas® EGFR Mutation Test v2
ALK Rearanżacje	92,9% (78/84)	100% (75/75)	Ventana ALK (D5F3) CDx Assay Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit
KRAS	100% (173/173)	100% (154/154)	therascreen® KRAS RGQ PCR Kit
ERBB2 (HER2) Amplifikacje	89,4% (101/113)	98,4% (180/183)	Dako HER2 FISH PharmDx® Kit
BRAF V600	99,4% (166/167)	89,6% (121/135) [‡]	cobas® BRAF V600 Mutation Test
BRAF V600E	99,3% (149/150)	99,2% (121/122)	
BRAF V600 dinukleotydy [§]	96,3% (26/27)	100% (24/24)	THxID® BRAF kit

PPA, *positive percentage agreement*, procent pozytywnych zgodności;
NPA, *negative percent agreement*, procent negatywnych zgodności.

* Cobas® jest znakiem towarowym Roche Diagnostics Operations, Inc. Therascreen® jest znakiem towarowym Qiagen. PharmDx® jest zarejestrowany jako znak towarowy Dako Denmark A/S. THxID® jest zarejestrowany jako znak towarowy bioMérieux.

[†] Standard referencyjny użyty w celu obliczenia wartości PPA oraz NPA został zdefiniowany jako konsensus wyników pomiędzy dwiema metodami porównawczymi – PPA oznacza, że FoundationOne CDx i metoda porównawcza/metody porównawcze zidentyfikowały mutację u pacjentów posiadających mutację, zaś NPA oznacza, że FoundationOne CDx i metoda porównawcza/ metody porównawcze nie zidentyfikowały mutacji u pacjentów nieposiadających mutacji.

[‡] Stwierdzono, że czułość wykrywania dinukleotydwów w BRAF V600K i V600E jest znacznie zmniejszona w teście cobas®, w szczególności, kiedy test FoundationOne CDx wykrywał dinukleotydy w częstości występowania zmutowanych alleli (MAF, *mutant allele frequency*) mniejszej niż 40%, prowadząc do niskich wartości NPA.

[§] Badanie wykorzystujące THxID® BRAF kit (bioMérieux) zostało przeprowadzone na próbkach z mutacją dinukleotydu BRAF V600 wykrytą przez F1CDx oraz na próbkach z brakiem mutacji BRAF V600, aby zapewnić lepszą ocenę zgodności dinukleotydwów V600.

Lista analizowanych genów²

Geny, w których analizowana jest pełna sekwencja kodująca, w celu wykrycia substytucji, insercji i delekcji oraz zmiany liczby kopii.

<i>ABL1</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>
<i>AR</i>	<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRAX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXINI</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>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>	<i>BTG2</i>
<i>BTK</i>	<i>C11orf30 (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 (PD-L1)</i>	<i>CD70</i>	<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>	<i>CUL3</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i>
<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHB1</i>	<i>EPHB4</i>
<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC4</i>	<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>	<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>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>
<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>
<i>GATA6</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRM3</i>	<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>
<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<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>	<i>JAK3</i>
<i>JUN</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>	<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>
<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i>	<i>MAP2K2 (MEK2)</i>	<i>MAP2K4</i>
<i>MAP3K1</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>	<i>MDM4</i>	<i>MED12</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MEN1</i>
<i>MERTK</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MKNK1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>	<i>MST1R</i>	<i>MTAP</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL (MYCL1)</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>
<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>
<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NTSC2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PALB2</i>	<i>PARK2</i>
<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP3</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1 (PD-1)</i>	<i>PDCD1LG2 (PD-L2)</i>		<i>PDGFRA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PMS2</i>
<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPARG</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKARIA</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PTCH1</i>
<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRO</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>
<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>	<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>
<i>SF3B1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>
<i>SYK</i>	<i>TBX3</i>	<i>TEK</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TIPARP</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>	<i>TP53</i>
<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TYRO3</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WHSC1 (MMSET)</i>	<i>WHSC1L1</i>	<i>WT1</i>
<i>XPO1</i>	<i>XRCC2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>					

Wybrane rearanżacje^{2,3}

Geny, w których analizowane są wybrane regiony intronowe w celu wykrycia rearanżacji (jeden gen z regionem promotorowym i jeden gen z niekodującym RNA)

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CD74</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EZR</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>
<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>
<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>RSP02</i>	<i>SDC4</i>	<i>SLC34A2</i>	<i>TERC*</i>	<i>TERT (tylko promotor)**</i>	
<i>TMPPRSS2</i>								

**TERC* jest genem z niekodującym RNA

***TERT* jest genem z regionem promotorowym.

FoundationOne[®]CDx jest to jakościowy test diagnostyczny *in vitro* wykorzystujący sekwencjonowanie nowej generacji oparty na wysokoprzepustowej technologii *hybrid capture* przeznaczony dla pacjentów z guzami litymi w zaawansowanych stadiach i jest zamawiany wyłącznie przez lekarza. Test analizuje 324 geny oraz sygnatury genomowe, takie jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *microsatellite instability*) oraz gęstość mutacji (TMB, *tumour mutational burden*) i jest wyrobem do diagnostyki w terapii celowanej (CDx, *companion diagnostic*), identyfikującym pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść kliniczną z terapii celowanych zgodnie z zatwierdzonym oznakowaniem produktu leczniczego. Dodatkowo zmiany genomowe mogą być raportowane, do których nie ma przypisanego leczenia lub do których leczenie jest zarejestrowane w innym wskazaniu. Zastosowanie testu nie gwarantuje dopasowania leczenia do pacjenta. Wynik negatywny nie wyklucza obecności zmiany genomowej. Niektórzy pacjenci mogą wymagać biopsji. Pełna etykieta dostępna jest na stronie internetowej www.FICDXLabel.com.

Referencje

- Li M. Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 8, 355-363
- Aktualna na miesiąc październik 2021. Najbardziej aktualna lista genów dostępna jest na stronie internetowej www.foundationmedicine.com/ficdx
- Pełny opis regionów intronowych dostępny jest na stronie internetowej <http://www.FICDXLabel.com>.

