

TruSight™ Oncology 500 HRD

Untersuchung von Krebsgenomen
mit einer umfassenden Lösung,
die CGP und HRD ermöglicht

- Bewertung der genomischen Instabilität mit einem proprietären Algorithmus von Myriad Genetics
- Untersuchung von Biomarkern in über 500 Genen, einschließlich kausaler HRR-Varianten (Homologous Recombination Repair, homologe Rekombinationsreparatur) und genomischer Signaturen wie HRD (Homologous Recombination Deficiency, Defizienz der homologen Rekombinationsreparatur), TMB (Tumor Mutational Burden, Tumormutationslast) und MSI (Mikrosatelliteninstabilität)
- Steigerung der Effizienz durch den Einsatz einer hochpräzisen kombinierten Lösung für CGP (Comprehensive Genomic Profiling, umfassendes genomisches Profiling) und den Nachweis der HRD in der eigenen Einrichtung

Analyse auf Basis von

Myriad
genetics

illumina®

Einleitung

Im Zuge der fortschreitenden Erforschung der Krebs zugrundeliegenden genetischen Prozesse werden allgemeine molekulare Signaturen identifiziert, die bei allen Krebsarten auftreten. Die HRD ist eine dieser Signaturen, die in der Tumorbilogie im Zusammenhang mit Eierstock-, Brust-, Bauchspeicheldrüsen- und Prostatakrebs zunehmend an Bedeutung gewinnt.¹ Allerdings ist die Ermittlung der HRD bei diesen Tumorarten womöglich nur ein Teil der Lösung. Weitere bekannte und unbekannte genetische Faktoren können das Tumorwachstum fördern. Beispielsweise sind bei Eierstockkrebs Mutationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2* in nur ca. 20 % der niedrig differenzierten serösen Ovarialkarzinome (HGSOC, High-Grade Serous Ovarian Cancer) ursächlich ([Abbildung 1](#)).² Auch andere genetische Mutationen können vorhanden sein, darunter Genvarianten und molekulare Signaturen wie TMB und MSI. Die Bestimmung weiterer möglicher Faktoren, die zum Tumorwachstum beitragen, kann den Forschern bereits im Vorfeld wertvolle Informationen liefern.

Nur mit zusätzlichen Informationen ergibt sich ein umfassendes Bild der Tumorgenetik. Hierbei können iterative Einzelgentests oder kleine Multigen-Panels zum Einsatz kommen. Diese Verfahren liefern jedoch weniger Informationen pro Assay und erfordern zusätzliche Proben und Zeit. Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung der genetischen Grundlagen eines Tumors ist das CGP. Beim CGP handelt es sich um ein auf Sequenzierung der nächsten Generation (NGS, Next-Generation Sequencing) basierendes Verfahren, das in einem einzigen Test und mit einer einzigen Probe die gleichzeitige Auswertung von Hunderten von Biomarkern ermöglicht, was die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung relevanter Veränderungen maximiert.

TruSight Oncology 500 HRD ist ein NGS-basierter Forschungs-Assay, der anhand der Leistung der bewährten NGS-Technologie von Illumina und des GIS-Algorithmus (Genomic Instability Score, Score für genomische Instabilität) von Myriad Genetics ermöglicht, das CGP und die HRD-Bestimmung gleichzeitig durchzuführen. Der TruSight Oncology 500 HRD-Assay in der eigenen Einrichtung liefert Laboren anhand einer einzigen Probe und in einem einzigen Workflow ([Tabelle 1](#), [Tabelle 2](#)) genaue, sensitive Informationen zu über 500 Genen und genomischen Signaturen, die dazu beitragen, die genetische Struktur von Tumoren zu entschlüsseln.

Über die HRD

Bei der HRD handelt es sich um eine komplexe genomische Signatur, die sich aus der Unfähigkeit einer Zelle zur Reparatur durch HRR bei DNA-Doppelstrangbrüchen ergibt.

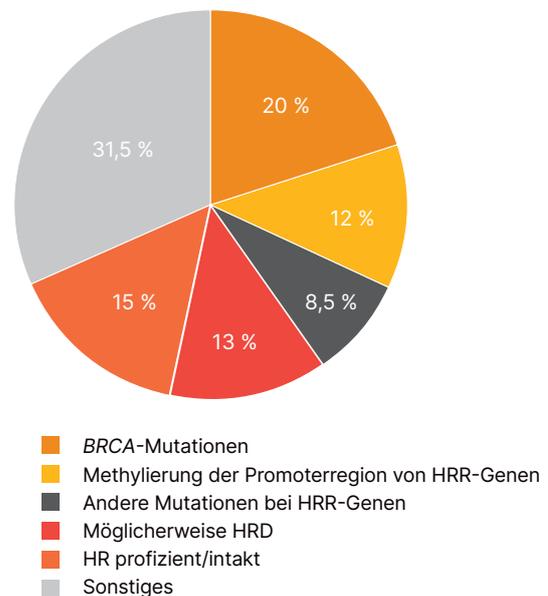


Abbildung 1: Tumoren können neben *BRCA*-Mutationen und genomischer Instabilität noch weitere Veränderungen aufweisen: Während sich bei 50 % der HGSOC-Proben ein positiver HRD-Status nachweisen lässt, gibt es eine bedeutende Anzahl an Tumoren, deren Ursachen über Faktoren wie *BRCA*-Mutationen und genomische Narben hinausreichen.²

Die Fähigkeit, DNA-Schäden zu reparieren, ist für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität und der Zellfunktionen unerlässlich und bildet die Voraussetzung für die Integrität der Chromosomen sowie die Lebensfähigkeit der Zellen. Am HRR-Mechanismus sind mehrere Gene beteiligt. *BRCA1* und *BRCA2* kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu ([Tabelle 3](#)).²⁻⁶ Ist die HRR gestört, werden Doppelstrangbrüche entweder nicht oder über den fehleranfälligen NHEJ-Mechanismus (Nonhomologous End Joining, nichthomologe Endverknüpfung) repariert. Aus den hieraus resultierenden Narben folgt u. U. eine genomische Instabilität, die die Entstehung von Tumoren begünstigt.⁷

Genomische Narben und GIS

Genomische Narben sind Anomalien, die strukturelle Veränderungen an den Chromosomen zur Folge haben. Die wichtigsten genomischen Narben sind LOH (Loss of Heterozygosity, Verlust der Heterozygotie)⁸, TAI (Telomeric Allelic Imbalance, allelische Imbalance der Telomere)⁹ und LST (Large-Scale State Transitions, umfassende Zustandsänderungen)¹⁰ ([Tabelle 4](#)). Aus der gemeinsamen Auswertung der drei genomischen Narben ergibt sich ein GIS, der als Indikator für den HRD-Status verwendet werden kann.

Tabelle 1: TruSight Oncology 500 HRD: CGP- und HRD-Inhalt

Merkmal	Beschreibung
Ermöglicht CGP	
Genanzahl	DNA: 523, RNA: 55
Panelgröße	1,94 Mb DNA, 358 kb RNA
Erfassung in Leitlinien	Wichtige Leitlinien für mehrere Arten solider Tumoren
Erfassung in klinischen Studien	> 1.000
Immunonkologie-Biomarker	TMB, MSI
Pan-Cancer-Biomarker	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>
Analysesoftware	DRAGEN TruSight Oncology 500 v2.5.2
HRD-Status	
Anz. der Sonden	ca. 25.000
Erfassung von Ethnien	EAS, EUR, AFR, AMR, SAS ^a
<i>BRCA1-/BRCA2-Coverage</i>	Kleine Varianten und Varianten mit umfangreichen Rearrangements
Untersuchte genomische Narben	LOH, TAI, LST
GIS	Numerischer Score von 100
GIS-Algorithmus	Auf Basis von Myriad Genetics
Analysesoftware	DRAGEN TruSight Oncology 500 v2.5.2
In DRAGEN TruSight Oncology 500 v2.5.2+ enthaltene Beta-Funktionen^b der GIS-Algorithmuskomponenten	
Tumorfraction	
Tumorploidie	
Absolute Kopienzahl	
LOH	
<p>a. AFR = afrikanisch; AMR = amerikanisch (gemischte Abstammung); EAS = ostasiatisch; EUR = europäisch; SAS = südasiatisch</p> <p>b. Beta-Funktionen wurden nicht von Illumina geprüft. Weitere Informationen finden Sie in den Kundenhinweisen zu Version 2.5+.</p>	

Tabelle 2: TruSight Oncology 500 HRD: Assay-Details

Merkmal	Beschreibung
Zugabebedarf	DNA: 40 ng
	RNA: 40 ng
	FFPE: Mindestempfehlung von 2 mm ³ aus FFPE-Gewebeproben
Probanddurchsatz (TruSight Oncology 500 + TruSight Oncology 500 HRD)	8 Proben pro Lauf (NextSeq 550 System oder NextSeq 550Dx Instrument (Forschungsmodus))
	16 Proben pro Lauf (NovaSeq 6000 System)
Probenkonfiguration	Mischung aus 8 DNA-Bibliotheken (oder 8 DNA- + RNA-Bibliotheken) und 1-8 HRD-Bibliotheken (unterstützt auf dem NextSeq 550 System oder dem NextSeq 550Dx System (Forschungsmodus))
Manueller Aufwand	ca. 10,5 h (manuell)
Assay-Zeit insgesamt	4-5 Tage von der Nukleinsäure zum Variantenbericht
Sequenziersystem	NextSeq 550 System, NextSeq 550Dx Instrument (Forschungsmodus) oder NovaSeq 6000 System (SP-Fließzelle)
Laufzeit der Sequenzierung	24 h (NextSeq 550 High Output Kit)
	19 h (NovaSeq 6000 SP)
Sequenzierungslauf	2 × 101 Zyklen
Nachweisgrenze	HRD GIS: 32 % Tumorgehalt ^a
	CGP Kleine Varianten: 5 % VAF Fusionen: 5 Kopien je ng RNA CNVs: 2,2-facher Fold-Change für Amplifikationen; 0,5-facher Fold-Change für Deletionen <i>Umfangreiche BRCA-Rearrangements</i> (≥ 3 Exons): 43 % VAF ^a <i>Umfangreiche BRCA-Rearrangements</i> (< 3 Exons): 50 % VAF ^a
Analytische Sensitivität	TruSight Oncology 500: > 96 % (für alle Variantentypen bei 5 % VAF)
Analytische Spezifität	GIS: 100 % ^b TruSight Oncology 500: 99,9998 % (für SNV-Bestimmung)
<p>a. Ergebnisse einer internen Studie zur Nachweisgrenze anhand von FFPE-Eierstockproben (Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, formalinfixiert, in Paraffin eingebettet)</p> <p>b. Ergebnisse einer internen Studie zur Leerwertgrenze anhand von Eierstock-Normalproben</p>	

Bestimmung des HRD-Status

Der HRD-Status lässt sich durch Ermittlung des Vorhandenseins kausaler Gene (*BRCA*- und andere HRR-Gene) und/oder der Folgen von genomischen Narben bestimmen. Derzeit gibt es mehrere Assays zur Messung des HRD-Status mit jeweils unterschiedlichen Kriterien.¹¹ Einige Assays bestimmen die genomische Instabilität ausschließlich anhand von %LOH. Die Hinweise darauf, dass die Auswertung aller drei genomischen Narben (LOH, TAI, LST) die Identifizierung HRD-positiver Proben maximieren kann, verdichten sich¹²⁻¹⁴ Im Gegensatz zu anderen im Handel erhältlichen Assays ermöglicht die TruSight Oncology 500 HRD-Lösung das CGP und die Auswertung aller drei genomischen Narben in der eigenen Einrichtung.* Hieraus ergibt sich die hochgradig sensitive, zuverlässige Bestimmung des HRD-Status und anderer krebsassoziiierter genomischer Varianten, die in einer Probe vorhanden sein können.

Tabelle 3: Am HRR-Mechanismus beteiligte Gene^{2, 6}

<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	<i>RAD50</i>
<i>ATR</i>	<i>FANCA</i>	<i>RAD51</i>
<i>BARD1</i>	<i>FANCC</i>	<i>RAD51B</i>
<i>BRCA1</i>	<i>FANCI</i>	<i>RAD51C</i>
<i>BRCA2</i>	<i>FANCL</i>	<i>RAD51D</i>
<i>BRIP1</i>	<i>NBN</i>	<i>RAD54L</i>
<i>CDK12</i>	<i>PALB2</i>	<i>TP53</i>
<i>CHEK1</i>	<i>PTEN</i>	

Tabelle 4: Die drei in einem GIS enthaltenen genomischen Narben

Genomische Narbe	Beschreibung	
LOH	Eines der beiden Allele für ein Gen geht verloren, wodurch eine homozygote Zelle entsteht. Ist das verbleibende Allel defekt, kann hieraus malignes Zellwachstum folgen.	
TAI	Nichtübereinstimmung des Verhältnisses der Allele am Ende der Chromosomen (Telomere) eines Paares. Das heißt, ein Chromosom weist eine größere Anzahl von Allelen auf als das andere.	
LST	Bruchstellen zwischen Chromosomenbereichen, die Diskrepanzen innerhalb des Chromosomenpaares zur Folge haben.	

* Die genomischen Narben in TruSight Oncology 500 HRD werden mit einem proprietären Algorithmus von Myriad Genetics untersucht.

Umfassende Inhalte

Der Inhalt von TruSight Oncology 500 wurde unter Einbeziehung anerkannter Experten im Bereich Onkologie entwickelt und umfasst aktuelle sowie neue Biomarker mit umfassender Coverage von Genen, die in wichtigen Richtlinien und klinischen Studien für zahlreiche Tumorarten enthalten sind. Das Panelsondendesign erfasst sowohl bekannte als auch neue Genfusionen und umfasst 523 Gene zur Bestimmung von Varianten, die wahrscheinlich zur Tumorgenese beitragen. Die Biomarker enthalten Einzelnukleotidvarianten (SNVs, Single-Nucleotide Variants), Insertionen/Deletionen (Indels), Kopienzahlvarianten (CNVs, Copy-Number Variants), Genfusionen, umfangreiche Rearrangements in BRCA-Genen und komplexe genomische Immunonkologie-Signaturen wie Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und Tumormutationslast (TMB).

TruSight Oncology 500 HRD enthält zudem ca. 25.000 genomweite Sonden, die speziell für die Untersuchung genomischer Narben in einem breiten Spektrum von Ethnien entwickelt wurden. Die Anzahl der für die Bestimmung des GIS erforderlichen SNPs wurde mithilfe einer *In-silico*-Simulation ermittelt. Die SNPs wurden anhand von Daten aus dem 1000 Genomes Project ausgewählt.

 Eine Genliste finden Sie unter illumina.com/tso500.

Optimierter Workflow

Der umfassende, optimierte Workflow von der Probenzugabe bis zum endgültigen Bericht vereinfacht den Einsatz von CGP mit HRD-Bestimmung in der eigenen Einrichtung (**Abbildung 2**). Der HRD-Assay ist so optimiert, dass er mit dem TruSight Oncology 500-Standard-Assay durchgeführt werden kann, und bietet damit maximale Effizienz. Zusätzliche Zeit ist nicht erforderlich. Gebrauchsfertige Bibliotheksvorbereitungskits, unkomplizierte Methoden und genaue, schnelle Pipelines für das Varianten-Calling sorgen dafür, dass der Workflow in nur vier Tagen abgeschlossen werden kann.

DNA oder RNA und DNA als Ausgangsmaterial

Der TruSight Oncology 500 HRD-Assay kann mit aus der gleichen Probe extrahierter DNA oder DNA und RNA als Zugabematerial verwendet werden. Beachten Sie, dass der GIS anhand der DNA-Probe bestimmt wird. Bei der Verwendung von DNA beginnt die Probenvorbereitung mit dem Schneiden genomischer DNA (gDNA). Bei der Verwendung von DNA und RNA besteht der erste Schritt in der reversen Transkription der RNA-Probe in cDNA. Sequenzierungsfertige Bibliotheken werden gleichzeitig anhand von geschnittener gDNA und cDNA generiert.



Abbildung 2: Optimierter TruSight Oncology HRD-Workflow: TruSight Oncology 500 HRD lässt sich in aktuelle Labor-Workflows integrieren. Die Verarbeitung von Nukleinsäuren bis zu den Varianten-Calls nimmt vier Tage in Anspruch.

a. Nicht in allen Ländern verfügbar. Illumina Connected Insights ermöglicht benutzerdefinierte Tertiäranalysen anhand von API-Abfragen an Datenquellen von Drittanbietern.

Hinzufügen von Tags für analytische Spezifität

Während der Bibliotheksvorbereitung werden den gDNA-Fragmenten eindeutige molekulare Identifikatoren (UMIs, Unique Molecular Identifiers)¹⁵ hinzugefügt. Diese UMIs ermöglichen die Erkennung von Varianten bei niedriger Variantenallelfrequenz (VAF) und verhindern zugleich Fehler, sodass hohe analytische Spezifität gewährleistet werden kann.

Zielgerichtete Verarbeitung durch Anreicherung von Bibliotheken

Die Bibliotheksvorbereitung basiert auf bewährter Hybriderfassungsschemie, um ausgewählte Ziele von DNA- und RNA-basierten Bibliotheken zu reinigen. Die DNA-Anreicherung mit den HRD-Sonden erfolgt auf der gleichen Platte zur gleichen Zeit wie die TruSight Oncology 500-Anreicherung. Biotinylierte Sonden hybridisieren an Regionen von Interesse, die magnetisch mit Streptavidin-beschichteten Beads erfasst und dann eluiert werden, um den Bibliothekspool anzureichern. Das Hybriderfassungsverfahren ist hochgradig sensitiv und kann Genfusionen mit bekannten und neuen Partnern genau charakterisieren. TruSight Oncology 500-Bibliotheken und HRD-Bibliotheken werden vor der Sequenzierung gepoolt.

Sequenzieren von Proben

Gepoolte TruSight Oncology 500- und HRD-Bibliotheken werden mit dem NextSeq™ 550 System, dem NextSeq 550Dx System[†] oder dem NovaSeq™ 6000 System sequenziert. Geräte der NextSeq System-Produktreihe können acht Proben pro Lauf verarbeiten, das NovaSeq System verarbeitet 16 Proben pro Lauf auf einer SP-Fließzelle.[‡] Da die TruSight Oncology 500- und HRD-Bibliotheken vor der Sequenzierung gepoolt werden, bleibt der Probendurchsatz gleich. Alle Probenindizes zeichnen sich durch eine konsistente Leistung aus und liefern so Sequenzierungsmetriken über den Qualitätssicherungserwartungen.

Dank der flexiblen Batching-Konfigurationen auf dem NextSeq 550 System und dem NextSeq 550Dx System lassen sich acht TruSight Oncology 500-Bibliotheken (DNA oder DNA+RNA) mit 1–8 HRD-Bibliotheken mischen. Dieses Merkmal ermöglicht Forschern, aktuelle Ressourcen optimal zu nutzen und die mit dem Warten auf bestimmte Probentypen verbundenen Verzögerungen zu minimieren.

† Nur im Forschungsmodus.

‡ Das Erreichen von 16 Proben pro Lauf mit dem DNA/RNA-Kit erfordert die Verwendung des NovaSeq 6000 Xp-Workflows.

§ Vorherige Generation der TruSight Oncology 500-Software (nicht DRAGEN-basierte Software).

Schnelle, präzise Analyse

Das Varianten-Calling für TruSight Oncology 500 HRD erfolgt über die DRAGEN™ TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software mit beschleunigten und vollständig integrierten Bioinformatikalgorithm, die eine optimale Assay-Leistung sicherstellen. Zusätzlich zur geringeren Analysedauer enthält die Version v2 eine hochentwickelte HRD-Pipeline, die mit einem proprietären GIS-Algorithmus von Myriad Genetics genaue Ergebnisse gewährleistet und einen umfassenden GIS liefert. Die DRAGEN TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software eignet sich auch für das Calling von BRCA-LR-Varianten (Large Rearrangement, umfassendes Rearrangement).

Die DRAGEN-Analyse kann auf einem lokalen DRAGEN-Server oder mit Illumina Connected Analytics (ICA) in der Cloud durchgeführt werden. Beide Versionen nutzen fortschrittliche, proprietäre Algorithmen, die Fehler und Artefakte entfernen.

Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, Mutationen in über 500 Genen bei einer Variantenallelfrequenz (VAF) für kleine Varianten von 5 % mit einer analytischen Sensitivität von > 96 % und einer analytischen Spezifität von > 99,9998 % zu bestimmen (Tabelle 2 und Tabelle 5). Eine Spezifität auf diesem Niveau ist besonders dann von Vorteil, wenn es wichtig ist, zu bestimmen, wie viele Mutationen pro Mb vorliegen, beispielsweise bei der TMB-Evaluierung mit dem Tumor-Only-Workflow. Die Analyse von DNA-Variantendaten mit der TruSight Oncology 500 Local App[§] und der DRAGEN TruSight Oncology 500-Pipeline liefert übereinstimmende Ergebnisse. Analysen mit der DRAGEN-Pipeline sind hierbei jedoch 2- bis 4-mal so schnell wie mit der Local App, womit die endgültigen Ergebnisse früher zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Hochgenaue Erfassung kleiner BRCA-Varianten

Variante	VAF	Erfassungsrate
BRCA2:N289H	5 %	100 %
BRCA2:N991D	5 %	100 %
BRCA1:S1613G	5 %	100 %
BRCA1:K1183R	5 %	100 %
BRCA1:K820E	5 %	100 %
BRCA1:D435Y	5 %	100 %

Sechs kleine BRCA-Varianten, die ursprünglich eine VAF von 7,5 % im Referenzmaterial BRCA Somatic Multiplex I (Horizon Discovery) aufwiesen, wurden auf eine VAF von 5 % verdünnt. Die Erfassungsrate wurde mit dem TruSight Oncology 500 HRD-Assay bestimmt.

Die Varianteninterpretation und die Generierung des Abschlussberichts sind durch die Integration in Illumina Connected Insights und andere kommerzielle Anbieter wie Velsera Clinical Genomics Workspace (CGW) verfügbar. Varianten-Calling-Dateien (VCF, Variant Calling Files), die lokal oder über die Cloud mit Illumina Connected Analytics erstellt werden, können in das gewünschte Tertiäranalysetool hochgeladen werden. Aus potenziell Tausenden von Varianten lassen sich biologisch relevante Varianten filtern und in einem abschließenden, anpassbaren Bericht priorisieren. Für den HRD-Status kann der genomische Instabilitätsscore direkt angegeben werden. In einigen Fällen können Tertiäranalysetools ein zusammengesetztes HRD-positives bzw. -negatives Ergebnis ausgeben, indem *BRCA1*- und *BRCA2*-Varianten in Kombination mit einem hohen oder niedrigen GIS verarbeitet werden.

Reproduzierbare, belastbare Ergebnisse

Zur Demonstration der hohen Qualität der mit dem TruSight Oncology 500 HRD erzielten Ergebnisse hat Illumina verschiedene Vergleichsstudien mit dem aktuellen Referenzstandardtest für den HRD-Nachweis durchgeführt. Die Daten einer großen Kohorte mit Eierstockkrebsproben wurden mit den Daten der gleichen Proben verglichen, die mit TruSight Oncology 500 HRD untersucht wurden. Für alle Proben waren die Daten in hohem Maße übereinstimmend, mit einem R^2 -Wert von 0,98 für den GIS (Abbildung 3, Tabelle 6).

Zum Nachweis, dass die Ergänzung der HRD-Tests das Varianten-Calling nicht beeinträchtigt, wurden die Ergebnisse des TruSight Oncology 500 HRD-Assays mit denen von TruSight Oncology 500 verglichen. Daten aus verschiedenen Tumortypen und für verschiedene Variantentypen wiesen eine hohe Übereinstimmung auf (Abbildung 4, Tabelle 7).

Tabelle 6: Hohe Übereinstimmungsraten beim HRD-Status zwischen TruSight Oncology 500 HRD und einem Referenzstandard

	PPA, % (95 % KI)	NPA, % (95 % KI)	OPA, % (95 % KI)
Allgemeiner HRD-Status (N = 194)	95,2 (89,2–97,9)	96,8 (91,0–98,9)	96,0 (92,2–97,9)
<i>BRCA</i> -Analyse (N = 197)	92,9 (83,0–97,2)	98,6 (95,0–99,6)	96,9 (93,5–98,6)
HRD GIS (N = 204)	95,1 (89,1–97,9)	97,1 (91,9–99,0)	96,1 (92,6–98,0)

PPA (Positive Percent Agreement, positive prozentuale Übereinstimmung);
 NPA (Negative Percent Agreement, negative prozentuale Übereinstimmung);
 OPA (Overall Percent Agreement, prozentuale Gesamtübereinstimmung)

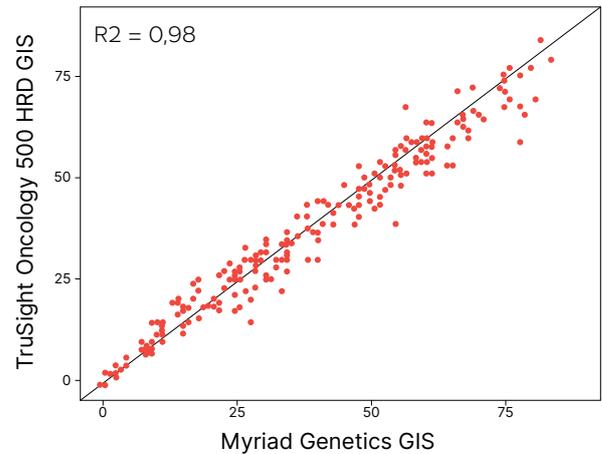


Abbildung 3: Der mit TruSight Oncology 500 HRD ermittelte GIS stimmt mit dem Myriad Genetics-GIS überein: Für TruSight Oncology 500 HRD wurden 40 ng DNA, die aus FFPE-Eierstockproben (Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, formalinfixiert, in Paraffin eingebettet) extrahiert wurde, als Assay-Zugabe verwendet. Die DNA-Bibliothek wurde für die einzelnen Proben in zwei Hybridisierungsreaktionen aufgeteilt, eine mit TruSight Oncology 500-Sonden und die andere mit HRD-Sonden. Beide Bibliotheken wurden für die Sequenzierung mit acht Proben pro Lauf auf einem NextSeq 550 System gepoolt. Die Analyse erfolgte mithilfe der DRAGEN TruSight Oncology 500 v2 Analysis Software. Die Proben wurden auch mit einem Referenz-Assay als orthogonaler Test getestet.

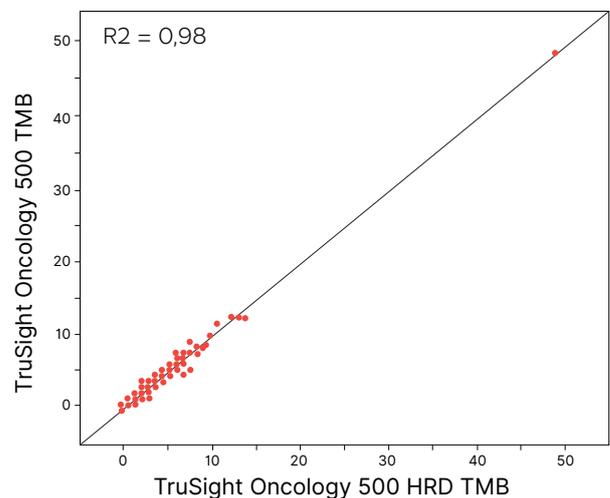


Abbildung 4: Hohe Übereinstimmung der TMB-Ergebnisse zwischen TruSight Oncology 500 und TruSight Oncology 500 HRD: Ein Satz von 125 Eierstockkrebsproben wurde mit dem TruSight Oncology 500-Assay und dem TruSight Oncology 500 HRD-Assay sequenziert.

Tabelle 7: Übereinstimmende Ergebnisse zwischen TruSight Oncology 500 und TruSight Oncology 500 HRD nach Variantentyp

Variantentyp	Übereinstimmung
Kleine Varianten	PPA = 99,43 % NPA = 99,99 % OPA = 99,99 %
CNVs	PPA = 96,79 % NPA = 99,65 % OPA = 99,40 %
MSI	OPA = 100 %

HRD-Tests in der eigenen Einrichtung

TruSight Oncology 500 HRD lässt sich problemlos in den Workflow von Laboren integrieren, die derzeit NGS verwenden. Damit können diese CGP in Kombination mit HRD-Bestimmung anbieten, ohne sich in einen völlig neuen Workflow oder eine entsprechende Technologie einarbeiten zu müssen. Durch die Durchführung von Tumor-Assays in der eigenen Einrichtung können die Labore Proben und Rohdaten behalten, was sich positiv auf die Durchlaufzeit und die Probenkoordination auswirkt. Mit der Kombination mehrerer unabhängiger Assays zu einem einzigen Assay sparen Labore Probenmaterial, Zeit und Geld und erhöhen zugleich die Chance, dass positive Biomarker erkannt werden.

Verbesserte Produktmerkmale

Illumina sichert mit herausragendem Service und Support den Erfolg von Laboren. TruSight Oncology 500-Produkte[§] sorgen mithilfe folgender Merkmale für höhere Effizienz:

- **Vorabbenachrichtigung über Änderungen:** Illumina benachrichtigt Labore sechs Monate vor wesentlichen Änderungen an Produkten des TruSight Oncology 500-Portfolios.[§]
- **Analysezertifikat:** Alle TruSight Oncology 500-Produkte[¶] erhalten von der Qualitätssicherungsabteilung von Illumina ein Analysezertifikat (CoA, Certificate of Analysis) zum Nachweis, dass das Produkt die Freigabespezifikationen und die Qualitätsvorgaben erfüllt.

¶ Für TruSight Oncology 500-Pakete auf dem NextSeq 550Dx Instrument gelten die erweiterten Merkmale nur für Bibliotheksvorbereitungskits und nicht für die grundlegenden Verbrauchsmaterialien.

- **Längere Haltbarkeit:** Die garantierte Mindesthaltbarkeit von TruSight Oncology 500-Reagenzien wurde auf sechs Monate verlängert, wodurch das Risiko eines Verfalls des Produkts verringert wird und Labore Reagenzien gemäß dem aktuellen Testaufkommen einsetzen können.

Zusammenfassung

TruSight Oncology 500 HRD bietet Laboren eine genaue Lösung für das CGP sowie die HRD-Bestimmung in der eigenen Einrichtung. Der HRD-Test liefert einen umfassenden GIS, der alle drei wichtigen genomischen Narben einbezieht. Die Leistung entspricht der des derzeitigen Referenz-Standardtests. Die HRD liefert jedoch möglicherweise nicht alle erforderlichen Informationen zum Tumor. Die Kombination aus HRD-Bestimmung und einem umfassenden Assay, der über 500 Gene erfasst, liefert maximale Informationen über relevante Biomarker und genomische Signaturen, die aus einer einzigen Probe in einem effizienten umfassenden Workflow gewonnen werden.

Weitere Informationen

[TruSight Oncology 500 HRD](#)

[Sekundäranalyse mit DRAGEN](#)

[Illumina Connected Analytics](#)

[Illumina Connected Insights](#)

Bestellinformationen

Produkt	Katalog-Nr.
TruSight Oncology 500 HRD ^a (24 samples)	20076480
TruSight Oncology 500	variiert ^b
DRAGEN TruSight Oncology 500 HRD Analysis Software, On-Premise ^a	20073738

a. In Japan nicht zum Kauf erhältlich.

b. Vollständige Liste der TruSight Oncology 500-Kits unter illumina.com/tso500.

Quellen

1. Yamamoto H, Hirasawa A. [Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors](#). *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):348. Veröffentlicht am 29. Dezember 2021. doi:10.3390/ijms23010348
2. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. [Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer](#). *Cancer Discov*. 2015;5(11):1137-1154. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0714
3. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasin M. [Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins](#). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600. Veröffentlicht am 1. April 2015. doi:10.1101/cshperspect.a016600
4. Moynahan ME, Jasin M. [Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis](#). *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(3):196-207. doi:10.1038/nrm2851
5. King MC. ["The race" to clone BRCA1](#). *Science*. 2014;343(6178):1462-1465. doi:10.1126/science.1251900
6. da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, Diz MDPE. [Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management](#). *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e450s. Veröffentlicht am 20. August 2018. doi:10.6061/clinics/2018/e450s
7. O'Connor MJ. [Targeting the DNA Damage Response in Cancer](#). *Mol Cell*. 2015;60(4):547-560. doi:10.1016/j.molcel.2015.10.040
8. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. [Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer](#). *Br J Cancer*. 2012;107(10):1776-1782. doi:10.1038/bjc.2012.451
9. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. [Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents](#) [Überarbeitung veröffentlicht in *Cancer Discov*. 2013 Aug;3(8):952]. *Cancer Discov*. 2012;2(4):366-375. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0206
10. Popova T, Manié E, Rieunier G, et al. [Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation](#). *Cancer Res*. 2012;72(21):5454-5462. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1470
11. Stewart MD, Vega DM, Arend RC, et al. [Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays](#). *The Oncologist*. 2022;27(3):1. doi:10.1093/oncolo/oyab053
12. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. [Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes](#). *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):475. Veröffentlicht am 5. Dezember 2014. doi:10.1186/s13058-014-0475-x
13. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. [Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs](#). *Biomark Res*. 2015;3(9). doi:10.1186/s40364-015-0033-4
14. Timms KM, Mills GB, Perry M, Gutin A, Lanchbury J, Brown R. [Comparison of genomic instability test scores used for predicting PARP activity in ovarian cancer](#). *J Clin Onc*. 2020;38(15):1586. Veröffentlicht am 25. Mai 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1586
15. Illumina. Technischer Hinweis zu TruSight Oncology UMI Reagents. <https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf>. Veröffentlicht 2018. Aufgerufen am 3. Dezember 2023.



+1.800.809.4566 (USA, gebührenfrei) | +1.858.202.4566 (Tel. außerhalb der USA)
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2023 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Inhaber. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00748 DEU v5.0