

Molekularpathologie

NGS - HRD Focus Panel



AmoyDx[®] HRD Focus Panel

Nachweis von Mutationen in *BRCA1/BRCA2* sowie Bestimmung des HRD-Status

► Hintergrundinformationen

Das HRR (homologous recombination repair)-System spielt eine wichtige Rolle in der Reparatur von Doppelstrang-Brüchen der DNA, die eine wesentliche Ursache der Karzinogenese darstellen. Der Funktionsverlust von HRR-Genen wie z. B. *BRCA1* und *BRCA2* und die daraus resultierende Unfähigkeit von Zellen, eine DNA-Reparatur über homologe Rekombination durchzuführen (Homologous Recombination Deficiency, HRD), führt bei Mutationsträgern zu einem höheren Risiko der Tumorentstehung [1-5].

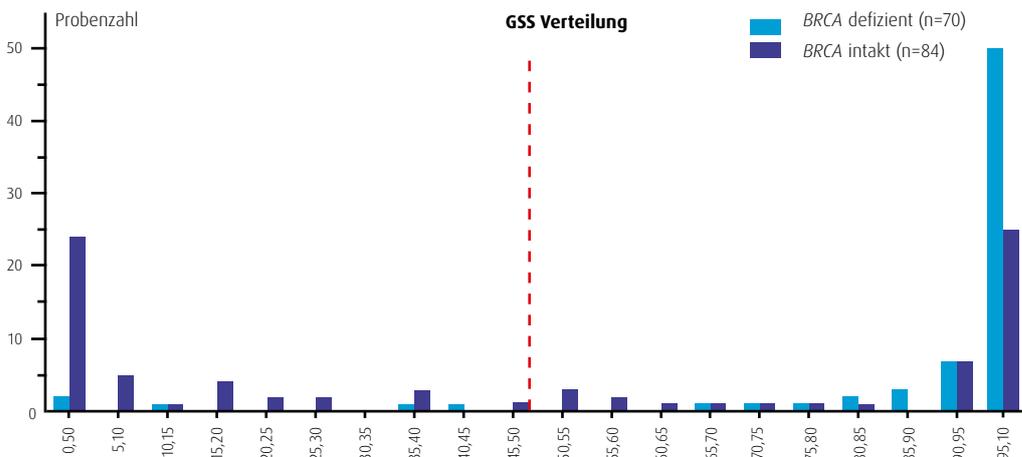
Tumor-Patienten mit HRR-Mutationen bzw. HRD können jedoch von einer Therapie mit PARP-Inhibitoren (PARPi) und Platin-basierten Chemotherapien profitieren [6-7]. Die Stratifizierung für eine PARPi-Therapie erfolgt durch die Bestimmung des HRD-Status und des *BRCA1/BRCA2*-Mutationsstatus.



► Zweckbestimmung des Kits

Das AmoyDx[®] HRD Focus Panel ist ein NGS Panel zur Erhebung des HRD-Status bei Ovarialkarzinom-PatientInnen. Hierfür wird der sogenannte Genomic Scar Score (GSS) ermittelt und zusätzlich der *BRCA*-Status bestimmt. Für *BRCA1/2* werden single nucleotide variants (SNVs) sowie Insertionen und Deletionen (InDels) in codierenden Regionen und Exon-/Intron-Übergänge sequenziert. Als Ausgangsmaterial kann isolierte DNA aus FFPE-Material verwendet werden.

Das Kit ist zur Verwendung durch ausgebildetes Fachpersonal im Laborumfeld bestimmt.



Ermittlung des GSS von 154 Ovarial- und Mammakarzinomen mit bekanntem *BRCA1/2* Mutations- oder Methylierungsstatus durch das AmoyDx[®] HRD Focus Panel. Der GSS zeigt hohe Übereinstimmung mit dem biallelischen Verlust von *BRCA* (GSS High: ≥ 50 ; GSS Low: < 50)

154 Proben		<i>BRCA1/2</i> Mutationsstatus	
		<i>BRCA</i> defizient	<i>BRCA</i> intakt
GSS (genomic scar score)	High (≥ 50)	65	42
	Low (< 50)	5	42
Gesamt		70	84
Konkordanz (GSS High/<i>BRCA</i> defizient)		92,86 % (65/70)	

Vorteile des AmoyDx[®] HRD Focus NGS Panels

- Parallele Ermittlung des *BRCA1/2*-Mutationsstatus und des HRD-Status in einer Analyse
- NGS Library-Präparation mit dem HANDLE-Verfahren innerhalb eines Tages möglich
- Lokale Datenanalyse auf dem ANDAS (AmoyDx[®] NGS Data Analysis System)

Molekularpathologie

NGS - HRD Focus Panel



► Spezifikationen des AmoyDx® HRD Focus Panels

Regulatorischer Status	CE/IVD
Anzahl erfasster Gene/Target-Regionen	Codierende Bereiche und Exon-Intron Übergänge der Gene <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> sowie 24.000 SNPs
Genomische Abdeckung	ca. 1,5 Mb
Geeignete Sequenzier-Plattformen	CE/IVD: Illumina NextSeq 550Dx®* RUO: Illumina NextSeq 500/550®, NovaSeq 6000®*
Probenmaterial	DNA aus FFPE-Gewebe
Benötigte DNA-Menge pro Probe	100 ng
Erfasste Parameter/Varianten	HRD, <i>BRCA1/2</i> : SNVs, InDels
Sensitivität	5% Allelfrequenz
Daten-Output pro Probe	4,0 Gb
Arbeitstage für die Library-Herstellung	1
Technologie	HANDLE
Daten-Analyse	Lokale Workstation mit AmoyDx® Analysesoftware (ANDAS)

* NextSeq 550Dx®, NextSeq 500®, NextSeq 550® und NovaSeq 6000® sind eingetragene Markennamen der Firma Illumina, Inc., 92122, San Diego, US

► Produktinformation

Bezeichnung	Status	Form	Menge	Bestell-Nr.
HRD Focus Panel Nachweis von Mutationen in <i>BRCA1/BRCA2</i> und Ermittlung eines Genomic Scar Scores (GSS) an DNA aus FFPE-Tumorgewebe zur Bestimmung des HRD-Status	CE/IVD	Bulk	1 Kit (20 Tests)	ADX-HDNP03

► Lokale Auswertung der Sequenzdaten und Bestimmung des Genomic Scar Scores (GSS) mit dem AmoyDx® NGS Data Analysis System (ANDAS)

Bezeichnung	Status	Menge	Bestell-Nr.
ANDAS (AmoyDx® NGS Data Analysis System) Paket aus Server (Dell OEM Ready PowerEdge Server mit Linux CentOS Betriebssystem) und vorinstallierter ANDAS Analyse-Software.	CE/IVD	1 System	ANDAS-1

► Literatur

- [1] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt A, Johnson DA, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434: 917-921, 2005
- [2] Walsh CS, Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 137: 343-350, 2015
- [3] Lord CJ, Ashworth A BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer* 16: 110-120, 2016
- [4] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks Of 'Brcaness' In Sporadic Cancers. *Nature reviews Cancer* 4:814-9, 2014
- [5] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 66: 8109-8115, 2006
- [6] Ray-Coquard I, Pautier P, et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*: 2416-2428, 2019
- [7] Moore KM, Alvarez Secord A, et al. QUADRA: a phase 2, open-label single-arm study to evaluate niraparib in patients with relapsed ovarian cancer in 4th or later line of therapy: results from the BRCAmut subset. 2018 ESMO Congress: 944