

## معلومات فنية، ونظرة عامة على الفحص

### خلفية سريرية

صُنِفَ مرض السرطان منذ فترة طويلة، وتم علاجه بناءً على الموقع التشريحي للعضو المُصاب بالمرض؛ على سبيل المثال: الرئة، والثدي، والقولون، والجلد، إلخ. ويركز أخصائيو الأورام، وأخصائيو الأمراض على نحو متزايد على التغيرات الجينية التي تحدث في الجينات وتؤدي للإصابة بمرض السرطان.

فكلما زاد فهمنا للتغيرات الكامنة في الحمض النووي، زادت احتمالية علاج السرطان باستخدام العلاجات المستهدفة التي تهاجم على وجه التحديد تلك التغيرات الحادثة في ورم المريض، وقلت احتمالية وجود مواد سامة في العلاج، وزادت فاعليته مقارنةً بأنواع علاج الخلايا التقليدية.

معلومات تقنية	البدائل القاعدية	الإدراج أو الحذف (INDEL)	عدد نسخ التعديلات (التغيرات)	إعادة الترتيب
الحساسية	>99%	>97%	>95%	$\geq 90\%^2$
النوعية (القيمة التنبؤية الإيجابية)	>99%	>99%	>99%	>99%
العمق النموذجي المتوسط للتغطية	500 <sup>1</sup>			
متطلبات العينات	≤40 ميكرون أنسجة، 20% منها على الأقل من أصل خبيث، ومن 8 إلى 10 شرائح غير مصبغة أو في قاعدة من FFPE. ويُعدُّ بأخذ خزعة الإبرة.			

\* وفقًا لما تم قياسه من تاريخ استلام مختبر فاونديشن ميديسن للعينة التي المستوفية للمتطلبات

### متغيرات ذات أهمية/دلالة غير مؤكدة (VUS)

عادةً ما يتم الكشف عن وجود تغيير في أحد الجينات المُدرَج لدى FoundationOne®، لكن هذا التغيير المحدد لم يتم تحديده سِماتِه بشكل كافٍ حتى الآن في الإصدارات العلمية. ونحن ندرج هذه المتغيرات في التقرير لاتخاذ إجراء بشأنها في المستقبل، في حالة ظهور أدلة سريرية.

### الحالات المُبهمة/غير القابلة للتحديد

يحدث التشخيص المُبهم في حالة وجود بعض الأدلة، ولكن غير قاطعة، على تضخم الجين أو فقدان مُتماثل الجينات.

### الحالات غير القابلة للمقارنة

يحدث التشخيص غير القابل للمقارنة عندما تُحدِّد المنهجية التحليلية التابعة لـ FoundationOne® وجود تغيير في أقل من 10% من الحمض النووي المتوقع للورم.

### تُدرج FoundationOne® الجينات الشائعة التي خضعت للاختبار في جميع الأورام الصلبة

إن FoundationOne® عبارة عن تقنية للتوصيف الجيني الشامل بالمعلومات، إذ يتمكن من الكشف عن جميع فئات التغيرات الجينية المستوجبة لاتخاذ إجراء، بما في ذلك تلك التغيرات الموجودة في الجينات المُسبِّبة للسرطان، والتي نادرًا ما تخضع للاختبار في الأورام الصلبة، أو لا تخضع للاختبار نهائيًا. ويكشف تقرير FoundationOne® في كثير من الأحيان عن التغيرات التي قد تؤدي إلى إتاحة خيارات علاج إضافية أمام الأطباء ومرضاهم؛ لوضعها في الاعتبار.

\*الفاعلية التحليلية لـ FoundationOne® مبنية على نسخة سابقة من الاختبار (236 جينًا، و19 إعادة ترتيب) نُشرت في مجلة ناشر بيوتكنولوجي؛ حيث حددت مواصفات الأداء المطلوبة لتقديم مستوى عالٍ من الدقة التي يتم الحصول عليها روتينيًا لجميع فئات التغير الجيني من FoundationOne®. وقد لُتِ هذه النسخة المُحدثة معايير الأداء المطلوبة، من خلال إظهار توافق عالٍ مع السجل الجيني لأربع وتسعين عينة سريرية، سُجِّلت سابقًا في النسخة التي تم التحقق منها، والخاصة بـ FoundationOne®.

1 G. Frampton, et al., "Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing". Nat Biotechnol. 2013 Oct 20.

2 Based on analysis of coverage and re-arrangement structure in the COSMIC database for solid tumour fusion genes where alteration prevalence could be established, complemented by detection of exemplar rearrangements in cell line titration experiments.

3 Based on ALK re-arrangement concordance analysis vs. a standard clinical FISH assay.

4 Current as of August 18th, 2014. Please visit [www.foundationmedicine.com/genelist](http://www.foundationmedicine.com/genelist) for the most current gene list.

### الأساليب

إن FoundationOne® عبارة عن تقنية/نهج للتوصيف الجيني الشامل، يُطبَّق الجيل الجديد من تقنيات التسلسل الجيني بطريقة فريدة؛ بهدف تحديد الفئات الأربعة للتعديلات الجينية تحديدًا دقيقًا، عبر جميع الجينات المعروفة بأنها من المُسبِّبات الرئيسية للأورام الصلبة. ويُرتَّب الاختبار الرمز الجيني بالتسلسل لـ 315 جينًا مرتبطًا بالسرطان على نحو متزامن، بالإضافة إلى الإنترونات من 28 جينًا، خضعت عادةً لإعادة الترتيب أو التعديل في الإصابة بالسرطان، إلى عمق نموذجي متوسط للتغطية يزيد عن X500. وتُمثل كل قراءة جزءًا فريدًا من الحمض النووي بهدف الوصول لكشف شديد الحساسية والتحديد للتغيرات الجينية التي تحدث في ترددات منخفضة، نتيجة الأورام غير المتجانسة، وانخفاض نقاء الورم، وعينات الأنسجة الصغيرة. تعمل FoundationOne® على الكشف عن جميع فئات التغيرات الجينية، بما في ذلك البدائل القاعدية، وحالات الإدراج أو الحذف (Indels)، ونسخة رقم التعديلات/التغيرات، وإعادة الترتيب باستخدام عينة صغيرة نمطية من FFPE (تشمل خزعة الإبرة البسيطة، أو خزعة الإبرة الدقيقة).

### التقارير

إذا وجد تغيير/تعديل جوهري وخرج في أي من الجينات ضمن قائمة الجينات الحالية، فإن التقرير سوف يوضح الجين والتعديل الذي طرأ عليه، وسوف يقدم تفسيرًا متعلقًا بإصابة المريض بالسرطان. لقد اكتشف إن الجين/الجينات المُتضمنة في الصفحة الأولى من التقرير تعرضت لتعديل سريري واحد أو أكثر ذو صلة. أما جميع الجينات الأخرى، فلم تشهد أي تعديلات سريرية. وفي بعض الحالات، تُعرَض الجينات السلبية ذات الصلة في مقدمة التقرير، وهي تلك الجينات التي لم تشهد تغييرًا، ولكنها ترتبط ارتباطًا وثيقًا بنوع الورم المحدد (على سبيل المثال: جين KRAS في سرطان القولون، وEGFR في سرطان الرئة). وتوجد القائمة الكاملة للجينات التي خضعت للاختبار في جدول "قائمة الجينات الحالية" في الصفحة رقم 2، وفي الملحق الخاص بكل تقرير تابع لـ FoundationOne®، وأيضًا على الموقع الإلكتروني

## قائمة الجينات الحالية

تحدد FoundationOne® جميع فئات التعديلات/المتغيرات في كلٍّ من الجينات المُدرّجة أدناه.

ونظرًا لأن الاختبار عبارة عن اختبار شامل للسرطان-الكشف عن التشابه والاختلاف في التغيرات الجينية-فقد عملت تقنية FoundationOne® على فحص الكود الجيني لـ 315 جينًا متعلقًا بالسرطان، بالإضافة إلى الإنترونات من 28 جينًا، التي غالبًا ما خضعت لإعادة الترتيب أو التعديل مع الإصابة بالسرطان. ومن المعروف أن هذه الجينات شهدت تغييرًا تلقائيًا مع أنواع السرطان الصلبة، وذلك وفقًا للإصدارات العلمية والسريية الحديثة.

### قائمة الجينات الحالية

STAT4	RBM10	PDCD1LG2	MITF	JAK2	GATA3	FANCC	CHEK1	BRAF	ABL1
STK11	RET	PDGFRA	MLH1	JAK3	GATA4	FANCD2	CHEK2	BRCA1	ABL2
SUFU	RICTOR	PDGFRB	MPL	JUN	GATA6	FANCE	CIC	BRCA2	ACVR1B
SYK	RNF43	PDK1	MRE11A	KAT6A (MYST3)	GID4 (C17orf39)	FANCF	CREBBP	BRD4	AKT1
TAF1	ROS1	PIK3C2B	MSH2	KDM5A	GLI1	FANCG	CRKL	BRIP1	AKT2
TBX3	RPTOR	PIK3CA	MSH6	KDM5C	GNA11	FANCL	CRLF2	BTG1	AKT3
TERC	RUNX1	PIK3CB	MTOR	KDM6A	GNA13	FAS	CSF1R	BTK	ALK
TERT (promoter only)	RUNX1T1	PIK3CG	MUTYH	KDR	GNAQ	FAT1	CTCF	C11orf30 (EMSY)	AMER1 (FAM123B)
TET2	SDHA	PIK3R1	MYC	KEAP1	GNAS	FBXW7	CTNNA1	CARD11	APC
TGFB2	SDHB	PIK3R2	MYCL (MYCL1)	KEL	GPR124	FGF10	CTNNB1	CBFB	AR
TNFAIP3	SDHC	PLCG2	MYCN	KIT	GRIN2A	FGF14	CUL3	CBL	ARAF
TNFRSF14	SDHD	PMS2	MYD88	KLHL6	GRM3	FGF19	CYLD	CCND1	ARFRP1
TOP1	SETD2	POLD1	NF1	KMT2A (MLL)	GSK3B	FGF23	DAXX	CCND2	ARID1A
TOP2A	SF3B1	POLE	NF2	KMT2C (MLL3)	H3F3A	FGF3	DDR2	CCND3	ARID1B
TP53	SLIT2	PPP2R1A	NFE2L2	KMT2D (MLL2)	HGF	FGF4	DICER1	CCNE1	ARID2
TSC1	SMAD2	PRDM1	NFKBIA	KRAS	HNF1A	FGF6	DNMT3A	CD274	ASXL1
TSC2	SMAD3	PREX2	NKX2-1	LMO1	HRAS	FGFR1	DOT1L	CD79A	ATM
TSHR	SMAD4	PRKAR1A	NOTCH1	LRP1B	HSD3B1	FGFR2	EGFR	CD79B	ATR
U2AF1	SMARCA4	PRKCI	NOTCH2	LYN	HSP90AA1	FGFR3	EP300	CDC73	ATRX
VEGFA	SMARCB1	PRKDC	NOTCH3	LZTR1	IDH1	FGFR4	EPHA3	CDH1	AURKA
VHL	SMO	PRSS8	NPM1	MAGI2	IDH2	FH	EPHA5	CDK12	AURKB
WISP3	SNCAIP	PTCH1	NRAS	MAP2K1	IGF1R	FLCN	EPHA7	CDK4	AXIN1
WT1	SOCS1	PTEN	NSD1	MAP2K2	IGF2	FLT1	EPHB1	CDK6	AXL
XPO1	SOX10	PTPN11	NTRK1	MAP2K4	IKBKE	FLT3	ERBB2	CDK8	BAP1
ZBTB2	SOX2	QKI	NTRK2	MAP3K1	IKZF1	FLT4	ERBB3	CDKN1A	BARD1
ZNF217	SOX9	RAC1	NTRK3	MCL1	IL7R	FOXL2	ERBB4	CDKN1B	BCL2
ZNF703	SPEN	RAD50	NUP93	MDM2	INHBA	FOXP1	ERG	CDKN2A	BCL2L1
	SPOP	RAD51	PAK3	MDM4	INPP4B	FRS2	ERRF1	CDKN2B	BCL2L2
	SPTA1	RAF1	PALB2	MED12	IRF2	FUBP1	ESR1	CDKN2C	BCL6
	SRC	RANBP2	PARK2	MEF2B	IRF4	GABRA6	EZH2	CEBPA	BCOR
	STAG2	RARA	PAX5	MEN1	IRS2	GATA1	FAM46C	CHD2	BCORL1
	STAT3	RB1	PBRM1	MET	JAK1	GATA2	FANCA	CHD4	BLM

### إعادة ترتيب الحمض النووي المختار

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

كل من FoundationOne - © Foundation Medicine - 2016Foundation Medicine, Inc

روش سنغافورة بي تي إي المحدودة - سنغافورة رقم 11-03/ سنغافورة 138623

الهاتف: +65 6880 5399 / بريد إلكتروني: [APAC.foundation@roche.com](mailto:APAC.foundation@roche.com)

04-16-FMI-004