

Технически спецификации

FoundationOne®Liquid е тест за течна биопсия при солидни тумори, който анализира циркулиращата туморна ДНК (ctDNA) в кръвта.



Клинична обща информация

Свободната безклетъчна ДНК (cell-free DNA) е ДНК, която циркулира свободно в кръвообращението. При пациентите с раково заболяване, туморните клетки, преминаващи през апоптоза или некроза, също отделят свободна ДНК. Свободната ДНК, произлизаща от тумора, се нарича циркулираща туморна ДНК (ctDNA). Като анализираме свободната ДНК, изолирана от кръвта на пациента, можем да определим микросателитната нестабилност и клинично значимите геномни алтерации в циркулиращата туморна ДНК и можем да ги съчетаем с подходящи таргетни терапии, имунотерапии и клинични изпитвания.



Методи

FoundationOne®Liquid:

- Анализира кръвни проби от пациенти със солидни тумори, включително тумори на белия дроб, гърдата, дебелото черво и т.н.
- Използва метод за секвениране от следващо поколение, с хибридно улавяне, в комбинация с патентовани алгоритми за изчисление, които позволяват точно определяне на вариантите чрез разграничаване на артефакти от функционално значими мутации.
- Открива четири класа геномни алтерации (базови субституции, инсерции и делеции, промени в броя на копията и пренареждания) и докладва високата микросателитна нестабилност.
- Оценява избрани клинично значими геномни алтерации при 70 най-често променени онкогени.
- Използва оптимизиран лабораторен процес за постигане на висока чувствителност и специфичност, с подобрена методология за извличане и получаване на голямо количество висококачествена циркулираща туморна ДНК.
- Прилага патентована методология за точното идентифициране на уникални фрагменти от циркулираща туморна ДНК в плазмата.

СПЕЦИФИКАЦИЯ			
	Мутантна алелна честота (MAF)/ Туморна фракция ¹	Чувствителност ²	Положителна предиктивна стойност (PPV) ²
Базови субституции	> 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%)
Инсерции/Делеции (Индели) (1-40bp)	> 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%)
Пренареждания ³	> 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%)
Промяна в броя на копията (CNA) ⁴	≥ 20%	95,3% (CI 82,9% - 99,2%)	97,6% (CI 85,9% - 99,9%)
	< 20%	Варира в зависимост от амплитудата на CNA и фракцията на циркулиращата туморна ДНК	
Микросателитна нестабилност (MSI) ⁵	> 2,0%	92,0% (CI 72,5% - 98,6%)	100% (CI 82,2% - 100%)
Възпроизводимост (средна съпоставимост между репликатите)		97,7% между-партидна точност 95,9% между-партидна точност	
Вид на пробата		Цялостна периферна кръв (вижте Инструкции за пробата за повече подробности)	
Време за изпълнение ⁶		< 2 седмици	

1. Броят на копията е изчислен с използването на туморната фракция. 2. 95% Конфиденциален интервал. 3. Генни сливания само в изследваните интрони. Чувствителността за генни сливания извън таргетните интрони или в силно повтарящите се интронни последователности е понижена. 4. Брой копия ≥ 8. 5. Докладва се когато MSI е определена като висока. 6. Въз основа на обичайния период за провеждане на изследването от получаване на пробата.





Докладване

- Резултатите от теста се предоставят в интерпретивен доклад, изготвен от специалисти в областта на биомедицинската информатиката и одобрен от сертифицирани и лицензирани патолози.
- В него са включени: геномни резултати, клинично значими таргетни терапии, имунотерапии и клинични изпитвания.
- Докладваните алтерации могат да определят наличието или липсата на отговор към дадена терапия (одобрена или в клинични изпитвания), или могат да бъдат водещи в онкогенеза на базата на наличните научни знания.
- Докладът включват статуса на микросателитната нестабилност (MSI)*, биомаркер, който може да помогне за прогнозирането на отговора към чекпойнт инхибитори.
- Резултатите от теста са налични чрез онлайн портал на www.foundationmedicine.com[†] или по е-мейл

Допълнителни характеристики

Мутантна алелна честота (MAF)

Посочената MAF определя честота на мутантния алел, открит в пробата. Тя се докладва за базови субституции, инсерции и делеции (индели).

Визуализация на MAF

Докладът включва графично представяне на MAF. Ако се поръчани повече от един тестове с FoundationOne®Liquid в курса на лечението на пациента, графиката ще покаже промените в MAF, които ще позволят на лекуващите лекари по-добре да разберат еволюцията на заболяването на пациента и да дадат информация за следващите стъпки в грижата за пациента.

Актуален списък на гените[‡]

Цяла кодираща секвенция (базови субституции, индели, промени в броя на копията).

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

Избрани екзони[§]

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

Избрани пренареждания[§]

<i>ALK</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>
------------	-------------	--------------	--------------	---------------	------------	-------------

За да научите повече за аналитичното валидиране на базата на предишната версия на теста, наречена FoundationACT (62 гена), вижте нашата публикация в *Journal of Molecular Diagnostics*:^{||} „Аналитично валидиране на клиничен анализ с метод - секвениране от следващо поколение с хибридно улавяне, за геномно профилиране на циркулираща туморна ДНК” (*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”).

Библиография

* докладва се когато MSI е определена като висока

[†] Посетете foundationmedicine.com за да създадете online профил.

[‡] Към август 2018г. Моля посетете foundationmedicine.com за актуална информация за списъка с изследвани гени.

[§] Подробен списък е наличен при поискване.

^{||} 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;published online ahead of print.

