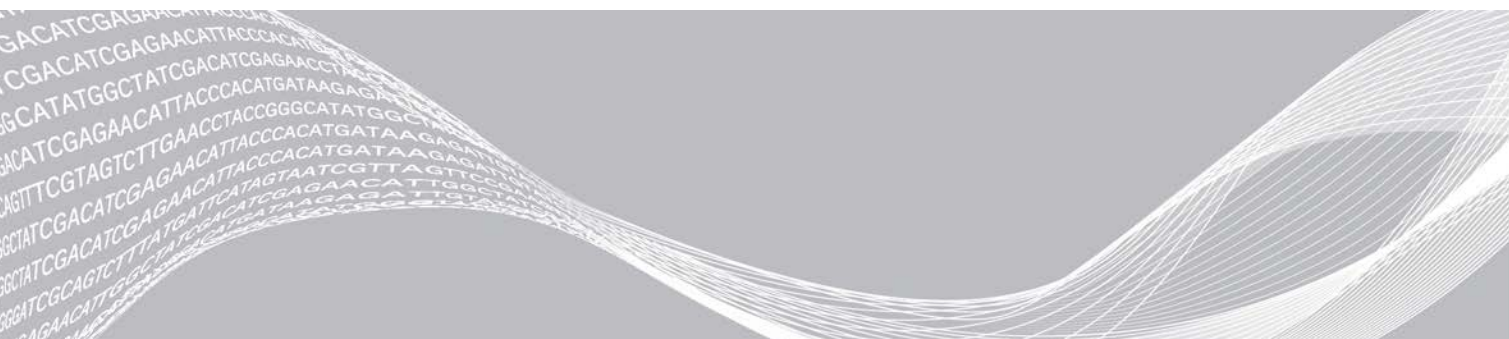


Tarkvara Local Run Manager analüüsimoodul TruSight Oncology Comprehensive (EU)

Töövoe juhend

IN VITRO DIAGNOSTILISEKS KASUTAMISEKS
AINULT EKSPORDIKS

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Ülevaade | 1 |
| Analüüsiteabe sisestamine | 1 |
| Analüüsimeetodid | 8 |
| Analüüsi väljundid | 17 |
| Analüüsitulemuste kuvamine | 39 |
| Aruande taasloomine | 41 |
| Tõrkeotsing | 43 |
| Lisa A. Kvaliteedikontrolli mõõdikute vooskeem | 44 |
| Lisa B. Kvaliteedikontrolli mõõdikud | 46 |
| Lisa C. Mooduli TruSight Oncology Comprehensive (EU) aruande viited | 50 |



| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lisa D. MNV-d, indelid ja deletsioonid EGFR-is ning RET-id, mis on tuvastatavad astmelise variandinimetajaga | 52 |
| Muudatuste ajalugu | 74 |
| Tehniline tugi | 75 |

See dokument ja selle sisu kuuluvad ettevõttele Illumina, Inc. ja selle tütarettevõtetele („Illumina“) ning on mõeldud kasutamiseks ainult ettevõtte lepingulistele klientidele seoses selles dokumendis kirjeldatud toote (toodete) kasutamisega ega ole mõeldud mitte mingiks muuks otstarbeks. Seda dokumenti ega selle sisu ei tohi mis tahes viisil kasutada ega muul eesmärgil levitada ja/või edastada, avaldada või reprodutseerida ilma Illumina eelneva kirjaliku nõusolekuta. Illumina ei anna selle dokumendiga kolmandale isikule oma patendi-, kaubamärgi-, autori-, tava- või muu sarnase õiguse alusel mitte ühtegi litsentsi.

Kvalifitseeritud ja asjakohase koolituse saanud töötajad peavad selles dokumendis kirjeldatud juhiseid järgima rangelt ja üksikasjalikult, et tagada siin kirjeldatud toote (toodete) õige ja ohutu kasutusviis. Siinse dokumendi sisu tuleb enne nimetatud toote (toodete) kasutamist täies ulatuses läbi lugeda ja endale selgeks teha.

SELLES DOKUMENDIS KIRJELDATUD JUHISTE MITTE LUGEMINE JA MITTE ÜKSIKASJALIKULT JÄRGIMINE VÕIB KAHJUSTADA TOODET (TOODEID), VIGASTADA INIMESI (SH KASUTAJAID VÕI TEISI) JA KAHJUSTADA MUUD VARA. NIMETATUD JUHUL EI KEHTI ÜKSKI TOOTELE (TOODETELE) ANTUD GARANTII.

ILLUMINA EI VASTUTA SELLES DOKUMENDIS KIRJELDATUD TOOTE (TOODETE) (SEALHULGAS TOOTE OSAD VÕI TARKVARA) VÄÄRKASUTUSE EEST.

© 2022 Illumina, Inc. Kõik õigused kaitstud.

Kõik kaubamärgid kuuluvad ettevõttele Illumina, Inc. või nende vastavatele omanikele. Teavet konkreetsete kaubamärkide kohta vaadake veebilehelt www.illumina.com/company/legal.html.

Ülevaade

ILLUMINA® tarkvara Local Run Manager analüüsimooduliga TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) analüüsitakse analüüsiga TruSight Oncology Comprehensive (TSO Comprehensive) ettevalmistatud DNA- ja RNA-teekide sekveneerimislugemeid. Analüüsi TSO Comprehensive sihtotstarve on toodud *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehes (dokument nr 200007789)*.

Analüüsimoodul TSO Comprehensive toetab ettevalmistatud DNA- ja RNA-teekide analüüsi seadistamist, sekveneerimist, analüüsi ning aruandlust. Analüüsimooduliga TSO Comprehensive luuakse patsiendiproovidele järgmine.

- ▶ Iga patsiendiproovi kohta luuakse analüüsi TSO Comprehensive aruanne, mis sisaldab kaadiagnostika, kasvaja profiili ja kvaliteedikontrolli tulemusi (saadaval nii PDF- kui ka JSON-vormingus).
- ▶ Iga patsiendiproovi kohta luuakse väikese katvuse aruanne (*.tsv), mis sisaldab ebapiisava sekveneerimissügavusega genoomipositsioonide (märgitud geenisümbolitega) loendit, mille korral ei saa välistada väikeste variantide olemasolu DNA-tees.
- ▶ Kvaliteedikontrolli mõõdikute fail (*.tsv), mis sisaldab sekveneerimiskäituse kõigi patsiendiproovide analüüsiolekuid ja kvaliteedikontrolli mõõdikuid.

Kontrollproovide puhul loob analüüsimoodul TSO Comprehensive kontrollproovi väljundi aruande (*.tsv), mis sisaldab mis tahes sekveneerimiskäituse kontrollproovide kvaliteedikontrolli tulemusi.

Analüüsimooduli TSO Comprehensive ja toetavate tarkvarakomponentide installimiseks kasutatakse tarkvarakomplekti TSO Comprehensive (EU) Software Suite. Patendinoete pakett TSO Comprehensive (EU) Claims Package on analüüsimoodulisse TSO Comprehensive installitud. Osade numbraid ja versiooninumbreid vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*

Teave selle juhendi kohta

Selles juhendis on toodud juhised sekveneerimiskäituse ja analüüsimisparameetrite seadistamiseks TSO Comprehensive analüüsimoodulile. Tarkvara kasutamiseks on vaja põhiteadmisi kehtivast Windowsi operatsioonisüsteemist ja veebibrauseripõhisest kasutajaliidesest. Teavet tarkvara Local Run Manager juhtpaneeli ja süsteemisätete kohta leiate *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.

Analüüsitaabe sisestamine

Seadme NextSeq 550Dx Instrument rakendus Local Run Manager on tarkvara, mida kasutatakse analüüsi TSO Comprehensive tegemiseks. Lisateavet vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.

Sisestage analüüsi ja proovi seadistuse teave otse TSO Comprehensive analüüsimoodulisse.

Teabebaasi installimine

Analüüsi tegemiseks tuleb TSO Comprehensive analüüsimoodulisse installida teabebaas (Knowledge Base, KB). KB-d saab allalaadida portaalist Illumina Lighthouse. Ettevõtte Illumina annab perioodiliselt välja uusi KB-sid. Seadmesse installitud KB uuendamiseks laadige alla uusim analüüsimooduliga TSO Comprehensive ühilduv KB. KB uuendamisel eemaldatakse eelnevalt installitud KB uue versiooni installimisel. KB-d ei tohi installida sekveneerimiskäituse, analüüsi või muu installimisprotsessi kestel.



ETTEVAATUST!

Andmekao ennetamiseks veenduge, et enne installimisjuhiste järgimist ei toimuks ühtegi teist protsessi.

- 1 Laadige seadme kohalikku kataloogi või võrguühendusega arvutisse meelepärane KB (zip-vormingus). Eelistatav asukoht on D-ketas.
- 2 Tehke KB kontrollsumma kinnitamine järgmiselt.
 - a Otsige Windowsist märksõna „PowerShell“. Paremkliõpsake programmil ja valige **Run as Administrator** (Käivita administraatorina).
 - b Sisestage PowerShell'i aknas `Get-FileHash <KB-faili tee>\<kbfilename.zip> -Algorithm MD5`, et luua KB jaoks MD5 kontrollsumma.
 - c Võrrelge väljastatud MD5 kontrollsummat KB kontrollsummaga Illumina Lighthouse'i portaalist. Kui kontrollsummad ei ühti, kustutage see KB-fail ja laadige portaalist uuesti alla.
- 3 Avage oma seadmes või võrguühendusega arvutis (kohtvõrk) Local Run Manageri tarkvara. Lisateavet LRM-i kasutajahalduse kohta vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.
- 4 Logige sisse LRM-i administraatori või tavakasutajana, kellel on õigus muuta mooduli sätteid.
- 5 Kasutage menüüd Tools (Tööriistad), et liikuda kuvale Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid). Kuva Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid) nimi analüüsimooduli TSO Comprehensive versioonides v2.3.3 ja v2.3.6 on Module Settings (Mooduli sätted).
- 6 Valige **TSO Comp (EU)**.
- 7 Valige ekraanil Knowledge Base Version (Teabebaasi versioon) jaotise all asuv suvand **Install New** (Installeer uus).
- 8 Installiivisard palub teil sirvida KB zip-faili asukohta. Veenduge, et installiksite KB, mille laadisite alla 1. etapis. Viisardis kuvatakse ka teave KB kohta, sealhulgas nimi, versioon, RefSeqi andmebaasi versioon ja väljaandmise kuupäev.
- 9 Valige installiivisardis käsk **Continue** (Jätka). Installimisel kontrollitakse, kas KB ühildub analüüsimooduliga TSO Comprehensive ja KB pole rikutud. KB installimise jooksul pole võimalik uut analüüsi TSO Comprehensive käivitada.



ETTEVAATUST!

Kui lahkute installimise ajal lehelt Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid) või sulete brauseri, siis KB installimisprotsess tühistatakse.

- 10 Installimise lõpetamisel kuvatakse kuvale Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid) uus KB. KB nimi ja versioon kuvatakse ka ekraanidel Create Run (Käituse loomine), Requeue Analysis (Järjesta analüüs uuesti) ning Edit Run (Redigeeri analüüsi).

Analüüsimooduli TSO Comprehensive teave

Analüüsimooduli TSO Comprehensive kuvale Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid) on toodud analüüsimooduli, KB ja patendinõuete paketi versiooni teave.

- 1 Avage oma seadmes tarkvara Local Run Manager.
- 2 Kasutage menüüd Tools (Tööriistad), et liikuda kuvale Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid).
- 3 Valige **TSO Comp (EU)**.

Kuval Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid) kuvatakse järgmine installimise teave.

- ▶ **Device Identifier** (Seadme identifikaator) – seadme kordumatu identifikaator installitud analüüsimooduli TSO Comprehensive ja seotud patendinõuete paketi Claims Package kohta. Installitud KB versioon ei mõjuta identifikaatorit.
- ▶ **Product Identifier** (Toote identifikaator) – installitud analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon.
- ▶ **Modified On** (Muutmise aeg) – analüüsimooduli TSO Comprehensive installimise või uuendamise kuupäev ja kellaaeg.
- ▶ **Sequencing Run Settings** (Sekveneerimiskäituse sätted) – kuvab analüüsimooduliga TSO Comprehensive seotud lugemitüübi (paaristulemusega) ja lugemi pikkuse sätted.
- ▶ **Claims Installed** (Installitud patendinõuded) – kuvab installitud patendinõuete paketi Claims Package ja seotud kaasdiagnostika patendinõuete versiooni. Claims Package (Patendinõuete pakett) sisaldab kaasdiagnostika sihtotstarbe patendinõudeid, mida hindab analüüsimoodul TSO Comprehensive.
- ▶ **TSO Comprehensive Security Certificate** (Analüüsi TSO Comprehensive turbesertifikaat) – versiooni v2.3.5 või uuema (v.a v2.3.6) korral selle seadme kohane HTTPS-sertifikaat, mis on nõutav sellele seadmele kaugjuurdepääsuks teisest võrgus asuvast seadmest veebibrauseri kaudu.
- ▶ **Knowledge Base Version** (Teabebaasi versioon) – KB installimise või uuendamise juhiseid vt jaotisest *Teabebaasi installimine leheküljel 1*. Selles jaotises on järgmiste teabebaasi installimise väljade teave:

| Väli | Kirjeldus |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name (Nimi) | KB nimi. |
| Version (Versioon) | KB versioon. |
| RefSeq Version (RefSeqi versioon) | KB-s sisalduva RefSeqi versioon. Kui RefSeqi teave on pärit vahemälufailidest Ensembli variandi mõju prognoosija (Ensembl Variant Effect Predictor, VEP) ¹ , kuvatakse VEP-i versioon. |
| Published (Väljaanne) | KB väljaandmise kuupäev. |
| Installed (Installitud) | KB installimise kuupäev. |
| State (Olek) | KB installimise olek. Installimise lõpetamisel kuvatakse olek Ready (Valmis). |

¹ McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The ensembl variant effect predictor. Genome Biol. 2016 Jun 6;17(1): 122.g

Analüüsi TSO Comprehensive v2.3.5 turbesertifikaat

Analüüsimoodul TSO Comprehensive kasutab andmeühenduste krüptimiseks HTTPS-i tagamaks, et käituse andmed on privaatsed ja turvalised, ning see on nõutav seadmele kaugjuurdepääsuks samas võrgus asuvast teisest seadmest veebibrauseri kaudu. Versiooni 2.3.5 või uuema (v.a v2.3.6) korral nõuab analüüsimoodul TSO Comprehensive lisaks seadme NextSeq 550Dx Instrument tarkvara Local Run Manager turbesertifikaadile ka analüüsi TSO Comprehensive turbesertifikaadi installimist.

Juhiseid seadme NextSeq 550Dx Instrument tarkvara Local Run Manager turbesertifikaadi installimise kohta vt *tarkvara Local Run Manager v2 juhendist (dokumendi nr 1000000002702)*.

Analüüsi TSO Comprehensive turbesertifikaadi installimiseks tehke järgmist.

- 1 Avage oma seadmes tarkvara Local Run Manager.
- 2 Kasutage menüüd Tools (Tööriistad), et liikuda kuvale Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid).

- 3 Valige moodul **TSO Comp (EU)**.
- 4 Laadige alla fail TSO Comp (EU) HTTPS Certificate.
- 5 Pakkige ZIP-faili sisu lahti.
- 6 Paremklopsake BAT-failil ja valige **Run as Administrator** (Käivita administraatorina).
- 7 Järgige installi lõpuleviimiseks kuvatavaid juhiseid ja seejärel taaskäivitage brauser.

Turbesertifikaadi taasloomine

Kui versiooni 2.3.5 või uuema (v.a v2.3.6) korral muudeti hiljuti seadme nime või seade viidi üle uude domeeni, peate turbesertifikaadi uuesti looma, et pääseda seadme NextSeq 550Dx Instrument tarkvarale Local Run Manager ja analüüsimoodulile TSO Comprehensive juurde. Juhiseid seadme NextSeq 550Dx Instrument tarkvara Local Run Manager turbesertifikaadi taasloomise kohta vt *tarkvara Local Run Manager v2 juhendist (dokumendi nr 1000000002702)*.

Analüüsi TSO Comprehensive turbesertifikaadi taasloomiseks tehke järgmist.

- 1 Logige seadmes sisse Windowsi operatsioonisüsteemi.
- 2 Navigeerige Windows File Exploreri abil kataloogi, kuhu on installitud KB teenus (nt `C:\Illumina\Local Run Manager\Modules\TSOCompEU\[VersionNumber]\KBApiService\bin\Scripts`).
- 3 Paremklopsake BAT-failil ja valige **Run as Administrator** (Käivita administraatorina).
- 4 Järgige installi lõpuleviimiseks kuvatavaid juhiseid.
- 5 Analüüsimooduliga TSO Comprehensive ühenduse loomiseks teisest seadmest laadige taasloodud sertifikaat kaugseadmesse alla ja installige.

Käituse parameetrite määramine

- 1 Logige seadmes või võrguühendusega arvutis rakendusse Local Run Manager.
- 2 Valige suvand **Create Run** (Käituse loomine), seejärel valige analüüs **TSO Comp (EU)**.
- 3 Sisestage käituse nimi, mis identifitseerib käituse sekveneerimisest analüüsini järgmiste kriteeriumidega.
 - ▶ 1–40 tähemärki.
 - ▶ Ainult tähtnumbrilised märgid, allkriipsud või sidekriipsud.
 - ▶ Allkriipsudele ja sidekriipsudele peavad eelnema ning järgnema tähtnumbrilised märgid.
 - ▶ Kordumatu seadme kõigi käituste lõikes.
- 4 **[Valikuline]** Sisestage käituse kirjeldus, et aidata käitust identifitseerida.
 - ▶ 1–150 tähemärki.
 - ▶ Ainult tähtnumbrilised märgid või tühikud.
 - ▶ Tühikutele peavad eelnema ning järgnema tähtnumbrilised märgid.

Proovide määramine käituse jaoks

Määrake käituse proovid, kasutades üht järgmistest valikutest.

- ▶ **Proovide sisestamine käsitsi** – kasutage tühja tabelit kuval Create Run (Käituse loomine). Kõiki toetatud proovi konfiguratsioone vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehe (dokument nr 200007789) jaotisest „Teekide arv ja indekse valimine“*.

- ▶ **Proovide importimine** – liikuge komaeraldusega väärtuste (*.csv) vormingus välise faili juurde. Malli saab alla laadida kuvalt Create Run (Käituse loomine).



ETTEVAATUST!

Proovide ja indekspraimerite mittevastavus põhjustab tulemuste valesti esitamist positiivse proovi puuduliku identifitseerimise tõttu. Sisestage proovide ID-d ja määrake indeksid rakenduses Local Run Manager enne teegi valmistamise alustamist. Märkige proovide ID-d, indeksid ja plaadi süvendite asetus üles teegi valmistamise viiteks.



ETTEVAATUST!

Andmekao ennetamiseks veenduge enne käituse salvestamist, et KB installimine poleks käimas.

Proovide sisestamine käsitsi

- 1 Sisestage väljale Sample ID (Proovi ID) kordumatu proovi ID järgmiste kriteeriumidega. **Esmalt tuleb lisada kõik kontrollproovid.** Lisateavet vt jaotisest *Kontrollproovid leheküljel 6*.
 - ▶ 1–25 tähemärki.
 - ▶ Ainult tähtnumbrilised märgid, allkriipsud või sidekriipsud.
 - ▶ Allkriipsudele ja sidekriipsudele peavad eelnema ning järgnema tähtnumbrilised märgid.
- 2 **[Valikuline]** Sisestage väljale Sample Description (Proovi kirjeldus) proovi kirjeldus järgmiste kriteeriumidega.
 - ▶ 1–50 tähemärki.
 - ▶ Ainult tähtnumbrilised märgid, sidekriipsud, allkriipsud või tühikud.
 - ▶ Tühikutele, allkriipsudele ja sidekriipsudele peavad eelnema ning järgnema tähtnumbrilised märgid.
- 3 Valige proovi põhjal valmistatud DNA teegi ja/või RNA teegi jaoks indeks.
Veenduge, et RNA- ja DNA-proovid oleksid eri veergudes.
Väli DNA i7+i5 Sequence (DNA i7 + i5 järjestus) täitub automaatselt pärast suvandi DNA Index ID (DNA indeksi ID) valimist. Väli RNA i7+i5 Sequence (RNA i7 + i5 järjestus) täitub automaatselt pärast suvandi RNA Index ID (RNA indeksi ID) valimist.
Lisaks siinsele kokkuvõttele lugege *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehe (dokument nr 200007789)* jaotist „Teekide arv ja indekse valimine“.
 - ▶ Valige ripploendist DNA Index ID (DNA indeksi ID) DNA-proovi teegi jaoks kordumatu indeksi ID (UPxx- või CPxx-indeksid).
 - ▶ Valige ripploendist RNA Index ID (RNA indeksi ID) RNA-proovi teegi jaoks kordumatu indeksi ID (ainult UPxx).
 - ▶ Kui analüüsis on kokku kolm teeki, järgige indeksi valiku juhiseid *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehes (dokument nr 200007789)*.
- 4 Määrake väljal Tumor Type (Kasvajatuüp) igale proovile kasvajatüüp, valides saadaolevatest variantidest täpseima kasvajatüübi. Vt jaotist *Kasvajatuübi valimine leheküljel 6*.
- 5 Määrake väljal Tumor Type (Kasvajatuüp) igale kontrollmaterjalile üks järgmistest kontrollmaterjali tüüpidest. Vt jaotist *Kontrollproovid leheküljel 6*.
 - ▶ DNA External Control (DNA-väline kontrollmaterjal)
 - ▶ RNA External Control (RNA-väline kontrollmaterjal)
 - ▶ DNA No-Template Control (DNA-matriitsita kontrollmaterjal)
 - ▶ RNA No-Template Control (RNA-matriitsita kontrollmaterjal)Kui kasutate kontrollmaterjali TruSight Oncology DNA Control, siis on kontrollmaterjali tüüp DNA External Control (DNA-väline kontrollmaterjal). Kui kasutate kontrollmaterjali TruSight Oncology RNA Control, siis on kontrollmaterjali tüüp RNA External Control (RNA-väline kontrollmaterjal).

- 6 Määrake sugu.
- 7 **[Valikuline]** Valige suvand **Export to CSV** (Ekspordi CSV-ks), et eksportida proovide teave välisesse faili.
- 8 Vaadake teave üle kuval Create Run (Käituse loomine).
Vale teave võib tulemusi mõjutada.
- 9 Valige käsk **Save Run** (Salvesta käitus).

Proovide importimine

- 1 Valige suvand **Import CSV** (Impordi CSV) ja sirvige proovi teabefaili asukohta. Imporditavaid faile on kaht tüüpi.
 - ▶ Valige kuval Create Run (Käituse loomine) suvand **Download CSV** (Laadi alla CSV), et laadida alla uus proovi teabemall. CSV-fail sisaldab importimiseks vajalikke veerupäiseid ja vormingut. Sisestage igas veerus käituses olevate proovide kohta proovi teave. Sisestage veerus Tumor Type (Kasvajatüüp) kasvajatüübi termin või seotud kood (vt jaotist *Kasvajatüüpide allalaadimine leheküljel 8*). Väljal Tumor Type (Kasvajatüüp) saab proovid ka kontrollmaterjalideks määrata (vt jaotist *Kontrollproovid leheküljel 6*).
 - ▶ Kasutage proovi teabefaili, mis on eksporditud analüüsimoodulist TSO Comprehensive funktsiooniga Export to CSV (Ekspordi CSV-ks).
- 2 Vaadake eksporditud teave üle kuval Create Run (Käituse loomine).
Vale teave võib tulemusi mõjutada.
- 3 **[Valikuline]** Valige suvand **Export to CSV** (Ekspordi CSV-ks), et eksportida proovide teave välisesse faili.
- 4 Valige suvand **Save Run** (Salvesta käitus).

Kontrollproovid

Analüüsiga TSO Comprehensive tuleb kasutada kontrollmaterjale TruSight Oncology Controls. Proovi määramisel kontrollmaterjalina seatakse proovi sooks automaatselt Unknown (Teadmata). Proovi määramiseks kontrollmaterjalina valige väljal Tumor Type (Kasvajatüüp) üks neljast kontrollmaterjali tüübist: DNA External Control (DNA-väline kontrollmaterjal) (positiivne DNA kontrollmaterjal), DNA No-Template Control (DNA-matriitsita kontrollmaterjal), RNA External Control (RNA-väline kontrollmaterjal) (positiivne RNA kontrollmaterjal) või RNA No-Template Control (RNA-matriitsita kontrollmaterjal). Lisateavet käituse seadistamisel mis tahes proovitüübile kasvajatüübi määramise kohta vt jaotisest *Kasvajatüübi valimine leheküljel 6*.

Ühe käituse jooksul saab määrata iga kontrollmaterjali tüübi ainult üks kord. Kontrollmaterjaliks DNA External Control (DNA-väline kontrollmaterjal) või DNA No-Template Control (DNA-matriitsita kontrollmaterjal) võib määrata ainult DNA-teegi. Kontrollmaterjaliks RNA External Control (RNA-väline kontrollmaterjal) või RNA No-Template Control (RNA-matriitsita kontrollmaterjal) võib määrata ainult RNA teegi. Teeke, mis on määratud DNA- või RNA-matriitsita kontrollmaterjalidena, ei loetleta käituse maksimaalse arvu teekide võrdluses.

Lisateavet kontrollproovide kasutamise kohta vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*.

Kasvajatüübi valimine

Kasvajatüüp tuleb valida iga proovi puhul. Saadaolevad kasvajatüübid saadakse installitud KB-st (välja arvatud kontrollmaterjali tüübid) ja need võivad muutuda KB versiooni uuendamisel.

**ETTEVAATUST!**

Kasvajatuübi valesti valimine võib põhjustada valesid tulemusi. Analüüsi nurjumise ennetamiseks lahendage kõik hoiatused, mis kuvatakse kasvajatuüpide määramisel.

Kasvajatuübi terminid on osa haiguse olemuse hierarhiast KB-s, mis on struktureeritud ülema-alama suhtekogumitena. Nt termin „mitteväikerakk-kopsuvähk“ kuulub alamterminina kopsuvähi alla, sest mitteväikerakk-kopsuvähk on kopsuvähi tüüp. **Joonis 1** on kujutatud haiguse olemuse alamrühmad, kus soliidtuumor on peatermin ning lisaks on toodud kopsuvähi ja kilpnäärmevähiga seotud terminid (muid kasvajatuüpe pole näidatud). Terminid, mis on seotud ülema-alama tüüpi suhte kaudu madalama taseme terminitega, nimetatakse eellasterminiks. Seotud madalama taseme terminid on tuletatud eellasterminist. Nt kopsuvähk on kopsu adenokartsinoomi ja väikerakk-kopsuvähi eellastermin ja kilpnäärme medullaarne kartsinoom on tuletatud nii kilpnäärmevähiga kui ka soliidtuumori terminitest.

Joonis 1 Haiguse olemuse näite alamrühm

Patsiendiproovi jaoks valitud kasvajatuüp mõjutab järgmist.

- ▶ Millist kaasdiagnostika sihtotstarvet (-tarbeid) proovi kohta hinnatakse. Selle nõude korral hinnatakse vaid patsiendiproove, mille kasvajatuüp vastab täpselt kaasdiagnostika sihtotstarbe kasvajatuübile või on sellest tuletatud.
- ▶ Millised kasvaja profiili variandid lisatakse analüüsi TSO Comprehensive aruandesse. Vt jaotist *Variandide kasvaja profiili määramine* leheküljel 15.

Järgmisena on kirjeldatud kasvajatuübi valimisprotsessi kuval Create Run (Käituse loomine). Kasvajatuüpi saab määrata ka seda sisaldava CSV-faili importimisega (vt jaotist *Proovide importimine* leheküljel 6).

- 1 Kuvage saadaolevad kasvajatüübid, topeltklõpsates proovi reas lahtrit Tumor Type (Kasvajatüüp). Saadaolevad kasvajatüübid kuvatakse hierarhilises loendis tähestikulises järjekorras. Väljal Tumor Type (Kasvajatüüp) saab ka proovid kontrollmaterjalideks määrata (vt jaotist *Kontrollproovid leheküljel 6*).
- 2 Leidke soovitud kasvajatüüp ja valige see, klõpsates loendis või kasutades akna Tumor Type (Kasvajatüüp) ülaosas paiknevat otsinguriba.

Kasvajatüüpide allalaadimine

Kuvalt Create Run (Käituse loomine) saab alla laadida kasvajatüüpide täieliku loendi TSV-vormingus, valides nupu **Download Tumor Types TSV** (Laadi alla kasvajatüüpide TSV). Loend sisaldab järgmist teavet.

- ▶ Kasutajaliideses kuvatav kasvajatüübi termin.
- ▶ Kasvaja tüübi täistee kasvajatüüpide hierarhias (haiguse olemus).
- ▶ Kood, mida analüüsimoodul TSO Comprehensive kasutab kasvajatüübi tuvastamiseks.

Analüüsi redigeerimine ja sekveneerimise alustamine

Analüüsiteabe redigeerimise ja sekveneerimiskäituse alustamise juhiseid vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*. Sekveneerimiskäituse lõpetamisel käivituvad funktsioonid Analysis (Analüüs) ja Reporting (Aruandlus).

Mäluruumi arvestamise seisukohalt võib sekveneerimiskäitusel tekkida 40–100 GB ulatuses väljundteavet. Sekveneerimiskäituse sekundaaranalüüsil võib tekkida 100–200 GB ulatuses väljundteavet.

Analüüsimetodid

Pärast sekveneerimisandmete kogumist töödeldakse neid analüüsimooduliga TSO Comprehensive, et teha kvaliteedikontroll, tuvastada variandid, määrata kasvaja mutatsioonikoormus (Tumor Mutational Burden, TMB) ja mikrosatelliitne ebastabiilsus (Microsatellite Instability, MSI), määrata kaasdiagnostika tulemused, hinnata tuvastatud variantide kliinilist tähtsust ja võimalikku kliinilist tähtsust ning esitada tulemused. Analüüsimetodeid on kirjeldatud järgnevates jaotistes.

Analüüsi kvaliteedikontroll

Sekveneerimiskäituse kvaliteedi mõõdikuid hinnatakse selleks, et määrata nende paiknemine aktsepteeritavas vahemikus. Lugemi üldist läbitud filtrite protsenti võrreldakse väikseima lävega. 1. ja 2. lugemi korral võrreldakse aluste keskmist protsenti $\geq Q30$, mis prognoosib tõenäoliselt valet aluse nimetamist (Q-skoor), ka väikseima lävega. Kui kõik need kolm mõõdikut vastavad spetsifikatsioonidele, märgitakse funktsioonile Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus PASS (LÄBITUD) ja analüüsi jätkatakse. Kui ükski neist mõõdikutest ei vasta spetsifikatsioonile, märgitakse funktsioonile Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus FAIL (NURJUNUD) ja analüüsi ei jätkata. Lisateavet vt jaotisest *Kvaliteedikontrolli mõõdikud leheküljel 46*.

FASTQ genereerimine

BCL-vormingus salvestatud sekveneerimisteave läbib demultipleksimise protsessi, milleks kasutatakse teegi ettevalmistuse etapis igale proovile lisatud unikaalseid indekseid, et määrata nende päritolu teegile klastrid. Iga klaster sisaldab kahte indeksit (i5 ja i7 järjestused, üks järjestus teegifragmendi mõlemas otsas) ning neid indekseid järjestuste kombinatsioone kasutatakse kokkuliidetud teekide demultipleksimiseks.

Pärast demultipleksimist luuakse protsessi käigus FASTQ-failid, mis sisaldavad iga üksiku prooviteegi sekveneerimislugemeid ja iga aluse nimetusega seotud kvaliteediskoore, välja arvatud nende klastrite lugemid, mis ei läbinud filtreid.

DNA joondamine ja veaparandus

DNA joondamine ja veaparandus hõlmab DNA prooviteekidest pärit järjestuste lugemite joondamist referentsgenoomiga ning järjestuste lugemites olevate vigade parandamist enne variandi nimetamist.

Joondamise etapis kasutatakse Burrows-Wheeler Aligner (BWA-MEM) tarkvara koos SAMtools liidesega, et joondada FASTQ-failide DNA järjestused hg19 referentsgenoomiga ning luua BAM-failid (*.bam) ja BAM-indeksfailid (*.bam.bai).

Esialgseid BAM-faile töödeldakse edasi, et eemaldada vead (sh PCR-i amplifitseerimisel või sekveneerimisel tekkinud vead). Selleks moodustatakse samast kordumatust DNA-molekulist saadud lugemitest üksik esinduslik järjestus ning võimaldatakse unikaalsete molekulaarsete identifikaatorite (unique molecular identifier, UMI) sisestamine teegi fragmentidesse teegi ettevalmistamisel.

UMI-sid sisaldavad lugemid läbivad teise joondamise etapi BWA-MEM tarkvaraga ja SAMtoolsiga ning luuakse teine komplekt BAM-faile koos vastavate BAM-indeksfailidega. Saadud BAM-faile kasutatakse geenide amplifitseerimise vastete sisendina.

Lõpuks tuvastatakse BAM-joondustest kandidaatsiooniid ja -deletsiooniid, misjärel joondatakse lugemi paarid nende kandidaatsiooniidide ja -deletsiooniididega, et määrata insertiooniidide ja deletsiooniidide signaalid, mis võisid valesti joondamise tõttu kaotsi minna. Samalaadset moodustatakse kattuvatest lugemipaaridest (nt bioinformaatikaga kombineerides) üksik konsensuslik lugem. Kõikidest lugemitest tehakse kolmas komplekt BAM-faile koos vastavate BAM-indeksfailidega. Neid BAM-faile kasutatakse sisendina väiksete variantide nimetamisel, mikrosatelliitse ebastabiilsuse (microsatellite instability, MSI) määramisel ja DNA-teegi kvaliteedikontrolliks.

Väikeste variantide nimetamine

Väikeste variantide nimetamist tehakse DNA prooviteekidele (välja arvatud mittematriits-DNA kontrollid) väikeste variantide tuvastamiseks, sh üksiknukleotiidi variandid (SNV-d), kuni 3 aluspaari (base pair, bp) pikkused mitme nukleotiidiga variandid (MNV-d) ja kuni 25 bp insertiooniidid ning deletsiooniidid. Mõnede MNV-de, indelide (ühe või rohkema nukleotiidi asendamine ühe või rohkema nukleotiidiga, mis pole ei SNV ega MNV) ja deletsiooniidide tuvastamiseks võib vaja minna faasimist. Faasimisega tuvastatakse eelnevalt määratletud MNV-de, indelide ja deletsiooniidide kogum EGFR ning RET geenidele (vt jaotist *Lisa D. MNV-d, indelid ja deletsiooniidid EGFR-is ning RET-id, mis on tuvastatavad astmelise variantinimetajaga leheküljel 52*). Faasimist saab väikeste variantide nimetamiseks kasutada ainult nende piiratud variantide korral. Variantide nimetamise algoritmid ei erista somaatilisi või geeniraja variante.

Väikeste variantide tuvastamine

Selleks, et tuvastada väikeseid variante, kasutab esialgne variantide nimetamise algoritm sisendina parandatud vigadega BAM-faile (taandatud ja uuesti joondatud insertiooniidide ning deletsiooniididega). Esialgse variantide nimetamise etapi tulemuseks on filtrimata genoomi variandi vaste vormingu (Variant Call Format, gVCF) failid, mis sisaldavad analüüsi TSO Comprehensive iga sihtlookuse referentsi või variandi juhtumi nimetusi.

Väikeste variantide filtrimine

Seejärel filtritakse variantide kandidaate korduvate (analüüsipõhiste) artefaktide ja formaliiniga fikseeritud, parafiini sisestatud (formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) deaminatsiooni (proovipõhine) artefaktide suhtes. Analüüsipõhiste artefaktide hindamiseks arvutatakse kohandatud kvaliteediskoor; selleks võrreldakse täheldatud variantide esinemissagedust sama saidi taustamüra jaotusega. Taoline jaotus saadakse erineva kvaliteediga normaalsete FFPE proovide kogumi profiilide määramisel analüüsiga TSO Comprehensive. Proovipõhiste artefaktide hindamiseks stratifitseeritakse variantide vasteid toetavad lugemid veamäära alusel, kusjuures madalaima veamääraga on dupleks/kokkuliidetud lugemid ja kõrgeima veamääraga on simpleks (st mittedupleks/mitte kokkuliidetud) lugemid. Taolised veamäärad saadakse, kui hinnatakse kõiki alla 5% esinemissagedusega variandi alleelidega lookusi. Taoliste saitide mittereferentsi lugemid tuvastatakse suuresti vea tõttu ja tõesed somaatilised sündmused (mis esinevad suhteliselt harva) ei mõjuta neid veamäära hinnanguid oluliselt. Kuna lugemi klassid (dupleks/kokkuliidetud ja simpleks) on erineva proovipõhise veamääraga, võib selle veamäära funktsioonina variandi kandidaadi usaldusväärsaks määramiseks vaja minna rohkem või vähem lugemeid. Nt sekveneerimise kattuvusega 200 lugemit võib variandi usaldusväärsaks nimetamiseks vaja minna kas kolme suure läbilaskevõimega lugemit või viit madalama läbilaskevõimega lugemit.

Variantide kandidaadid, millel puudub piisav lugemi tugi taolise vea teadvustamise mudeli alusel või mis on vähe kohandatud kvaliteediskooridega, märgitakse filtri sildiga LowSupport ja need loetakse referentsvasteteks. Juhul, kui saidil pole variantide nimetamiseks piisavat katvust (vähem kui 100-kordne katvus), märgitakse variant filtri sildiga LowDP ja ei loeta vasteks. Andmebaasis COSMIC3 sageli esinevatel variantidel on nendele kvaliteedimõõdikutele võrreldes mitte-COSMIC variantidega madalam lävi. Filtrimise etapi tulemuseks on filtritud gVCF failid.

Väikeste variantide faasimine

Astmelise variandinimetajaga tuvastatakse EGFR ja RET-geenides kindlaid MNV-sid, indeleid ja deletsioone. Algoritm tuvastab EGFR ja RET geenides variandid, mis on eelnevas etapis filtritud gVCF failides faasimise kandidaadid, ja koondab variandid lokaalseteks naaberpiirkondadeks. Seejärel uuritakse parandatud vigadega BAM-failidest, ega need väikesed variandid ei esine üksteisega samas klooni alampopulatsioonis (st üksteisega samas faasis). Seda saavutatakse, kui kattuvad lugemid klasterdatakse samasse naaberpiirkonda väikse klastrite kogumiga, mis sisaldab samu variante. Variantide tuvastamiseks uuritakse BAM-faili lühikese idiosünkraatse lünkadega joonduse aruande (Concise Idiosyncratic Gapped Alignment Report, CIGAR) andmeridu ja võrreldakse lugemisekventse referentsgenoomiga.

Väikeste variantide liitmine

Lõpuks liidetakse astmelise variandinimetajaga tuvastatud MNV-d, indeleid ja deletsioonid filtritud gVCF failidesse. gVCF failidesse saab lisada ainult eelnevalt määratletud EGFR ja RET geenide variantide loendist pärit MNV-sid, indeleid ning deletsioone (vt jaotist *Lisa D. MNV-d, indeleid ja deletsioonid EGFR-is ning RET-id, mis on tuvastatavad astmelise variandinimetajaga leheküljel 52*). Astmelise variandinimetaja MNV-sid, indeleid ja deletsioone eelistatakse juba esialgse variandi nimetamise etapis saadud gVCF failis olemas olevatele variantidele. Selle etapi tulemuseks on liidetud gVCF failid.

Väikese variandi annotatsioon

Tuvastatud väikesed variandid märgitakse Nirvana annotatsioonimootoriga RefSeqi andmebaasist ja erinevatest populatsiooni andmebaasidest (COSMIC, ClinVar, dbSNP, 1000 Genomes ja gnomAD) pärit teabe alusel. Väikeseid variante märgitakse eraldi mitu korda, nagu on kirjeldatud järgmistes jaotistes.

Staatiliste annotatsioonide andmebaasid TMB arvutamiseks

Nirvanaga märgitakse filtritud väikeste variantide nimetused staatiliste (mittevärskendatavate) annotatsioonide andmebaasidega, et neid edaspidi TMB arvutuses kasutada (vt *Kasvaja mutatsioonikoormus leheküljel 11*). Sisendina kasutatakse etapist Small Variant Phasing (Väikese variandi faasimine) saadud gVCF-i (vt jaotist *Väikeste variantide nimetamine leheküljel 9*). Astmelise variandinimetajaga tuvastatud variante TMB arvutamiseks ei kasutata.

Staatiliste annotatsioonide andmebaasid kaasdiagnostika nimetamiseks

Nirvanaga märgitakse filtreeritud väikeste variantide nimetused staatiliste (mittevärskendatavate) annotatsioonide andmebaasidega, et neid edaspidi kaasdiagnostika nimetamises kasutada (vt jaotist *Kaasdiagnostika nimetused leheküljel 15*). Sisendina kasutatakse etapist Small Variant Phasing (Väikese variandi faasimine) saadud gVCF-i (vt jaotist *Väikeste variantide nimetamine leheküljel 9*).

Värskendatav RefSeqi andmebaas kasvaja profiili määramiseks

Nirvanaga märgitakse filtritud väikeste variantide nimetused värskendatava RefSeqi andmebaasiga edaspidise protsessi Tumor Profiling of Variants (Variantide kasvaja profiili määramine) osana (vt jaotist *Variantide kasvaja profiili määramine leheküljel 15*). Värskendatav RefSeqi andmebaas lisatakse KB osana ja seda võib aeg-ajalt värskendada, et see ühilduks muu KB sisuga.

Geeni amplifitseerimise vasted

Geeni amplifitseerimise vasteid nimetatakse DNA prooviteekidele (välja arvatud mittematriits-DNA kontrollid). Amplifitseeritud geenid tuvastatakse algoritmiga, millega arvutatakse analüüsiga TSO Comprehensive tuvastatud amplifitseeritud geenide kordsuse muutus. Antud geeni kordsuse muutus tuletatakse proovi normeeritud geeni lugemissügavuse võrdlemisel sama proovi diploidsete piirkondade normeeritud lugemissügavusega. Geenipõhise piirväärtuse ületanud kordsuse muutust loetakse geeni amplifitseerimiseks. Selle analüüsietapi tulemuseks on VCF-fail, mis sisaldab geeni amplifitseerimise oleku ja igale sihtmärkgeenile arvatud kordsuse muutuse kokkuvõtet.

Kasvaja mutatsioonikoormus

TMB arvutatakse DNA prooviteekidele (välja arvatud mittematriits-DNA kontrollid). TMB-skoor luuakse etapis Small Variant Filter (Väikese variandi filter) loodud failist gVCF (vt jaotist *Väikeste variantide nimetamine leheküljel 9*) ja etapis Small Variant Annotations (Väikese variandi annotatsioonid) koostatud annotatsioonide põhjal. TMB-skoori arvutamisel kaasatakse SNV-d, insertioonid ja deletsioonid, mis on tuletatud mittejuhtivatest somaatilistest variantidest megabaasi kohta (hinnatav piirkond). COSMIC-arvu põhjal tuvastatakse juhtivad mutatsioonid ja filtritakse. Kuigi analüüsiga TSO Comprehensive ei eristata somaatilisi või geeniraja variante väikese variandi nimetamisel, märgistatakse variandid kui tõenäoliselt geeniraja variandid TMB-skoori arvutamiseks; selleks kasutatakse kombinatsiooni populatsiooni andmebaasi ja andmebaasijärgsest filtrimisstrateegiast. Populatsiooni andmebaasis tihti täheldatud variandid on tõenäoliselt pärit geenirajast. Pärast andmebaasi filtrimist märgistab proksi filter geeniraja variandid, kui neid ümbritsevad andmebaasis märgitud geeniraja variandid. Tõenäolised geeniraja variandid jäetakse TMB-skoori arvutusest välja. Hinnatavat piirkonda kohandatakse dünaamiliselt proovi kaupa vastavalt sekveneerimissügavusele. Suure taustamüra signaaliga genoomi piirkonnad jäetakse TMB-skoori arvutusest välja. TMB arvutatakse somaatiliste mitte-hotspot (ehk tihti muteeruva piirkonna) variantide arvuna, kus VAF $\geq 5\%$ jagatakse hinnatava piirkonna suurusega.

Mikrosatelliitne ebastabiilsus

Proovi MSI määramiseks hinnatakse kokku 130 eelnevalt määratletud MSI saiti. Igas saidis võrreldakse korduste pikkuse jaotust tavaproovide paneeliga, et näha, kas korduste jaotus on oluliselt nihkunud. MSI skoor saadakse, kui jagatakse ebastabiilsete saitide arvu kasutatavate saitide koguarvuga (s.t piisavalt kaetud saidid). Proov loetakse olekuga MSI-H, kui selle MSI skoor on $\geq 20,00\%$.

DNA prooviteekide kvaliteedikontroll

Hinnatakse DNA prooviteekide (ainult patsiendiproovid) võimalikku saastust muude proovide DNA-ga (võõras DNA). Selleks kasutatakse saastatuse skoori ja saastuse p-väärtuse kombinatsiooni. Saastunud proovides on geeniraja variandid (üksiknukleotiidsed polümorfismid või SNP-d), mille VAF nihe on eeldatud väärtustest 0%, 50% või 100%. Algoritmiga määratakse logaritmiline tõenäosuse skoor üle kõikide tavapäraste SNP asendite, millele nimetatakse SNV-d. Mida suurem on saastatuse skoor, seda tõenäolisem on võõrast DNA-st tingitud saastatus. Kromosoomi tasakaalustamatuse skoori summeerib ümberpaigutamise p-väärtus, mis esindab täheldatud variandi nimetamise üldist tõenäosust igal kromosoomil. Proovi loetakse saastunuks, kui saastatuse skoor ja ümberpaigutamise p-väärtus ületavad eelmääratletud kvaliteedilävesid. Saastatuse tuvastamisel märgitakse funktsiooni DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) tulemuseks Fail (Nurjunud) ning väikestel variantidel, geeni amplifikatsioonidel, MSI-I ja TMB-I tulemused puuduvad. Lisaks ei pruugi kaasdiagnostika või kasvaja profiili määramise tulemus olla saadaval, kui selleks on vaja DNA-teegi kvaliteedikontrolli läbimist.

Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse väikese variandi nimetamise, TMB, MSI ja geeni amplifitseerimise kehtivuse hindamiseks DNA prooviteekide korral, mis läbivad saastatuse kvaliteedikontrolli. Kui prooviteegi üks või rohkem kvaliteedi mõõdikut nurjub, ei lisata aruandele vastavat variandi tüüpi või biomarkerit ja aruande päises kuvatakse seotud kvaliteedikontrolli kategooriale olekuks FAIL (NURJUNUD). Lisaks ei pruugi kaasdiagnostika või kasvaja profiili määramise tulemus olla saadaval, kui selleks on vaja ühe või mitme alltoodud kvaliteedikontrolli kategooria läbimist.

DNA-teegi kvaliteedikontrolli tulemused on kättesaadavad failis MetricsOutput.tsv. Vt jaotist *Mõõdikute väljund leheküljel 35*.

DNA prooviteekide väikese katvuse aruandlus

Aruanne Low Depth Report (Väikese katvuse aruanne) luuakse igale DNA-teegiga patsiendiproovile, mis sisaldavad < 100 sekveneerimissügavusega genoomi asendeid, millele ei tuvastatud kehtivat väikest varianti. Nendel asenditel on ebapiisav sekveneerimissügavus, et välistada väikese variandi olemasolu. Pange tähele, et kui variandi alleelil on piisav sekveneerimissügavus, siis on < 100 sekveneerimissügavusega variante siiski võimalik tuvastada.

Aruandes Low Depth Report (Väikese katvuse aruanne) kombineeritakse genoomi vahemikeks väikese katvusega külgnevad asendid, mis asuvad samades omavahel kattuvates geenides. Igale genoomi piirkonnale märgitakse aruandes üks või rohkem RefSeqi geenisümbolit. RefSeqi annotatsioon lisatakse KB-s sisalduva RefSeqi andmebaasi alusel ning see võib KB uuendamise tõttu muutuda.

Teema üksikasju vt jaotisest *Väikese katvuse aruanne leheküljel 37*.

RNA joondamine

RNA joondamist tehakse RNA prooviteekidele ja see hõlmab joondamata sekveneerimislugemite eeltöötlemist, sekveneerimislugemite joondamist referentsgenoomi suhtes ja joondatud sekveneerimislugemite järeltöötlemist.

Esmalt vähendatakse RNA järjestusi FASTQ-failides ligikaudu 30 miljoni lugemini RNA prooviteegi kohta. Seda saavutatakse lugemite juhusliku valimise teel FASTQ-failide sisendandmetest, millele järgneb tõenäosusjaotus. Järgmiseks kärbitakse RNA järjestuste otsi maksimaalse pikkuseni 76 aluspaari.

Seejärel joondatakse eeltöödeldud lugemeid hg19 referentsgenoomi suhtes ja tuvastatakse splaissingu ühenduskohtade kandidaadid. Sellega luuakse joondatud lugemitele BAM-failid ja BAM-indeksifailid ning tabeleraldusega tekstifail splaissingu ühenduskohtade kandidaatidele.

Lõpuks märgitakse BAM-failis duplikaadid, et need saaks edaspidistest etappidest välistada. Selles etapis luuakse BAM-failid ja BAM-indeksifailid, mida kasutatakse funktsioonide RNA Fusion Calling (RNA fusiooni nimetamine) ja RNA Splice Variant Calling (RNA splaissingu variandi nimetamine) sisendina.

RNA fusiooni nimetamine

Fusiooni vasteid nimetatakse RNA prooviteekidele (välja arvatud mittematriits-RNA kontrollid). Fusioonide kandidaadid tuvastatakse ebanormaalsete lugemipaaride seast (st erinevate kromosoomide suhtes joondunud lugemid või ootamatus suunas joondunud lugemid) BAM-failides (mis luuakse RNA joondamisel) analüüsi TSO Comprehensive fusiooni sihtgeenidele. Fusiooni toetavatest lugemitest moodustatakse külgnevad fusiooni kandidaadid. Seejärel joondatakse külgnevad fusiooni kandidaadid tagasi referentsgenoomi. Taolisi külgnevaid fusiooni kandidaate hinnatakse erinevate filtrite suhtes, enne kui need märgitakse aruandes tuvastatud kandidaadiks. Need filtrid on koondatud järgmisse tabelisse.

| Filter | Kirjeldus |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imprecise (Ebatäpne) | Väikese eraldusvõimega kandidaat, mitte moodustatud fusiooni nimetus. |
| RepeatOverlap | Fusioon märgitakse kui korduva piirkonnaga kattuvaks. Kasutatakse ainult mitteunikaalsete fusiooni kandidaatide kaardistamise filtrina. |
| WeakBreakend | Fusiooni ühel poolel on lugem/joondus nõrk. Tavaliselt näitab see filter, et lugemid kattuvad ainult fusiooni mõne üksiku aluspaariga. Teise võimalusena võib filter näidata ka liiga suurt homoloogiat. |
| DuplicateContig | Kaks poolikult külgnevat fusiooni koosnevad samast järjestusest. |
| ContigIntragenic | Poolikult külgnevate fusioonide uuesti joondamine moodustab joondused, mis kaardistavad sama geeni mõlemast küljest (või 1 kb ulatuses, kui see on märkusteta). |
| LowQ | Unikaalne fusiooni toetav lugem jääb alla eelnevalt määratletud läve (9–16 miljoni lugemi lävi on 5; 16–26 miljoni lugemi lävi on 6; 26–30 miljoni lugemi lävi on 7). |

Protseduuriga RNA Splice Variant Calling (RNA splaissingu variantide nimetamine) võib tuvastada täiendavaid fusioone (vt jaotisi *RNA splaissingu variantide nimetamine* leheküljel 13 ja *RNA fusioonide liitmine* leheküljel 14).

RNA splaissingu variantide nimetamine

RNA splaissingu variante nimetatakse RNA prooviteekidele (välja arvatud mittematriits-RNA kontrollid). RNA joondamise splaissingu variantide kandidaate (ühenduskohtad) võrreldakse teadaolevate transkriptide andmebaasiga ja mittekasvajalist päritolu ühenduskohtade splaissingu variantide alusjoonega, mis on loodud normaalsete erinevate koetüüpide FFPE proovide kogumist. Andmebaasile või alusjoonele vastavad splaissingu variandid filtritakse välja juhul, kui need ei kuulu teadaoleva onkoloogilise funktsiooniga ühenduskohtade kogumisse. Piisava lugemi toe korral jäetakse splaissingu variandi kandidaat alles. Selle protsessiga tuvastatakse ka RNA fusioonide kandidaadid (vt jaotist *RNA fusioonide liitmine* leheküljel 14).

RNA fusioonide liitmine

RNA fusioonide nimetamise etapis tuvastatud fusioonifragmendid liidetakse RNA splaissvariantide nimetamise etapis tuvastatud proksimaalsete geenide fusioonifragmentidega. Seejärel märgistatakse fusioonid staatilisest transkriptide andmebaasist (andmebaasi GENCODE 19. väljaanne) pärit geenisümbolite või nimedega. Protsessi tulemuseks on fusioonide kogum, mida sobib kasutada aruandluseks.

RNA splaissingu variantide annotatsioon

Tuvastatud RNA splaissingu variandid märgitakse Nirvana annotatsioonimootoriga andmebaasis RefSeq olevate andmete alusel. Splaissingu variante märgitakse eraldi mitu korda, nagu on kirjeldatud järgmistes jaotistes.

Staatiline RefSeq-andmebaas kaasdiagnostika nimetamiseks

Nirvanaga märgitakse tuvastatud RNA splaissingu variantide nimetused staatiliste (mitte uuendatavate) RefSeq-andmebaasidega, et neid edaspidi kaasdiagnostika nimetamises kasutada (vt jaotist *Kaasdiagnostika nimetused leheküljel 15*). RefSeqi järgi märgitakse splaissingu variantide muutused transkripti tasemel (st geeni transkriptis mõjutatud eksonid). See RefSeq-andmebaas on sama mis väikeste variantide annoteerimise protsessis kasutatav staatiline RefSeq-andmebaas.

Värskendatav RefSeqi andmebaas kasvaja profiili määramiseks

Nirvanaga märgitakse tuvastatud RNA splaissingu variantide vasted värskendatava RefSeqi andmebaasiga edaspidise protsessi Tumor Profiling of Variants (Variantide kasvaja profiili määramine) osana (vt jaotist *Variantide kasvaja profiili määramine leheküljel 15*). RefSeqi järgi märgitakse splaissingu variantidel muutused transkripti tasemel (st geeni transkriptis mõjutatud eksonid). Värskendatav RefSeqi andmebaas lisatakse KB osana ja seda võib aeg-ajalt värskendada, et see ühilduks muu KB sisuga.

RNA prooviteekide kvaliteedikontroll

Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse RNA prooviteekide kehtivuse hindamiseks. Kui kvaliteedikontrolli mõõdik pole aktsepteeritavas vahemikus, märgitakse funktsiooni RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll) vastuseks olek FAIL (NURJUNUD) ning fusioonidel ja splaissingu variantidel vastused puuduvad. Lisaks ei pruugi kaasdiagnostika või kasvaja profiili määramise tulemus olla saadaval, kui selleks on vaja RNA-teegi kvaliteedikontrolli läbimist.

RNA-teegi kvaliteedikontrolli tulemused on kättesaadavad failis MetricsOutput.tsv. Vt jaotist *Mõõdikute väljund leheküljel 35*.

Transkriptid

Transkript on RNA-lõik, mis transkribeeritakse DNA põhjal. Seejärel saab selle RNA-lõigu transleerida valguks. Ühel geenil võib olla mitu transkripti, näiteks erinevate promootorite kasutamise või erinevate eksonite splaissingu mustrite kasutamise tõttu. Igal transkriptil on kordumatu number. HGVS-nomenklatuuris saab kodeerivat järjestust mõjutavat nukleotiidi muutust tähistada transkripti alusel. Selleks tähistatakse esimese tähega metsikut alleeli ja teise tähega variandi alleeli. Nt NM_004333.4:c.1799T>A korral tähendab see, et transkriptis NM_004333.4 kodeeritakse referentsgenoomi kodeeriva RNA-järjestuse asendis 1799 alust T, kuid antud variandis on alus muudetud A-ks.

Kontrolli aruanne

Igale analüüsile luuakse kontrolli väljundi aruanne, mis sisaldab hinnangut iga analüüsi analüüsitud kontrollproovi kohta. Analüüsimoodul TSO Comprehensive ei muuda patsiendiproove kontrollproovide tulemuste põhjal automaatselt kehtetuks.

Juhiseid kontrollproovide tulemuste põhjal analüüsi ja patsiendiproovide kehtivuse määramiseks vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*.

Kontrolli väljundi aruanne on kättesaadav failist ControlOutput.csv. Vt jaotist *Control Output Report (Kontrolli väljundi aruanne)* leheküljel 33.

Kaasdiagnostika nimetused

Iga installitud kaasdiagnostika (CDx) sihtotstarbe puhul määrab analüüsimoodul TSO Comprehensive CDx-i sihtotstarbe kohaldatavuse igale patsiendiproovile patsiendiproovi kasvajatüübi põhjal. Kui patsiendiproovi kasvajatüüp on CDx-i sihtotstarbe kasvajatüübi täpne vaste või järglane, loetakse see kõnealusele CDx-i sihtotstarbele kohaldatavana. Haiguse olemuse kohta lisateavet vt jaotisest *Kasvajatüübi valimine* leheküljel 6. Kui patsiendi kasvajatüüp pole CDx-i sihtotstarbele kohaldatav, siis CDx-i sihtotstarvet selle proovi puhul ei hinnata.

Kui CDx-i sihtotstarbe sekveneerimisteedi (DNA või RNA) ei sekveneerita või selle kvaliteedikontroll nurjub, siis patsiendiproovi selle CDx-i sihtotstarbe puhul ei hinnata. Kui CDx-i sihtotstarbe jaoks nõutava variantitüübi (nt harvad variantid) või biomarkeri kvaliteedikontroll nurjub, siis patsiendiproovi selle CDx-i sihtotstarbe puhul ei hinnata.

Kui CDx-i sihtotstarbe kohaldatavus patsiendiproovile on kindlaks tehtud, nõutavad teegid sekveneeritakse ja nõutav kvaliteedikontroll läbitakse, siis hinnatakse patsiendiproovi puhul kaasdiagnostika sihtotstarvet. Patsiendiproovis tuvastatud variante ja/või biomarkereid hinnatakse, et teha kindlaks CDx-i sihtotstarbe tulemus. Selleks kasutatakse CDx-i sihtotstarbele kohast algoritmi, mis hindab CDx-i sihtotstarbele vastavate variantide/biomarkerite olemasolu ja/või puudumist.

Kaasdiagnostika tulemused

CDx-i nimetamise tulemused tehakse kättesaadavaks analüüsi TSO Comprehensive aruandes (vt jaotist *Analüüsi TruSight Oncology Comprehensive aruanne* leheküljel 18). Positiivse CDx-i sihtkasutajad esitatakse analüüsi TSO Comprehensive aruande jaotises Companion Diagnostics Results (Kaasdiagnostika tulemused).

Variantide kasvaja profiili määramine

Pärast kaasdiagnostika tulemuste määramist vastendatakse kõik analüüsi läbinud patsiendiproovis tuvastatud variantid installitud KB-ga, et tuvastada geneetilised leiud, mis on kliiniliselt tähtsad või võimaliku kliinilise tähtsusega. Taolist protsessi nimetatakse Tumor Profiling of Variants (Variantide kasvaja profiili määramine). Geneetiline leid on kas kliiniliselt tähtis või võimaliku kliinilise tähtsusega üksikvariant või variantide rühm, mis omavad koos tuvastamisel kliinilist tähtsust või võimalikku kliinilist tähtsust.

Kui geneetilise leiuna märgitakse mitu varianti koos, tähendab see, et vähemalt ühes aruande jaotises Informatics Details (Informaatika üksikasjad) toodud allikatest on need variantid koos kliiniliselt tähtsad või võimaliku kliinilise tähtsusega. Kui geneetilisi leide on mitu ning ühes või rohkemas neist on toodud konkreetne variant, võib aruandes olla seda varianti mainitud rohkem kui ühel korral. Üksikvarianti nimetatakse ainult kõrgeimal tasemel, kus see vastab aruande kriteeriumidele. Kõigis järgmistes näidetes on kliiniline tähtsus seotud mitme variantiga.

- ▶ NTRK1 p. (Gly595Arg) põhjustab kvalifitseeruva TRK fusiooniga patsientidel resistentsust ühe või mitme TRK inhibiitori suhtes (FDA heakskiiduga retsepti teave, Larotrectinib 211710s0001b).

- ▶ Kliinilises uuringus LIBRETTO-001 täheldati patsiendil mõlemat varianti, nii RET D898_E901del kui ka RET D903_S904delinsEP. Patsiendi kasvaja allus ravile RET-inhibiitoriga (PMID 32846061).
- ▶ Kliiniliste uuringute BOLERO-1 ja -3 analüüsil leiti, et rinnavähiga patsiendid, kellel on ERBB2-amplifikatsioon, said kliinilist kasu mTOR inhibeerimisest, kui kasvajatel avaldus PI3K signaaliraja aktiveerimine või AKT1 E17K mutatsioonid (PMID 27091708).
- ▶ Geeni BRAF p.(Val600Glu) mutatsiooni, mis avaldub koos promootori TERT mutatsiooniga, seostatakse USA olulisematele suuniste kohaselt ebasoodsa prognoosiga papillaarse kilpnäärmevähi korral.

Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud

Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud lisatakse analüüsi TSO Comprehensive aruande jaotisesse Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) (vt jaotist *Analüüsi TruSight Oncology Comprehensive aruanne* leheküljel 18). Geneetilised leiud lisatakse aruande jaotisesse Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud), kui need vastavad järgmistele kriteeriumidele:

- ▶ Geneetilist leidu seostatakse kasu või ravi kasulikkuse puudumisega vastavalt EMA või FDA heakskiidetud ravimiinfole. Proovi kasvajatüüp peab võrduma või olema KB haiguse olemuse seisukohast kasvajatüübist tulenev kasvaja. Haiguse olemuse kohta lisateavet vt jaotisest *Kasvajatüübi valimine* leheküljel 6.
- ▶ Geneetilist leidu seostatakse kasu või ravi kasulikkuse puudumisega ja see on diagnostika või prognoosi seisukohalt tähtis vastavalt avaldatud ESMO, ASCO või muude USA olulisemate kliinilise praktika suuniste alusel. Proovi kasvajatüüp peab võrduma või olema KB haiguse olemuse seisukohast kasvajatüübist tulenev kasvaja. Haiguse olemuse kohta lisateavet vt jaotisest *Kasvajatüübi valimine* leheküljel 6.

Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud

Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud lisatakse analüüsi TSO Comprehensive aruande jaotisesse Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) (vt jaotist *Analüüsi TruSight Oncology Comprehensive aruanne* leheküljel 18). Geneetilised leiud lisatakse aruande jaotisesse Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud), kui need vastavad järgmistele kriteeriumidele.

- ▶ Geneetiline leid vastab kriteeriumile Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) (st EMA heakskiidetud ravimiinfo, FDA heakskiidetud ravimiinfo, ESMO suunised või ASCO suunised või muud olulisemad USA suunised), kuid ainult siis, kui proovi kasvajatüüp ei vasta KB seostatud kasvajatüübile. Seega ei tohi proovi kasvajatüüp võrduda ega olla KB seostatud kasvajatüübist tulenev kasvajatüüp.
- ▶ Varianti seostatakse ravi, diagnostika või prognoosiga kliinilist uuringut kirjeldavates kirjandusallikates. Proovi kasvajatüüp peab võrduma või olema KB seisukohast kasvajatüübist tulenev kasvaja.
- ▶ Variant on lehel clinicaltrials.gov või EL-i kliiniliste uuringute registrisse (EU Clinical Trials Register, EUCTR) registreeritud kliinilisse uuringusse (I/II, II, II/III, III või IV faasi) kaasamise kriteerium. Proovi kasvajatüüp peab võrduma või olema kliinilise uuringu kasvajatüübist tulenev kasvaja.

TMB ja MSI lisatakse alati aruande jaotisele Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) olenemata proovi kasvajatüübist.

KB uuendustest tingitud taseme muutused

Kuivõrd erinevate variantide kohta kogunevad täppisonkoloogias kliinilised tõendid, muutuvad kättesaadavaks KB uuendused, mis neid muutusi kajastavad. Läbi KB uuenduste võidakse leida variandid, mis esialgu olid piisavate kliiniliste tõendite puudumisel mitteleitavad, ja hiljem need variandid lisada aruande jaotisesse Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) või Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud). Samuti võidakse variandid liigutada jaotisest Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) jaotisesse Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) või vastupidi. Aruandele ei lisata variante, mis ei vasta ühegi taseme kriteeriumidele. KB-sse pole lisatud eelsoodumusi või seoseid vähiriskiga ja need ei mõjuta taseme määramist. Taseme määramisega seotud raviseosed on piiratud sihipärase vähiraviga ja immuunraviga (välja arvatud rakupõhine immuunravi).

Positiivsed CDx-i tulemused

Kaasdiagnostika tulemustes esitatud kaasdiagnostika variante ei esitata jaotistes Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) ja Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) esitatud ühe variandiga geneetiliste leidudena. Mitut varianti sisaldavad geneetilised leiud võidakse siiski jaotistes Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) ja Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) esitada, isegi kui üks variantidest on esitatud jaotises Companion Diagnostic Results (Kaasdiagnostika tulemused).

Andmebaasi COSMIC annotatsioonid

Kui on kohaldatav, siis märgitakse jaotistes Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) või Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) toodud variandid COSMIC andmebaasi ID-ga, mis on KB osaks olevast vähi somaatiliste mutatsioonide kataloogist (Catalog of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC).

Analüüsi väljundid

Analüüsi lõpetamisel loob tarkvara Local Run Manager App analüüsimoodul TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module süsteemi konfigureeritud väljundkausta analüüsikausta. Lisateavet väljundkausta konfigureerimise kohta vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.

Analüüsi väljundi vaatamiseks tehke järgmist:

- 1 Liikuge analüüsikausta sisaldavasse kataloogi.
- 2 Väljundfailide vaatamiseks avage analüüsikaust.
Analüüsikausta nimi vormindatakse kujul **Analysis_#**, kus # on vaikumisi nr 1 ja see number kasvab iga analüüsi uuesti järjestamisega ühe võrra. Analüüsikausta luuakse alamkaust kujul **AAAACKPP_HHMMSS**, mis näitab analüüsi tegemise kuupäeva ja kellaega (nt 20210101_145958).

Failid

Selles jaotises kirjeldatakse analüüsil loodud kokkuvõtvaid väljundfaile.

Tulemuste aruanded

Iga patsiendiproovi kohta, mis läbib edukalt analüüsi, luuakse analüüsi TSO Comprehensive PDF- ja JSON-vormingus aruanded. Tulemused kuvatakse eelvaateks jaotise Results Reports (Tulemuste aruanded) vahekaardil Samples and Results (Proovid ja tulemused). Proovid, mis ei läbinud analüüsi edukalt, kuvatakse koos veateatega. Analüüsi TSO Comprehensive ühe PDF-vormingus aruande allalaadimiseks valige käsk **Export Report** (Ekspordi aruanne). Analüüsi TSO Comprehensive kõigi lõpetatud proovide aruannete nägemiseks vt analüüsi väljundkausta.

Analüüsi TruSight Oncology Comprehensive aruanne

Järgmistes tabelites on kirjeldatud jaotisi analüüsi TSO Comprehensive aruandes, mis luuakse PDF- ja JSON-vormingus iga patsiendiproovi kohta. PDF-aruanne on inimloetav, JSON-aruanne koosneb aga andmestruktuuridest, mis on mõeldud masintöötluks. Teave, mis sisaldub ainult JSON-aruannetes ja mida PDF-aruannetele ei lisata, märgistatakse PDF-aruannetes kui N/A (EI KOHALDATA). Aruandele ei lisata variante, mida ei esitata jaotises Companion Diagnostic Results (Kaasdiagnostika tulemused) või mis ei vasta suunises Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance or Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Kliiniliselt tähtsad või võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) toodud kaasamise kriteeriumidele.

Tulemuste tõlgendamist vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*.

Lisateavet JSON-aruannete struktuuri, väljade ja võimalike väärtuste kohta vt Illumina toe veebilehelt TSO Comprehensive mooduli toelehe JSON-skeemist.

- ▶ **Sample, Run, and Analysis Information** (Proovi, analüüsi ja analüüsiteave) – sisaldab patsiendiproovi ja aruande üldteavet.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Report Date (Aruande kuupäev) | reportDate | Aruande loomise kuupäev. |
| Ei kohaldata | reportTime | Aruande loomise kellaeg. |
| Sample ID (Proovi ID) | sampleInformation / sampleId | Proovi identifikaator. Ei sisalda patsiendi demograafilisi andmeid. |
| Tumor Type (Kasvajatuüp) | sampleInformation / tumorType | Patsiendiprooviga seotud kasvajatüüp. |
| Ei kohaldata | sampleInformation / tumorTypeCode | Patsiendiprooviga seotud kasvajatüübi kood. |
| Ei kohaldata | sampleInformation / tumorTypePath | Patsiendiprooviga seotud kasvajatüübi signaalirada (haiguse olemuse seisukohast). |
| Ei kohaldata | sampleInformation / tumorTypeCodePath | Patsiendiprooviga seotud kasvajatüübi koodi signaalirada (haiguse olemuse seisukohast). |
| Sex (Sugu) | sampleInformation / sex | Patsiendi sugu (Male (Meessoost), Female (Naissoost) või Unknown (Teadmata)). |
| Analysis Date (Analüüsi kuupäev) | sampleInformation / analysisDate | Teisese analüüsi lõpetamise kuupäev. |
| Ei kohaldata | sampleInformation / analysisTime | Teisese analüüsi lõpetamise kellaeg. |
| Run ID (Analüüsi ID) | sampleInformation / analysisRunId | Sekveneerimiskäituse ID. |
| Ei kohaldata | sampleInformation / analysisRunName | Sekveneerimiskäituse nimi. |

- **Quality Control** (Kvaliteedikontroll) – sisaldab kvaliteedikontrolli teavet. Lisateavet kvaliteedikontrolli hindamise kohta vt jaotisest *Lisa A. Kvaliteedikontrolli mõõdikute vooskeem leheküljel 44.*

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) | qualityControl / status / (analüüsi element märgisega = Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll)) | <p>Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad kõikidele sekveneerimiskäituse proovidele.</p> <p>PASS (LÄBITUD) – analüüs on kehtiv.</p> <p>FAIL või N/A (NURJUNUD või EI KOHALDATA) – analüüs on kehtetu. Kõik RNA ja DNA proovipõhised kvaliteedikontrolli olekud on N/A (EI KOHALDATA) (DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll), DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll), DNA Small Variant and TMB QC (DNA väikese variandi ja TMB kvaliteedikontroll), DNA Copy Number Variant QC (DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontroll), RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll)) ja raportis puuduvad nimetatud variandid või biomarkerid.</p> <p>Juhiseid kontrollproovide tulemuste põhjal analüüsi ja patsiendiproovide kehtivuse määramiseks vt <i>analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789).</i></p> |
| RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll) | qualityControl /status / (analüüsi element märgisega = RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll)) | <p>RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad sekveneeritud RNA-teegi kohta.</p> <p>PASS (LÄBITUD) – RNA-teek läbis kõik RNA-põhised kvaliteedikontrolli mõõdikud.</p> <p>FAIL (NURJUNUD) – RNA-teegi üks või rohkem RNA-põhist kvaliteedikontrolli mõõdikut nurjusid.</p> <p>N/A (EI KOHALDATA) – proovi RNA-teeki ei sekveneeritud või funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD). Kui funktsiooni väärtus on FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA), puuduvad aruandes RNA variandi tüübid (fusiooni või splaissingu variandid).</p> |
| DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) | qualityControl / status / (analüüsi element märgisega = DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll)) | <p>DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad sekveneeritud DNA-teegi kohta.</p> <p>PASS (LÄBITUD) – DNA-teek läbis saastumise kvaliteedikontrolli mõõdiku.</p> <p>FAIL (NURJUNUD) – DNA-teegi saastumise kvaliteedikontrolli mõõdik nurjus.</p> <p>N/A (EI KOHALDATA) – proovi DNA-teeki ei sekveneeritud või funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD). Kui funktsiooni väärtus on FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA), siis DNA variandi tüüpe (väikesed variandid, koopiaarvu variandid) ega DNA biomarkereid (TMB, MSI) ei leitud.</p> |
| DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll) | qualityControl / status / (analüüsi element märgisega = DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll)) | <p>DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad sekveneeritud DNA-teegi kohta.</p> <p>PASS (LÄBITUD) – DNA-teek läbis MSI-põhise kvaliteedikontrolli ja ülesvoolu DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud.</p> <p>FAIL (NURJUNUD) – DNA-teegi MSI-põhine kvaliteedikontrolli mõõdik nurjus.</p> <p>N/A (EI KOHALDATA) – proovi DNA-teeki ei sekveneeritud, proovi funktsiooni DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD) või funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD). Kui funktsiooni väärtus on FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA), siis MSI biomarkerit ei lisata ja seda märgitakse kui Not evaluable (Mitte hinnatav).</p> |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DNA Small Variant and TMB QC (DNA väikese variandi ja TMB kvaliteedikontroll) | qualityControl / status / (analüüsi element märgisega = DNA Small Variant QC (DNA väikese variandi kvaliteedikontroll)) | DNA Small Variant and TMB QC (DNA väikese variandi ja TMB kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad sekveneeritud DNA-teegi kohta. PASS (LÄBITUD) – DNA-teek läbis väikese variandi ja TMB-põhise kvaliteedikontrolli mõõdikud ja ülesvoolu DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdiku. FAIL (NURJUNUD) – DNA-teegi üks või rohkem väikese variandi või TMB-põhist kvaliteedikontrolli mõõdikut nurjus. N/A (EI KOHALDATA) – proovi DNA-teeki ei sekveneeritud, proovi funktsiooni DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD) või funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD). Kui funktsiooni väärtus on FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA), siis puuduvad aruandest väikesed variandid, TMB biomarkerit ei lisata ning seda märgitakse kui Not evaluable (Mitte hinnatav). |
| DNA Copy Number Variant QC (DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontroll) | qualityControl / status / (analüüsi element märgisega = DNA Copy Number Variant QC (DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontroll)) | DNA Copy Number Variant (CNV) (DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontroll) olekud PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA) kehtivad sekveneeritud DNA-teegi kohta. PASS (LÄBITUD) – DNA-teek läbis kõik koopiaarvu variandi põhised kvaliteedikontrolli mõõdikud ja ülesvoolu DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdiku. FAIL (NURJUNUD) – DNA-teegi üks või rohkem koopiaarvu variandi põhised kvaliteedikontrolli mõõdikut nurjus. N/A (EI KOHALDATA) – proovi DNA-teeki ei sekveneeritud, proovi funktsiooni DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD) või funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus oli FAIL (NURJUNUD). Kui funktsiooni väärtus on FAIL (NURJUNUD) või N/A (EI KOHALDATA), siis puuduvad aruandest geeni amplifikatsioonid. |

- ▶ **TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module and Knowledge Base Configuration** (Analüüsimooduli TruSight Oncology Comprehensive ja teabebaasi konfiguratsioon) – sisaldab aruande loomisel kasutatava tarkvara ja KB versioonide teavet.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Knowledge Base Version (Teabebaasi versioon) | softwareConfiguration / knowledgeBaseVersion | Analüüsimoodulisse TSO Comprehensive installitud teabebaasi versioon. |
| Knowledge Base Published Date (Teabebaasi väljaande kuupäev) | softwareConfiguration / knowledgeBasePublishedDate | Aruande loomiseks kasutatud teabebaasiga seotud kuupäev. |
| Module Version (Mooduli versioon) | softwareConfiguration / moduleSoftwareVersion | Aruande loomiseks kasutatud analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon. |
| Claims Package Version (Patendinoete paketi versioon) | softwareConfiguration / claimsPackageVersion | Analüüsimoodulisse TSO Comprehensive installitud patendinoete paketi versioon. |

- ▶ **Companion Diagnostic Results** (Kaasdiagnostika tulemused) – kaasdiagnostika (CDx) sihtotstarvete, milles on tuvastatud seotud variant või biomarker, tulemused on loetletud nii PDF- kui ka JSON-aruandes. Täiendavad kaasdiagnostika sihtotstarbed, milles seotud varianti või biomarkerit ei tuvastatud või mida ei hinnatud, on loetletud ainult JSON-aruandes. Vt jaotist *Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine* leheküljel 25.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli/väljad | Kirjeldus |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [Teatekast] | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / noEntryText | Selles jaotises kuvatakse teade valikuliselt. Võimalik on järgmine teade: No Companion Diagnostic biomarkers for the stated sample tumor type were detected (Selle proovi kasvajatüübi kohta ei tuvastatud kaasdiagnostika biomarkereid) – see teade lisatakse siis, kui kõigi CDx-i sihtotstarvete puhul kehtib üks järgmistest tingimustest. <ul style="list-style-type: none"> • Proov läbib kvaliteedikontrolli, kuid ühtki seotud varianti ega biomarkerit ei tuvastatud või proovi kasvajatüüp pole kohaldatav. • Proovi ei täida nõutud kvaliteedikontrolli mõõdikuid ja selle kasvajatüüp pole kohaldatav. |
| [Teatekast] | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / message | Selles jaotises kuvatakse teade valikuliselt. Võimalik on järgmine teade: One or more biomarkers or variant types failed QC, or the appropriate nucleic acid was not run (Ühel või mitmel biomarkeril või variantitüübil nurjus kvaliteedikontroll või sobivat nukleiinhapet ei käitatud) – see teade lisatakse, kui vähemalt üht proovi kasvajatüübile kohaldatavat CDx-i sihtotstarvet ei saanud hinnata, kuna kvaliteedikontroll nurjus või DNA- või RNA-teeki ei sekveneeritud. Kõik tuvastatud CDx-i biomarkerid kuvatakse selle teate all olevas tabelis. CDx-i sihtotstarbe mittehindamise põhjuseid vt jaotisest <i>Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine</i> leheküljel 25. |
| Ei kohaldu | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / companionDiagnosticName | Kaasdiagnostika sihtotstarbe nimetus. Sisaldab biomarkeri kirjeldust, ravi ja kasvajatüüpi. |
| Detected Variants/Biomarkers (Tuvastatud variandid/biomarkerid) | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / variants | Proovi puhul tuvastatud CDx-i sihtotstarbega seotud tuvastatud variantide või biomarkerite loend. JSON-aruandes on see väli CDx-i sihtotstarvete puhul tühi, kui tulemus ei võrdu tuvastatuga. |
| Therapy (Ravi) | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / therapy | CDx-i sihtotstarbega seotud ravimeetod. |
| Usage (Kasutus) | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / usage | CDx-i ravimeetodi kasutus (Indicated (Näidustatud) või See Note (Vt märkust)). JSON-aruandes on see väli CDx-i sihtotstarvete puhul olemas, kui tulemus ei võrdu tuvastatuga. Indicated (Näidustatud) – seotud ravimeetod on näidustatud. See Note (Vt märkust) – märkus kirjeldab ravimeetodi kasutust. |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli/väljad | Kirjeldus |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Details (Üksikasjad) | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / note reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / variants / (geneetilise leiu variandi analüüsielement) | Sisaldab valikulist märkust ja variandi üksikasjade loendit. PDF-aruandes vastab variantide üksikasjade loendi järjekord väljal Detected Variants/Biomarkers (Tuvastatud variantid/biomarkerid) toodud variantide järjekorrale. Variantide üksikasjade väljade loendit vt tabelitest Tabel 1 , Tabel 2 , Tabel 3 ja Tabel 4 . JSON-aruandes on need väljad CDx-i sihtotstarvete puhul tühjad, kui tulemus ei võrdu tuvastatuga. |
| Ei kohaldu | reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / detailedResult / result | CDx-i sihtotstarbe tulemuse kodeeritud väärtus. Võimalikud väärtused on järgmised. detected (tuvastatud) – CDx-i sihtotstarve kohaldu proovi kasvajatüübile ja proovis tuvastati üks või mitu CDx-i sihtotstarbega seotud varianti või biomarkerit. notDetected (ei tuvastatud) – CDx-i sihtotstarve kohaldu proovi kasvajatüübile, kuid proovis ei tuvastatud ühtki CDx-i sihtotstarbega seotud varianti ega biomarkerit. tumorTypeNonMatch (kasvajatüübi vaste puudub) – CDx-i sihtotstarve ei kohaldu proovi kasvajatüübile. nucleicAcidNA (nukleiinhappeid pole) – proovi puhul pole DNA-ega RNA-teeki sekveneeritud, mis on CDx-i sihtotstarbe jaoks nõutav. qcFail (kvaliteedikontroll nurjus) – CDx-i sihtotstarvet ei hinnatud, kuna kvaliteedikontroll nurjus. didNotCompleteAnalysis (analüüsi ei viidud lõpule) – proovi analüüsi ei viidud edukalt lõpule. negative (negatiivne) – kohatäite väärtus tulevaseks kasutamiseks. |

- ▶ **Other Alterations and Biomarkers Identified** (Muud tuvastatud muutused ja biomarkerid) – selles jaotises on proovi kasvaja profiili teave, kusjuures tuvastatud variantid TMB ja MSI on jagatud kategooriatesse Findings with Evidence of Clinical significance (Kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) või Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud). Tuvastatud variantide taseme määramise üksikasju vt jaotisest [Variantide kasvaja profiili määramine](#) leheküljel 15.
- ▶ **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance** (Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud) – selles jaotises on kõik kirjed geneetilised leiud, kas siis kliiniliselt tähtsad üksikvariantid või variantide rühm, mis omavad koos tuvastamisel kliinilist tähtsust. Kui ühtegi varianti ei tuvastata, kuvatakse aruandes teade No Detected Variants (Variante ei tuvastatud).

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Detected Variants (Tuvastatud variandid) | reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (geneetilise leiu analüüsielement) / variants | Geneetilise leiu osana tuvastatud variantide loend. Väikestele variantidele on lisatud geenisümbol ja valgu muutus, transkripti muutus või geneetiline muutus Inimese Genoomi Variatsiooni Ühingu (Human Genome Variation Society, HGVS) vormingus, nt NRAS p.(Gln61Arg). Geenide amplifikatsioonidele on lisatud geenisümbol, millele järgneb Gain (Võimendus), nt ERBB2 Gain. Fusioonidele on lisatud sümbolid ja mõlema partnergeeni nimed (andmebaasist GENCODE, 19. väljaanne), mis on eraldatud märkidega „-“ või „/“. Kui eraldamiseks on kasutatud „-“ märki, vastab geenijärjestus transkribeerimise suunale (5' otsast 3' suunas). Kui eraldamiseks on kasutatud „/“ märki, ei saanud transkribeerimise suunda tuvastada. Kui murdepunktis kattuvad mitmed geenid, nimetatakse need kõik ja eraldatakse semikooloniga. Splaissingu variantidele on lisatud geenisümbolid ja mõjutatud ekson(id) (kui on kohaldatav), nt MET Exon 14 skipped (MET 14. ekson on vahele jäetud). |
| Details (Üksikasjad) | reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (geneetilise leiu analüüsielement) / variants / (geneetilise leiu variandi analüüsielement) | Sisaldab variantide üksikasjade loendit. PDF-aruandes vastab variantide üksikasjade loendi järjekord väljal Detected Variants/Biomarkers (Tuvastatud variandid/biomarkerid) toodud variantide järjekorrale. Variantide üksikasjade väljade loendit vt tabelitest Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3 ja Tabel 4. |

- ▶ **Genomic Findings with Potential Clinical Significance** (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud) – selles jaotises on toodud TMB ja MSI, kui proovile on sekveneeritud DNA-tee. Selles jaotises on iga teine kirje geneetiline leid, mis on kas võimaliku kliinilise tähtsusega üksikvariant või variantide rühm, mis omavad koos tuvastamisel võimalikku kliinilist tähtsust. Kui ühtegi varianti ei tuvastata, kuvatakse aruandes teade No Detected Variants (Variante ei tuvastatud).

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TMB | reportFindings / otherFindings / biomarkers / tumorMutationalBurden | TMB on hinnanguline somaatiliste mutatsioonide arv, mida täheldatakse kasvajakududel kodeeritavas piirkonnas megabaasi kohta. TMB märgitakse olekus Not evaluable (Mitte hinnatav), kui seda ei saanud hinnata, sest kvaliteedikontroll nurjus või kuna proovile pole sekveneeritud DNA-teeki. TMB lisatakse alati jaotisesse Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud). |
| MSI | reportFindings / otherFindings / biomarkers / microsatelliteInstability | MSI olek. Võimalikud väärtused on järgmised: MSI-Stable – mikrosatelliidid on stabiilsed. MSI-High – mikrosatelliitne ebastabiilsus on suur. Not evaluable (Mitte hinnatav) – MSI olekut ei saanud hinnata, sest kvaliteedikontroll nurjus või pole proovile sekveneeritud DNA-teeki. MSI lisatakse alati jaotisesse Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud). |
| Detected Variants (Tuvastatud variandid) | reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (geneetilise leiu analüüsielement) / variants / (kõik analüüsielemendid) / detectedVariantLabel | Geneetilise leiu osana tuvastatud variantide loend. Väikestele variantidele on lisatud geenisümbol ja valgu muutus, transkripti muutus või geneetiline muutus Inimese Genoomi Variatsiooni Ühingu (Human Genome Variation Society, HGVS) vormingus, nt NRAS p.(Gln61Arg). Geenide amplifikatsioonidele on lisatud geenisümbol, millele järgneb Gain (Võimendus), nt ERBB2 Gain. Fusioonidele on lisatud sümbolid ja mõlema partnergeeni nimed (andmebaasist GENCODE, 19. väljaanne), mis on eraldatud märkidega „-“ või „/“. Kui eraldamiseks on kasutatud „-“ märki, vastab geenijärjestus transkribeerimise suunale (5' otsast 3' suunas). Kui eraldamiseks on kasutatud „/“ märki, ei saanud transkribeerimise suunda tuvastada. Kui murdepunktis kattuvad mitmed geenid, nimetatakse need kõik ja eraldatakse semikooloniga. Splaissingu variantidele on lisatud geenisümbolid ja mõjutatud ekson(id) (kui on kohaldatav), nt MET Exon 14 skipped (MET 14. ekson on vahele jäetud). |
| Details (Üksikasjad) | reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (geneetilise leiu analüüsielement) / variants | Sisaldab variantide üksikasjade loendit. PDF-aruandes vastab variantide üksikasjade loendi järjekord väljal Detected Variants/Biomarkers (Tuvastatud variandid/biomarkerid) toodud variantide järjekorrale. Variantide üksikasjade väljade loendit vt tabelitest Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3 ja Tabel 4. |

- ▶ **Companion Diagnostics QC** (Kaasdiagnostika kvaliteedikontroll) – selles jaotises on loetletud CDx-i sihtotstarbega seotud genoomi positsioonid, mille sügavus on piisav usaldusväärseks referentsnimetuseks. Loetletud on ainult need CDx-i sihtotstarbed, mis sisaldavad väikesi variante ja mida on proovi puhul hinnatud.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| [Positsioonide loend] | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / insufficientQuality / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / positions | Seotud CDx-i sihtotstarbe genoomi positsioonide loend pole piisava katvusega. |

- **Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated** (Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine) – selles jaotises kuvatakse kõik CDx-i installitud sihtotstarbed, kusjuures väljal on näidatud, kas CDx-i sihtotstarvet on proovi puhul hinnatud. Kui CDx-i sihtotstarvet pole hinnatud, kuvatakse põhjus.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor Type (Kasvajatuüp) | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / tumorType | Vastavalt sihtotstarbe teatisele. |
| Biomarkers (Biomarkerid) | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / biomarkers | Vastavalt sihtotstarbe teatisele. |
| Therapy (Ravi) | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / therapy | Vastavalt sihtotstarbe teatisele. |
| CDx Intended Use Evaluated (CDx-i sihtotstarbe hindamine) | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsielement) / intendedUseEvaluated | <p>Näitab, kas proovi CDx-i sihtotstarvet on hinnatud (Yes (Jah) / No (Ei)).</p> <p>CDx-i sihtotstarbe hindamiseks on nõutav CDx-i sihtotstarbega seotud nukleiinhapete või variandi/biomarkeri tüübi kindlate kvaliteedikontrolli kategooriate läbimine.</p> <p>Väikeste variantide (SNV, MNV, Indel) tuvastamisega seotud CDx-i sihtotstarvete puhul on nõutav DNA sekveneerimine ja järgmiste kvaliteedikontrolli kategooriate läbimine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) • DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) • DNA Small Variant & TMB QC (DNA väikeste variantide ja TMB kvaliteedikontroll) <p>Fusioonide tuvastamisega seotud CDx-i sihtotstarvete puhul on nõutav RNA sekveneerimine ja järgmiste kvaliteedikontrolli kategooriate läbimine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) • RNA Library QC (RNA-teegi kvaliteedikontroll) <p>Hindamiseks peab proovi kasvajatuüp olema sama mis tabelis „Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine“ loetletud kasvajatuüp või selle alamtüüp. Vt jaotist <i>Kasvajatuübi valimine</i> leheküljel 6.</p> |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comment (Kommentaari) | reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (CDx-i sihtotstarbe analüüsi-element) / comment | <p>Kui välja CDx Intended Use Evaluated (CDx-i sihtotstarbe hindamine) väärtus on Yes (Jah) ja lisakommentaari pole vajalikud, kuvatakse sellel väljal kriips.</p> <p>Kui välja CDx Intended Use Evaluated (CDx-i sihtotstarbe hindamine) väärtus on Yes (Jah) ja kuvamiseks on lisakommentaari, võidakse kuvada järgmist tüüpi kommentaar. Näide.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDx-i nõudega seotud mõne genoomi positsiooni katvus pole piisav. Vaadake täpsemat teavet jaotisest „Väikeste variantide tuvastamiseks ebapiisava katvusega kaasdiagnostika genoomi positsioonid“. <p>Kui välja CDx Intended Use Evaluated (CDx-i sihtotstarbe hindamine) väärtus on No (Ei), kuvatakse järgmist tüüpi kommentaar. Näited.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proovi kasvajatüüp ei ühti CDx-i sihtotstarbele vastava kasvajatüübiga. • CDx-i biomarkeriga seotud DNA või RNA andmed pole saadaval. • Nõutavat kvaliteedikontrolli kategooriat ei läbitud. |

- **About the Test, Informatics Details, Limitations** (Teave analüüsi, informaatika üksikasjade, piirangute kohta) – sisaldab analüüsi üldteavet ja piiranguid.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| About the Test (Teave analüüsi kohta) | about / description | Analüüsi kirjeldus. |
| Informatics Details (Informaatika üksikasjad) | details / (üks JSON-aruande atribuut alamjaotise kohta) | Aruande jaotiste ja muude informaatika üksikasjade lühikirjeldus. |
| Limitations (Piirangud) | limitations / description | Analüüsi ja aruande piirangute loend. |

- **TruSight Oncology Comprehensive Gene Panel** (TruSight Oncology Comprehensive analüüsimooduli geenipaneel) – sisaldab geenipaneeli teavet.

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli | Kirjeldus |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gene Panel (Geenipaneel) | genePanel / geneList / genes genePanel / geneList / genes / variants | Paneeli kuuluvate geenide loend, sh joonealused märkused selle kohta, milliseid variandi tüüpe milliste geenide jaoks hinnatakse. Kõikides geenides on nimetatud väikesed variandid. |

Tabel 1 Väikese variandi üksikasjad aruandes

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type (Tüüp) | type / value | Üksikasjalik variandi tüüp. Väikeste variantide võimalikud väärtused on järgmised: SNV (single nucleotide variant) – üksiknukleotiidi variant. Insertion (Insertsioon) – kuni 25 aluspaari ulatuses nukleotiidide lisandumine. Deletion (Deletsioon) – kuni 25 aluspaari ulatuses nukleotiidide eemaldamine. MNV (multi-nucleotide variant) – mitme nukleotiidi variant, milles kaks või kolm nukleotiidi asendatakse sama arvu nukleotiididega. Indel (Indel) – üks või rohkem nukleotiidi asendatakse ühe või rohkema nukleotiidiga ning seda ei loeta ei SNV-ks ega MNV-ks. Tavaliselt kutsutakse taolist asendust deletsioon-insertsiooniks. |
| VAF (Variant allele frequency (Variandi alleeli esinemissagedus)) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = VAF) / value | Variandi alleeli esinemissagedus (protsendina). |
| Consequence (Tagajärg) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Consequence (Tagajärg)) / value | Variandi tagajärg jaotisest Sequence Ontology (Järjestuse olemus). |
| Nucleotide Change (Nukleotiidi muutus) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Nucleotide Change (Nukleotiidi muutus)) / value | Kodeeriva DNA referentsjärjestuse muutus (nt RefSeqi transkript) HGVS nomenklatuuris. Kui variant ei mõjuta transkripti, siis lisatakse genoomi referentsjärjestuse muutus HGVS nomenklatuuris. |
| Genomic Position (Genoomi positsioon) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Genomic Position (Genoomi positsioon)) / value | Genoomi positsioon (hg19) kromosoomis: positsiooni vorming. Näitab referentsalleeli esimese aluse positsiooni. |
| Reference Allele (Referentsalleel) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Reference Allele (Referentsalleel)) / value | Referentsalleel. |
| Alternate Allele (Alternatiivalleel) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Alternate Allele (Alternatiivalleel)) / value | Alternatiivalleel. |
| Ei kohaldata | cosmicIds | Variandiga seotud genoomi mutatsioonide ID-d andmebaasist "Vähi somaatiliste mutatsioonide kataloog" (Catalogue of Somatic Mutations In Cancer, COSMIC), kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / vcfChromosome | Kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / vcfPosition | Genoomi positsioon (hg19). Näitab referentsalleeli esimese aluse positsiooni (detailedSmallVariantData / referenceAllele field). |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / vcfRefAllele | Referentsalleel. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / vcfVariantFrequency | Variandi alleeli esinemissagedus. |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts | Transkripti üksikasjalik annotatsioon (kui on kohaldatav). Lisatakse ainult üks eelistatud transkript. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / transcript | Transkripti ID. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / source | Transkripti allikas (nt RefSeq). |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / bioType | Transkripti biotüübi klassifikatsioon andmebaasi Ensembl alusel. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / aminoAcids | Aminohappe muutus, kui on kohaldatav (nt G/D). |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / cdnaPos | Komplementaarse DNA (cDNA) positsioon. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / codons | Koodoni järjestuse muutus (nt gGt/gAt), kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / cdsPos | Kodeeriva järjestuse positsioon, kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / exons | Variandi mõjutatud ekson(id) ja eksonite koguarv, kui on kohaldatav. Nt tähendaks 4–6/7, et mõjutati eksoneid 4, 5 ja 6 ning antud transkriptis on kokku 7 eksonit. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / introns | Variandi mõjutatud intronid, kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / geneld | Geeni ID vastavalt USA Riikliku Biotehnoloogia Infokeskuse (National Center for Biotechnology Information, NCBI) andmetele. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / hgnc | Geenisümbol vastavalt Inimgenoomi Organisatsiooni komitee (HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) andmetele. |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / consequence | Variandi tagajärgede maatriks jaotisest Sequence Ontology (Järjestuse olemus). |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / hgvs | Kodeeriva DNA referentsjärjestuse muutus (nt RefSeqi transkript) HGVS nomenklatuuris, kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / hgvsp | Valgu järjestuse muutus HGVS nomenklatuuris, kui on kohaldatav. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / isCanonical | Väärtus on tõene, kui transkripti loetakse geeni kanooniliseks transkriptiks, muul juhul on väärtus väär. Geeni kanooniline transkript määratakse järgmistel tingimustel: Arvestatakse ainult NM ja NR transkripte. Geeni transkripte sortitakse järgmises järjekorras: <ul style="list-style-type: none"> • Genoomi referentslookuse (Locus Reference Genomic, LRG) kirjeid arvestatakse enne mitte-LRG kirjeid. • Laskuvas järjestuses CDS-lõigud. • Laskuvas järjestuses transkriptide lõigud. • Juurdepääsu number. Taolise sortimise alusel loetakse esimest transkripti kanooniliseks. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / proteinId | Valgu ID. |
| Ei kohaldata | detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (esimene analüüsi element) / proteinPos | Valgu positsioon. |

Tabel 1 esitatud annotatsioonid (positsiooniteave, tagajärjed jne) põhinevad genoomis vasakule joondatud variantidel vastavalt järgmise põlvkonna sekveneerimismõõtudele. Selle reegli üks erand on see, et HGVS-i nomenklatuur on joondatud paremale koos vastava referentsjärjestusega vastavalt HGVS-i standardile. Kui insertioonid ja deletsioonid toimuvad madala kompleksusega genoomipiirkondades, võivad vasakule joondatud ja paremale joondatud esitused viidata erinevatele asukohtadele.

Tabel 2 Geeni amplifitseerimise üksikasjad aruandes

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type (Tüüp) | type / value | Üksikasjalik variandi tüüp. Geeni amplifitseerimise võimalikud väärtused on muuhulgas järgmised: CNV – koopiaarvu variant (geeni amplifikatsioonid on ainsad aruandes toodud koopiaarvu variandid). |
| Fold Change (Kordsuse muutus) | detailedCopyNumberVariantData / foldChange | Proovi normeeritud lugemisügavuse kordsuse muutus võrreldes diploidse genoomi normeeritud lugemisügavusega. |
| Ei kohaldata | detailedCopyNumberVariantData / copyNumberType | Kõikide geeni amplifikatsioonide väärtus on <DUP>. |

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| Ei kohaldata | detailedCopyNumberVariantData / gene | Geenisümbol. |
| Ei kohaldata | detailedCopyNumberVariantData / chromosome | Geeni kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedCopyNumberVariantData / startPosition | Geeni algasend (hg19). |
| Ei kohaldata | detailedCopyNumberVariantData / endPosition | Geeni lõppasend (hg19). |

Tabel 3 Fusiooni üksikasjad aruandes

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type (Tüüp) | type / value | Üksikasjalik variandi tüüp. Fusiooni võimalikud väärtused on muuhulgas: Fusion (Fusioon) |
| Breakpoint 1 (1. murdepunkt) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Breakpoint 1 (1. murdepunkt)) / value | RNA-s täheldatud fusiooni 1. murdepunkt. Kromosoom: positsiooni vorming (hg19). |
| Breakpoint 2 (2. murdepunkt) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Breakpoint 2 (2. murdepunkt)) / value | RNA-s täheldatud fusiooni 2. murdepunkt. Kromosoom: positsiooni vorming (hg19). |
| Fusion Supporting Reads (Fusiooni toetavad lugemid) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Fusion Supporting Reads (Fusiooni toetavad lugemid)) / value | Fusiooni toetavate lugemite loend. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / fusionDirectionalityKnownAndIndicatedByGeneOrder | Väärtus on tõene, kui geeni/transkripti järjestus vastab transkribeerimise suunale (5' otsast 3' suunas). Väärtus on väär, kui suunda ei saanud tuvastada. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / fusionSupportingReads | Fusiooni toetavate lugemite loend. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner1 / gene | Geeni(de) sümbolid või nimi/nimed (andmebaasist GENCODE, 19. väljaanne), mis kattuvad 1. murdepunktiga. Murdepunktis kattuvad mitu geeni eraldatakse omavahel semikooloniga. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome | 1. murdepunkti kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner1 / position | 1. murdepunkti positsioon (hg19). |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner2 / gene | Geeni(de) sümbolid või nimi/nimed (andmebaasist GENCODE, 19. väljaanne), mis kattuvad 2. murdepunktiga. Murdepunktis kattuvad mitu geeni eraldatakse omavahel semikooloniga. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner2 / chromosome | 2. murdepunkti kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedGeneFusionData / partner2 / position | 2. murdepunkti positsioon (hg19). |

Tabel 4 Splaissingu variandi üksikasjad aruandes

| PDF-aruande väli | JSON-aruande väli (JSON elemendi variandi vastav rada) | Kirjeldus |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type (Tüüp) | type / value | Üksikasjalik variandi tüüp. Splaissvariantide võimalikud väärtused on järgmised. Splice Variant (Splaissingu variant) |
| Affected Exon(s) (Mõjutatud ekson (id)) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Affected Exon(s) (Mõjutatud ekson(id))) / value | Splaissingu variandi mõjutatud ekson(id), kui on kohaldatav. Nt tähendaks 4–6, et mõjutati eksoneid 4, 5 ja 6. |
| Transcript (Transkript) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Transcript (Transkript)) / value | Transkripti ID (RefSeq). |
| Breakpoint Start (Murdepunkti algus) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Breakpoint Start (Murdepunkti algus)) / value | Täheldatud splaissingu variandi murdepunkti algus RNA-s. Kromosoom: positsiooni vorming (hg19). |
| Breakpoint End (Murdepunkti lõpp) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Breakpoint End (Murdepunkti lõpp)) / value | Täheldatud splaissingu variandi murdepunkti lõpp RNA-s. Kromosoom: positsiooni vorming (hg19). |
| Splice Supporting Reads (Splaissingut toetavad lugemid) | additionalInfo / (analüüsi elemendi märgise atribuut = Splice Supporting Reads (Splaissingut toetavad lugemid)) / value | Splaissingut toetavate lugemite loend. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / breakpointStartChromosome | Murdepunkti alguse kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / breakpointStartPosition | Murdepunkti alguse positsioon (hg19). |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / breakpointEndChromosome | Murdepunkti lõpu kromosoom. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / breakpointEndPosition | Murdepunkti lõpu positsioon (hg19). |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / spliceSupportingReads | Splaissingut toetavate lugemite loend. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / annotation / source | Transkripti allikas (nt RefSeq). |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / annotation / gene | Geenisümbol. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / annotation / affectedExons | Splaissingu variandi mõjutatud ekson(id) ja eksonite koguarv, kui on kohaldatav. Nt tähendaks 4–6/7, et mõjutati eksoneid 4, 5 ja 6 ning antud transkriptis on kokku 7 eksonit. |
| Ei kohaldata | detailedSpliceVariantData / annotation / transcript | Transkripti ID. |

Proovileht

Faili nimi: SampleSheet.csv

Igale analüüsile loob analüüsimoodul TSO Comprehensive komadega eraldatud proovilehe (SampleSheet.csv). See fail sisaldab analüüsi seadistamisel tarkvarale esitatud prooviteavet. Proovilehtedel on päis, mis sisaldab analüüsi teavet ja konkreetsetes läbivooluküvettides töödeldud prooviteekide kirjeldust (üks andmerida iga prooviteegi kohta).



ETTEVAATUST!

Proovilehe faili muutmine mõjutab negatiivselt edaspidiseid protsesse, sh valede vastuste saamist või analüüsi nurjumist.

Järgmises tabelis on toodud proovilehe üksikasjalik teave.

| Veeru nimi | Kirjeldus |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sample_ID (Proovi ID) | Proovi ID, kusjuures DNA-teekidele on lisatud märke „-DNA” ja RNA-teekidele märke „-RNA”. |
| i7_Index_ID (i7 registri ID) | i7 indeksi nimi. Üksikasju selle kohta, kuidas proovilehe indeksi ID vastendub analüüsi seadistamisel sisestatud indeksi ID-le, vt dokumendist <i>Illumina Adapter Sequences (Illumina adapterijärjestused)</i> (dokumendi nr 1000000002694). |
| index (register) | i7 indeksi järjestus. |
| i5_Index_ID (i5 registri ID) | i5 indeksi nimi. Üksikasju selle kohta, kuidas proovilehe indeksi ID vastendub analüüsi seadistamisel sisestatud indeksi ID-le, vt dokumendist <i>Illumina Adapter Sequences (Illumina adapterijärjestused)</i> (dokumendi nr 1000000002694). |
| index2 (register 2) | i5 indeksi järjestus. |
| Sample_Type (Proovi tüüp) | DNA või RNA. |
| Pair_ID (Paari ID) | Proovi ID (samast proovist pärit DNA- ja RNA-teekidele kasutatakse sama ID-d). |
| Sample_Description (Proovi kirjeldus) | Proovi kirjeldus. |
| Tumor_Type (Kasvajatüüp) | Patsiendiproovide kasvajatüüp. Kontrollproovide kontrollitüüp. |
| Sex (Sugu) | Patsiendi sugu (Male (Meessoost), Female (Naissoost) või Unknown (Teadmata)). |

Control Output Report (Kontrolli väljundi aruanne)

Failinimi: ControlOutput.csv

Kontrolli väljundi aruanne on tabeleraldusega fail, milles sisaldub kõikide analüüsis analüüsitud kontrollproovide teave kvaliteedikontrolliks. Analüüsimoodul TSO Comprehensive ei muuda patsiendiproove kontrollproovide tulemuste põhjal automaatselt kehtetuks. Juhiseid kontrollproovide tulemuste põhjal analüüsi ja patsiendiproovide kehtivuse määramiseks vt *analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*.

Kontrolli väljundi aruanne sisaldab järgnevaid jaotisi ja nende vastavaid välju (analüüsi ID on toodud enne esimest jaotist):

► Control Types (Kontrollitüübid) – sisaldab igat analüüsis kasutatud kontrollproovi teavet.

| Väli | Kirjeldus |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Control Type (Kontrollitüüp) | Kontrollproovi kontrollitüüp. Võimalikud väärtused on muuhulgas DNA External Control (DNA väline kontroll), DNA No-Template Control (mittematriits-DNA kontroll), RNA External Control (RNA väline kontroll) või RNA No-Template Control (mittematriits-RNA kontroll). |
| Sample_ID (Proovi ID) | Kontrollproovi Sample ID (Proovi ID). Kui seda kontrollitüüpi analüüsis ei analüüsitud, on väärtuseks Not Run (Ei analüüsitud). |
| AnalysisComplete (Analüüs lõpetatud) | Näitab, kas selle kontrollproovi analüüs on lõppenud. Võimalikud väärtused on muuhulgas TRUE (TÕENE), FALSE (VÄÄR), NA (EI KOHALDATA). |
| Overall Result (Üldtulemus) | Kontrollproovi kvaliteedikontrolli tulemus. Võimalikud väärtused on muuhulgas PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD), NA (EI KOHALDATA). |
| Sensitivity Value (Tundlikkusaste) | Kontrollproovi arvatud tundlikkusaste. Tähistab kontrollproovis tuvastatud kontrollvariantide arvu eeldatavate kontrollvariantide koguarvu suhtes. Kehtib ainult järgmistele kontrollitüüpidele: DNA External Control (DNA välised kontrollid) ja RNA External Control (RNA välised kontrollid). |
| Sensitivity Threshold (Tundlikkuslävi) | Väikseim kontrollproovi tundlikkuslävi, mis on vajalik kvaliteedikontrolli tulemuseks PASS (LÄBITUD). Kehtib ainult järgmistele kontrollitüüpidele: DNA External Control (DNA välised kontrollid) ja RNA External Control (RNA välised kontrollid). |

► Analysis Details (Analüüsi üksikasjad) – sisaldab analüüsiteavet.

| Väli | Kirjeldus |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Report Date (Aruande kuupäev) | Kontrolli aruande loomise kuupäev. |
| Report Time (Aruande kellaaeg) | Kontrolli aruande loomise kellaaeg. |
| Module Version (Mooduli versioon) | Analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon. |
| Pipeline Version (Konveieri versioon) | Analüüsi konveieri/töövoogu versioon. |

► Sequencing Run Details (Sekvenerimiskäituse üksikasjad) – sisaldab sekvenerimiskäituse teavet.

| Väli | Kirjeldus |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Run Name (Analüüsi nimi) | Sekvenerimiskäituse nimi. |
| Run Date (Analüüsi kuupäev) | Sekvenerimiskäituse kuupäev. |
| Instrument ID (Seadme ID) | Konkreetses sekvenerimisseadmega seotud unikaalne ID. |
| Instrument Control Software Version (Seadme juhtimistarkvara versioon) | Analüüsis kasutatava NextSeq Control Software (NCS) juhtimistarkvara versioon. |
| Instrument Type (Seadmetüüp) | Sekvenerimisseadme tüüp. |
| RTA Version (RTA versioon) | Sekvenerimiskäitusel kasutatava Real-Time Analysis (RTA) tarkvaraversioon. |
| Reagent Cartridge Lot Number (Reaktiivikasseti partiinumber) | Analüüsis kasutatava reaktiivikasseti partiinumber. |

- **Analysis Status** (Analüüsi olek) – sisaldab teavet, kas iga kontrollproovi analüüs lõpetati ja kas mõne proovi analüüs nurjus tarkvaravea tõttu.

| Väli | Kirjeldus |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sample_ID (Proovi ID) | Kontrollproovi Sample ID (Proovi ID). Analüüsis mitte analüüsitud kontrollitüübi/-tüüpide väärtus on Not Run (Ei analüüsitud). |
| COMPLETED_ALL_STEPS | Näitab, kas läbiti kontrollproovi analüüsi kõik etapid. Võimalikud väärtused on muuhulgas TRUE (TÕENE), FALSE (VÄÄR), NA (EI KOHALDATA). Väärtuse FALSE (VÄÄR) korral pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |
| FAILED_STEPS | Tarkvaravea tõttu nurjunud analüüsi etappide loend. Kui loendis kuvatakse mis tahes etappi, siis pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |
| STEPS_NOT_EXECUTED | Tarkvaravea tõttu mis tahes mittesooritatud etappide loend. Kui loendis kuvatakse mis tahes etappi, siis pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |

- **Small Variants Truth Table Results** (Väikeste variantide tõsete tulemuste tabel) – sisaldab teavet, millised kontroll-DNA väikesed variandid tuvastati DNA välises kontrollis DNA External Control (DNA positiivne kontroll) või milliseid ei tuvastatud (üks rida kontrollvariandi kohta). Kui sekveneerimiskäitusel ei kasutatud kontrolli DNA External Control (DNA väline kontroll), siis kuvatakse väärtused NA (EI KOHALDATA).

| Väli | Kirjeldus |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Detected (Tuvastatud) | Näitab, kas kontrollproovis tuvastati kontroll-DNA väike variant. Võimalikud väärtused on muuhulgas TRUE (TÕENE), FALSE (VÄÄR), NA (EI KOHALDATA). |
| HGNC Gene Name (HGNC geeni nimi) | Kontroll-DNA väikese variandiga seotud geenisümbol Inimgenoomi Organisatsiooni komitee (HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) järgi. |
| Chromosome (Kromosoom) | Kontroll-DNA väikese variandi kromosoom. |
| Position (Asend) | Kontroll-DNA väikese variandi asend (hg19). |
| Reference Allele (Referentsalleel) | Kontroll-DNA väikese variandi referentsalleel. |
| Alternative Allele (Alternatiivalleel) | Kontroll-DNA väikese variandi alternatiivne alleel. |

- **Splice Variants Truth Table Results** (Splassingu variantide tõsete tulemuste tabel) – sisaldab teavet, millised kontroll-RNA splassingu variandid tuvastati RNA välises kontrollis RNA External Control (RNA positiivne kontroll) või milliseid ei tuvastatud (üks rida kontrollvariandi kohta). Kui sekveneerimiskäitusel ei kasutatud kontrolli RNA External Control (RNA väline kontroll), siis kuvatakse väärtused NA (EI KOHALDATA).

| Väli | Kirjeldus |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Detected (Tuvastatud) | Näitab, kas kontrollproovis tuvastati kontroll-RNA splassingu variant. Võimalikud väärtused on muuhulgas TRUE (TÕENE), FALSE (VÄÄR), NA (EI KOHALDATA). |
| HGNC Gene Name (HGNC geeni nimi) | Kontroll-RNA splassingu variandiga seotud HGNC geenisümbol. |
| Breakpoint 1 (1. murdepunkt) | Kontroll-RNA splassingu variandi esimese murdepunkti kromosoom ja asend (hg19). |
| Breakpoint 2 (2. murdepunkt) | Kontroll-RNA splassingu variandi teise murdepunkti kromosoom ja asend (hg19). |

- **Fusions Truth Table Results** (Fusioonide tõeste tulemuste tabel) – sisaldab teavet, millised kontroll-RNA fusiooni variandid tuvastati RNA välises kontrollis RNA External Control (RNA positiivne kontroll) või milliseid ei tuvastatud (üks rida kontrollvariandi kohta). Kui sekveneerimiskäitusel ei kasutatud kontrolli RNA External Control (RNA väline kontroll), siis kuvatakse väärtused NA (EI KOHALDATA).

| Väli | Kirjeldus |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Detected (Tuvastatud) | Näitab, kas kontrollproovis tuvastati kontroll-RNA fusiooni variant. Võimalikud väärtused on muuhulgas TRUE (TÕENE), FALSE (VÄÄR), NA (EI KOHALDATA). |
| HGNC Gene Name 1 (1. HGNC geeni nimi) | Kontroll-RNA fusiooni variandi esimese murdepunktiga seotud HGNC geenisümbol. |
| HGNC Gene Name 2 (2. HGNC geeni nimi) | Kontroll-RNA fusiooni variandi teise murdepunktiga seotud HGNC geenisümbol. |

- ▶ **DNA NTC Library QC Metrics** (DNA NTC teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud) – sisaldab teavet kvaliteedikontrolli mõõdikutest, mida hinnati mittematriits-DNA kontrolli puhul. Olek PASS (LÄBITUD) näitab, et mõõdiku väärtus jääb spetsifikatsiooni alampiiri (lower specification limit, LSL) ja ülempiiri (upper specification limit, USL) vahemikku. Olek FAIL (NURJUNUD) näitab, et mõõdiku väärtus jääb väljapoole LSL või USL vahemikku. Kui sekveneerimiskäitusel ei kasutatud kontrolli DNA No-Template Control (mittematriits-DNA kontroll), siis kuvatakse väärtused NA (EI KOHALDATA).

| Mõõdik | Kirjeldus | Ühikud | Kvaliteedilävi |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|--------|----------------|
| MEDIAN_EXON_COVERAGE | Mediaanne eksoni fragmentide kattuvus üle kõikide eksoni aluste. | Arv | ≤ 8 |

- ▶ **RNA NTC Library QC Metrics** (RNA NTC teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud) – sisaldab teavet kvaliteedikontrolli mõõdikutest, mida hinnati mittematriits-RNA kontrolli korral. Olek PASS (LÄBITUD) näitab, et mõõdiku väärtus jääb spetsifikatsiooni alampiiri (lower specification limit, LSL) ja ülempiiri (upper specification limit, USL) vahemikku. Olek FAIL (NURJUNUD) näitab, et mõõdiku väärtus jääb väljapoole LSL või USL vahemikku. Kui sekveneerimiskäitusel ei kasutatud kontrolli RNA No-Template Control (mittematriits-RNA kontroll), siis kuvatakse väärtused NA (EI KOHALDATA).

| Mõõdik | Kirjeldus | Ühikud | Kvaliteedilävi |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|
| GENE_ABOVE_MEDIAN_CUTOFF | Geenide arv, mille mediaanne mittedubleeritud lugemisügavus üle kõigi lookuste on igale geenile > 20. | Arv | ≤ 1 |

Mõõdikute väljund

Faili nimi: MetricsOutput.tsv

Mõõdikute väljund on tabeleraldusega fail, milles sisaldub analüüsis analüüsitud patsiendiproovide teave kvaliteedikontrolliks.

Mõõdikute väljundfail sisaldab järgmisi jaotisi ja nendega seotud välju.

- ▶ **Header** (Päis) – sisaldab faili ja analüüsi üldteavet.

| Väli | Kirjeldus |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| Output Date (Väljundi kuupäev) | Selle faili loomise kuupäev. |
| Output Time (Väljundi kellaeg) | Selle faili loomise kellaeg. |
| Workflow Version (Töövoju versioon) | Analüüsi töövoju versioon. |
| Module Version (Mooduli versioon) | Analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon. |
| Run ID (Analüüsi ID) | Sekveneerimiskäituse ID. |
| Run Name (Analüüsi nimi) | Sekveneerimiskäituse nimi. |

- ▶ **Run QC Metrics** (Analüüsi kvaliteedikontrolli mõõdikud) – sisaldab sekveneerimiskäituse kvaliteedikontrolli teavet. See jaotis vastab analüüsi TSO Comprehensive aruande funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) olekule ja sisaldab üht rida iga kvaliteedikontrolli mõõdiku kohta, mis mõjutab funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) olekut. Analüüsi läbimiseks peavad kõik selle

jaotise kvaliteedikontrolli mõõdikud läbima funktsiooni Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll). Analüüsi üksikasju vt jaotisest *Analüüsi kvaliteedikontroll* leheküljel 8. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest *Kvaliteedikontrolli mõõdikud* leheküljel 46.

| Veerg | Kirjeldus |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metric (UOM) (Mõõdik) | Kvaliteedikontrolli mõõdiku nimi ja mõõtühik. |
| LSL | Spetsifikatsiooni alampiir (kaasa arvatud). |
| USL | Spetsifikatsiooni ülempiir (kaasa arvatud). |
| Value (Väärtus) | Kvaliteedikontrolli mõõdiku väärtus. |
| PASS/FAIL (LÄBITUD/NURJUNUD) | Näitab, kas proov läbis kvaliteedikontrolli mõõdiku või see nurjus. Võimalikud väärtused on muuhulgas PASS (LÄBITUD), FAIL (NURJUNUD) või NA (EI KOHALDATA). |

- **Analysis Status** (Analüüsi olek) – sisaldab teavet selle kohta, kas iga patsiendiproovi analüüs lõpetati ja kas mõne proovi analüüs tarkvaravea tõttu nurjus. Selles jaotises vastab iga veerg patsiendiproovile (veeru nime jaoks kasutatakse identifikaatorit Sample ID (Proovi ID)).

| Väli | Kirjeldus |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| COMPLETED_ALL_STEPS | Näitab, kas läbiti proovi analüüsi kõik etapid. Võimalikud väärtused on muu hulgas TRUE (TÕENE) või FALSE (VÄÄR). Väärtuse FALSE (VÄÄR) korral pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |
| FAILED_STEPS | Tarkvaravea tõttu nurjunud analüüsi etappide loend. Kui loendis kuvatakse mis tahes etappi, siis pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |
| STEPS_NOT_EXECUTED | Tarkvaravea tõttu mis tahes mittesooritatud etappide loend. Kui loendis kuvatakse mis tahes etappi, siis pöörduge lisateabe saamiseks Illumina tehnilise toe poole. |

- **QC Metrics Sections for Patient Samples** (Kvaliteedikontrolli mõõdikute jaotised patsiendiproovidele) – jaotis lisatakse patsiendiproovide igale kasutatud kvaliteedikontrolli tüübile. Järgmises tabelis on näidatud, milline analüüsi TSO Comprehensive aruandes toodud kvaliteedikontrolli olek vastab jaotisele.

| Jaotis | Kirjeldus | Vastav kvaliteedikontrolli kategooria analüüsi TSO Comprehensive aruandes |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| DNA Library QC Metrics (DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud) | Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse DNA prooviteekide kehtivuse kriteeriumidena. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>DNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 12. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>Kvaliteedikontrolli mõõdikud</i> leheküljel 46. | DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) |
| DNA Library QC Metrics for Small Variant Calling and TMB (DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud väikeste variantide nimetamiseks ja TMB-ks) | Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse DNA prooviteegis väikeste variantide ja TMB kehtivuse kriteeriumidena. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>DNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 12. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>Kvaliteedikontrolli mõõdikud</i> leheküljel 46. | DNA Small Variant & TMB QC (DNA väikeste variantide ja TMB kvaliteedikontroll) |
| DNA Library QC Metrics for MSI (DNA-teegi kvaliteedikontrolli mõõdikud MSI-ks) | Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse DNA prooviteegis MSI kehtivuse kriteeriumidena. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>DNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 12. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>Kvaliteedikontrolli mõõdikud</i> leheküljel 46. | DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll) |

| Jaotis | Kirjeldus | Vastav kvaliteedikontrolli kategooria analüüsi TSO Comprehensive aruandes |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| DNA Library QC Metrics for CNV (DNA-teege kvaliteedikontrolli mõõdikud CNV-ks) | Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse DNA prooviteegis geeni amplifitseerimise kehtivuse kriteeriumidena. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>DNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 12. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>Kvaliteedikontrolli mõõdikud</i> leheküljel 46. | DNA Copy Number Variant QC (DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontroll) |
| DNA Expanded Metrics (DNA täiendatud mõõdikud) | Mõõdikutel DNA Expanded Metrics (DNA täiendatud mõõdikud) on ainult informatiivne funktsioon, mis ei näita otseselt DNA-teege kvaliteeti. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>DNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 12. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>DNA täiendatud mõõdikud</i> leheküljel 48. | N/A (Ei kohaldu) |
| RNA Library QC Metrics (RNA-teege kvaliteedikontrolli mõõdikud) | Kvaliteedikontrolli mõõdikuid kasutatakse RNA prooviteekide kehtivuse kriteeriumidena. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>RNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 14. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>Kvaliteedikontrolli mõõdikud</i> leheküljel 46. | RNA Library QC (RNA-teege kvaliteedikontroll) |
| RNA Expanded Metrics (RNA täiendatud mõõdikud) | RNA täiendatud mõõdikutel on ainult informatiivne funktsioon, mis ei näita otseselt RNA-teege kvaliteeti. Analüüsi üksikasju vt jaotisest <i>RNA prooviteekide kvaliteedikontroll</i> leheküljel 14. Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest <i>RNA täiendatud mõõdikud</i> leheküljel 49. | Ei kohaldu |

Iga jaotis sisaldab järgmisi veerge.

- ▶ Metric (UOM) (Mõõdik) – kvaliteedikontrolli mõõdiku nimi ja mõõtühik.
- ▶ LSL – spetsifikatsiooni alampiir (kaasa arvatud).
- ▶ USL – spetsifikatsiooni ülempiir (kaasa arvatud).
- ▶ Üks veerg proovi kohta (nimi pannakse identifikaatori Sample ID (Proovi ID) järgi).

Iga jaotis sisaldab järgmisi ridu.

- ▶ Üks rida kvaliteedikontrolli mõõdiku kohta.
- ▶ PASS/FAIL (LÄBITUD/NURJUNUD) – näitab, kas proov läbis kvaliteedikontrolli tüübi või mitte. Olek PASS (LÄBITUD) näitab, et proovi mõõdikute väärtused on LSL ja USL vahemikus. Olek FAIL (NURJUNUD) näitab, et proovi ühe või rohkema mõõdiku väärtus jääb väljapoole LSL või USL vahemikku. Mõõdikutele DNA Expanded Metrics (DNA täiendatud mõõdikud) või RNA Expanded Metrics (RNA täiendatud mõõdikud) pole seda rida lisatud.
- ▶ **Notes** (Märkused) – sisaldab faili sisu kirjeldavate märkuste loendit.

Väikese katvuse aruanne

Failinimi: {SAMPLE_ID}_LowDepthReport.tsv

Väikese katvuse aruanne on igale patsiendiproovile loodav tabeleraldusega fail, mis sisaldab < 100 sekveneerimissügavusega genoomi asendeid, millele ei tuvastatud kehtivat väikest varianti. Nendel asenditel on ebapiisav sekveneerimissügavus, et välistada väikese variandi olemasolu. Aruandest jäetakse plokiloendis toodud asendid välja.

Väikese katvuse aruannet Report Regeneration (Aruande taasloomine) etapis ei genereerita.

Väikese katvuse aruanne sisaldab järgmisi jaotisi ja nendega seotud välju:

- ▶ **Header** (Päis) – sisaldab faili ja analüüsi üldteavet.

| Väli | Kirjeldus |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Sample ID (Proovi ID) | Patsiendiproovi Sample ID (Proovi ID). |
| Tumor Type (Kasvajatuüp) | Patsiendiproovi kasvajatuüp. |
| Report Date (Aruande kuupäev) | Väikese katvuse aruande loomise kuupäev. |
| Run ID (Analüüsi ID) | Sekveneerimiskäituse ID. |
| Run Date (Analüüsi kuupäev) | Sekveneerimiskäituse kuupäev. |
| Knowledge base version (Teabebaasi versioon) | Väikese katvuse aruande loomise hetkel installitud KB versioon. |
| Knowledge base published date (Teabebaasi väljaande kuupäev) | Kuupäev, mida seostatakse väikese katvuse aruande hetkel installitud KB versiooniga. |
| LRM Module version (LRM-i mooduli versioon) | Analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon. |

- ▶ **Genomic Range List** (Genoomi vahemiku loend) – sisaldab väikese katvusega genoomi asendite loendit. Väikese katvusega külgnevad genoomi asendid, mis asuvad sama(de)s omavahel kattuva(te)s geeni(de)s, kombineeritakse ühele reale.

| Veerg | Kirjeldus |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Chrom (Krom.) | Kromosoom. |
| Start (Algus) | Algasend (hg19). |
| End (Lõpp) | Lõppasend (hg19). |
| Gene (Geen) | KB-s sisalduva RefSeqi andmebaasi alusel genoomi vahemikuga kattuv(ad) geenisümbol(id). |

Väljundkaustade struktuur

Selles jaotises kirjeldatakse analüüsil loodud iga väljundkausta sisu.

- ▶ IVD
 - ▶ IVD_Reports (IVD aruanded)
 - ▶ {Proovi ID}_TSOCompEUModule_KB{versioon}_Report.pdf – analüüsi TSO Comprehensive aruanne (PDF-vormingus) patsiendiproovi kohta
 - ▶ {Proovi ID}_TSOCompEUModule_KB{versioon}_Report.json – analüüsi TSO Comprehensive aruanne (JSON-vormingus) patsiendiproovi kohta
 - ▶ {Proovi ID}_LowDepthReport.tsv – väikese katvuse aruanne patsiendiproovi kohta
 - ▶ MetricsOutput – mõõdikute väljund
 - ▶ ControlOutput.tsv – kontrolli väljundi aruanne
 - ▶ **Logs_Intermediates** (Vahelogid) – logid ja vahefailid, mis luuakse analüüsi konveieri/töövoogu käigus. Vahefailid on mõeldud ainult tõrkeotsinguks. Vahefailides sisalduv teave pole mõeldud kliinilises aruandluses või patsiendihalduses kasutamiseks. Nendes failides tuvastatud variantide toimivust, välja arvatud valideeritud variantid, pole tõestatud. Valideeritud variantide toimivus on tõestatud. Iga kaust esindab ühte analüüsi töövoogu/konveieri etappi. Töötamise ajal lisab analüüsimoodul TSO Comprehensive proovi ID kaustanimedele RNA või DNA.

Analüüsitulemuste kuvamine

- 1 Valige Local Run Manageri juhtpaneelil analüüsi nimi.
- 2 Vaadake vahekaardil Run Overview (Analüüsi ülevaade) sekveneerimiskäituse mõõdikud üle.
- 3 Analüüsi andmefaili asukoha muutmiseks, et edaspidi valitud analüüs uuesti järjestada, valige **Edit** (Redigeeri) ja redigeerige analüüsi väljundkausta failiteed.
Analüüsi väljundkausta nime ei saa muuta.
- 4 Analüüsi väljundkaustale ligipääsu tagamiseks [**Valikuline**] valige suvand **Copy to Clipboard** (Kopeeri lõikepuhvrissse).
- 5 Analüüsiparameetrite ja kulutarvikute teabe vaatamiseks valige vahekaart Sequencing Information (Sekveneerimise teave).
- 6 Aruannete ja kvaliteedikontrolli teabe vaatamiseks valige vahekaart Samples & Results (Proovid ja tulemused).
 - ▶ Kui analüüsi korraldi, laiendage rippmenüüd Select Analysis (Vali analüüs) ja valige sobiv analüüs.
- 7 Kausta Analysis (Analüüs) failitee kopeerimiseks [**Valikuline**] valige suvand **Copy to Clipboard** (Kopeeri lõikepuhvrissse).

Lisateavet vahekaartide Run Overview (Analüüsi ülevaade) ja Sequencing Information (Sekveneerimise teave) ning analüüsi uuesti järjekorda lisamise kohta vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.

Proovid ja tulemused

Ekraanil Samples & Results (Proovid ja tulemused) kuvatakse valitud analüüsiga seotud analüüsitulemused ja antakse võimalus seda analüüsi erinevate parameetritega uuesti analüüsida. Kuva ülalosas toodud tabelis on hetkel valitud analüüsi analüüsimise alustamise kuupäev ja analüüsi tüüp (esialgne analüüs, analüüside uuesti järjestamine või aruande taasloomine).

Analüüsi taseme mõõdikud

Kuva Samples & Results (Proovid ja tulemused) jaotises *Run Level Metrics* (Analüüsi taseme mõõdikud) kuvatakse igale analüüsi kvaliteedikontrolli mõõdikule analüüsi kvaliteedikontrolli mõõdikute olek PASS (LÄBITUD) või FAIL (NURJUNUD). Analüüsi kvaliteedikontrolli mõõdikute olekud saadakse failist MetricsReport.tsv (vt jaotist *Mõõdikute väljund leheküljel 35*). Mõõdikute kirjeldusi vt jaotisest *Kvaliteedikontrolli mõõdikud leheküljel 46*.

Kontrollproovid

Kontrollproovid määratakse rakenduse Local Run Manager kuval Run Setup (Analüüsi seadistus). Kontrollideks määratud proovide tulemused kuvatakse Samples & Results (Proovid ja tulemused) ekraani *Controls* (Kontrollid) jaotises. Controls (Kontrollid) jaotises kuvatakse igale kontrolliks määratud proovile järgmised veerud:

- ▶ **Sample ID (Proovi ID)**
- ▶ **Type (Tüüp)** – kontrollproovi tüüp. Võimalikud väärtused on DNA External Control (DNA väline kontroll), DNA No-Template Control (mittematriits-DNA kontroll), RNA External Control (RNA väline kontroll) ja RNA No-Template Control (mittematriits-RNA kontroll). Kättesaadavad kontrollproovi tüübid jäävad samaks ning installitud teabebaas seda ei mõjuta.
- ▶ **Analysis Complete?** (Analüüs lõpetatud?) – võimalikud väärtused on TRUE (TÕENE) ja FALSE (VÄÄR). Kontrollproovi analüüs, millele on märgitud olek TRUE (TÕENE) veerus Analysis Complete? (Analüüs lõpetatud?) on lõpetatud kontrollproovidega. Kui kontrollproovile on märgitud olek FALSE (VÄÄR), on tekkinud tarkvaraviga. Lisateabe saamiseks pöörduge Illumina tehnilise toe poole.
- ▶ **Outcome (Tulemus)** – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Tulemuste tõlgendamist vt järgmisest tabelist:

| Kontrollproovi tüüp | Tulemus | Tõlgendamine |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DNA No-Template (mittematriits-DNA) | PASS (LÄBITUD) | Erinevate teekide vahel ei tuvastatud ristsaastumist. |
| | FAIL (NURJUNUD) | Tuvastati ristsaastumine erinevate teekide vahel. Teegi ettevalmistamise etapis kasutatud DNA-proovid ja kõik nendega seotud sekveneerimiskäitused on kehtetud. |
| RNA No-Template (mittematriits-RNA) | PASS (LÄBITUD) | Erinevate teekide vahel ei tuvastatud ristsaastumist. |
| | FAIL (NURJUNUD) | Tuvastati ristsaastumine erinevate teekide vahel. Teegi ettevalmistamise etapis kasutatud RNA-proovid ja kõik nendega seotud sekveneerimiskäitused on kehtetud. |
| DNA External (DNA väline) | PASS (LÄBITUD) | Tuvastati eeldatavad variandid. |
| | FAIL (NURJUNUD) | Variantide nimetamise spetsifikatsioone ei täidetud ja sekveneerimiskäitusel kasutatud DNA-proovid on kehtetud. |
| RNA External (RNA väline) | PASS (LÄBITUD) | Tuvastati eeldatavad variandid. |
| | FAIL (NURJUNUD) | Variantide nimetamise spetsifikatsioone ei täidetud ja sekveneerimiskäitusel kasutatud RNA-proovid on kehtetud. |

Proovi taseme mõõdikud

Kuva Samples & Results (Proovid ja tulemused) jaotises Sample Level Metrics (Proovi taseme mõõdikud) kuvatakse analüüsi kaasatud patsiendiproovide kvaliteedikontrolli teave. Patsiendiproovi kvaliteedikontrolli tulemused saadakse failist **MetricsReport.tsv** (vt jaotist *Mõõdikute väljund leheküljel 35*). Jaotises Sample Level Metrics (Proovi taseme mõõdikud) kuvatakse igale patsiendiproovile järgmised veerud:

- ▶ **Sample** (Proov) – proovi ID.
- ▶ **Analysis Complete?** (Analüüs lõpetatud?) – võimalikud väärtused on TRUE (TÕENE) ja FALSE (VÄÄR). Analüüs on edukalt lõpetatud nende proovidega, millele on märgitud olek TRUE (TÕENE) veerus Analysis Complete? (Analüüs lõpetatud?). Kui proovile on märgitud selles veerus olek FALSE (VÄÄR), on tekkinud tarkvaraviga. Lisateabe saamiseks pöörduge Illumina tehnilise toe poole.
- ▶ **DNA Library QC** (DNA-teegi kvaliteedikontroll) – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Näitab, kas proovi DNA-teegi kvaliteedikontroll läbiti või see nurjus. See kehtib sekveneeritud DNA-teegi kohta. Vastab DNA-teegi kvaliteedikontrollile analüüsi TSO Comprehensive aruandes. Kui DNA-teeki ei sekveneeritud või suvandi Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD), kuvatakse kriips (-).

- ▶ **DNA variandid ja biomarkerid**
 - ▶ **Small Variants and TMB** (Väikesed variandid ja TMB) – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Näitab, kas proovi kvaliteedikontroll läbiti või see nurjus DNA-teegis väikeste variantide ja TMB korral. Vastab DNA-teegi väikese variandi ja TMB kvaliteedikontrollile analüüsi TSO Comprehensive aruandes. Kui DNA-teeki ei sekveneeritud, suvandi Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD) või suvandi DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD), kuvatakse kriips (-).
 - ▶ **MSI** – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Näitab, kas proovi kvaliteedikontroll läbiti või see nurjus DNA-teegis MSI korral. Vastab DNA MSI kvaliteedikontrollile analüüsi TSO Comprehensive aruandes. Kui DNA-teeki ei sekveneeritud, suvandi Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD) või suvandi DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD), kuvatakse kriips (-).
 - ▶ **CNV** – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Näitab, kas proovi kvaliteedikontroll läbiti või see nurjus DNA-teegis geeni amplifikatsioonidele. Vastab DNA koopiaarvu variandi kvaliteedikontrollile analüüsi TSO Comprehensive aruandes. Kui DNA-teeki ei sekveneeritud, suvandi Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD) või suvandi DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD), kuvatakse kriips (-).
- ▶ **RNA Library QC** (RNA-teegi kvaliteedikontroll) – võimalikud väärtused on PASS (LÄBITUD) ja FAIL (NURJUNUD). Näitab, kas proovi RNA-teegi kvaliteedikontroll läbiti või see nurjus. See kehtib sekveneeritud RNA-teegi kohta. Vastab RNA-teegi kvaliteedikontrollile analüüsi TSO Comprehensive aruandes. Kui RNA-teeki ei sekveneeritud või suvandi Run QC (Analüüsi kvaliteedikontroll) väärtus on FAIL (NURJUNUD), kuvatakse kriips (-).

Üksikud proovid võivad nurjuda, isegi kui analüüsi mõõdikud läbitakse.

Aruande taasloomine

Aruande taasloomine võimaldab taasluua ühe või rohkem aruannet, ilma et oleks vaja korrata kõiki sekundaarse analüüsi etappe. Võrreldes kõikide analüüside uuesti järjestamisega on aruande taasloomine väga kiire, kuid sellel on erinevad funktsioonid.

- ▶ **Scope** (Ulatus) – aruande taasloomisega tehakse uuesti analüüs TSO Comprehensive, kuid mõned etapid jäetakse vahele. Saate muuta ühe või rohkema proovi sugu või kasvaja tüüpi või installida uue aruande loomiseks uue KB, mis sisaldab tehtud muutusi. Aruande taasloomiseks tuleb iga proov käsitsi valida, samas kui analüüside uuesti järjestamisel valitakse kõik proovid automaatselt vaikimisi. Üksikuid proove saab analüüside uuesti järjestamisest eemaldada.
- ▶ **Analysis run failure** (Analüüsimise nurjumine) – aruande taasloomiseks on vaja edukalt läbitud analüüsimise sisendit, samas saab analüüside uuesti järjestamist kasutada ka analüüsi nurjumisel.
- ▶ **Editable fields** (Redigeeritavad väljad) – aruande taasloomine võimaldab muuta välja Sex (Sugu) ja Tumor Type (Kasvajatüüp), samas kui analüüside uuesti järjestamisel saab muuta mis tahes analüüsi seadistamisel valitud välja.
- ▶ **TSO Comprehensive analysis module version** (Analüüsimooduli TSO Comprehensive versioon) – aruande taasloomiseks on vaja edukat analüüsi tarkvara Local Run Manager analüüsimooduliga TruSight Oncology Comprehensive v2.3 või uuema versiooniga. Analüüside uuesti järjestamise saab käivitada analüüsimooduli TSO Comprehensive mis tahes varasemast versioonist.
- ▶ **Run Input Settings** (Analüüsisisendi sätted) – aruande taasloomise analüüsi sisenditele määratakse automaatselt viimase eduka sekundaarse analüüsimise väärtused. Analüüside uuesti järjestamisel määratakse analüüsisisenditele automaatselt viimase analüüsi katse väärtused (sh nurjunud analüüsimised).

See funktsioon on juurdepääsetav ainult LRM-i administraatoritele või muudele kasutajatele, kellele on antud analüüsi uuesti järjekorda lisamise õigused. Lisateavet LRM-i kasutajahalduse kohta vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.

Aruande taasloomine või analüüside uuesti järjestamine

- 1 Leidke analüüside juhtpaneelilt analüüs, mille olek on Analysis Completed (Lõpetatud analüüs). Valige kolme vertikaalse punktiga ikoon ja suvand **Requeue** (Järjesta uuesti). Analüüsi uuesti järjekorda lisamiseks on vajalik kohalikust ajutiste failide kaustast (Local temp) kustutatud analüüside uuesti linkimine. Lisateavet LRM-i kasutajahalduse kohta vt *seadme NextSeq 550Dx Instrument viitejuhendist (dokument nr 1000000009513)*.
- 2 Valige hüpikaknas Requeue Analysis (Analüüside uuesti järjestamine) käsk **Edit Setup** (Redigeeri seadistust).
- 3 Kasutage kuva Requeue Analysis (Analüüside uuesti järjestamine) ülalosas rippmenüüd, et valida kas aruande taasloomine või kõigi analüüside uuesti järjestamine.

MÄRKUS Enne analüüsi salvestamist kontrollige alati analüüsi kõikide proovide sisendeid. Aruande taasloomise analüüsi sisenditele määratakse automaatselt viimase eduka sekundaarse analüüsimise väärtused.

- 4 Eelnevalt lõpetatud analüüsi proovid kuvatakse tabelis. Kasutage tabelist paremal paiknevaid +-nuppe, et märkida meelepärased proovid aruande taasloomiseks. Aruande taasloomisel välistatakse vaikimisi kõik analüüsiproovid ning need tuleb ükshaaval lisada. Algselt kontrollproovidena analüüsitud proove ei saa aruande taasloomiseks lisada. Selleks tuleb kõik analüüsid uuesti järjestada.
- 5 Kui kõik meelepärased proovid on analüüsi taasloomiseks märgitud, valige käsk **Requeue Analysis** (Järjesta analüüsid uuesti).

Aruande taasloomise tulemuste vaatamine

Aruande taasloomiseks märgistatud proovidele taasloodud aruandeid saab vaadata koos teiste lõpetatud analüüsidega Local Run Manageri tarkvara kuval Samples and Runs (Proovid ja analüüsid). Aruande taasloomisel koostatud aruannetel on ekraani Samples and Runs (Proovid ja analüüsid) ülalosas väljal Analysis Type (Analüüsi tüüp) mäрге Report Regeneration (Aruande taasloomine).

Tõrkeotsing

Kui proovi aruandes on märgitud, et analüüs nurjus tarkvaravea tõttu, tehke tõrkeotsing konkreetse nurjunud etapi alusel. Konkreetse lõpetamata analüüsi etapi leiata kausta IVD_Reports faili **MetricsOutput.tsv** veerust FAILED_STEPS.

Töövoou tõrkeotsinguks kasutage järgmist tabelit.

| Nurjunud etapp | Soovitav tegevus |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FastqValidation | Kui tarkvaraviga tekib etapis FastqValidation, on üks võimalik põhjus vale või puuduv register, mistõttu puuduvad proovil lugemid. Kui kahtlustatakse valet registrit, tuleks analüüsi korrata õige registri identifikaatoriga. Vastasel juhul tuleks proovi analüüsi korrata analüüsimooduli TSO Comprehensive töövoouga koos uue nukleotiidide ekstraheerimise etapiga, mis on läbi viidud kooskõlas analüüsi <i>TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehega (dokument nr 200007789)</i> . |
| FusionCalling | Kui tarkvaraviga ilmneb etapis FusionCalling, on võimalikud põhjused halva kvaliteediga proov (ebapiisavalt kahjustamata RNA-d), ebapiisav RNA sisend, analüüsi TSO Comprehensive töövoou viga või proovile määratud vale indeks. Proovi analüüsi tuleks korrata analüüsimooduli TSO Comprehensive töövoouga koos uue nukleotiidide ekstraheerimise etapiga, mis on läbi viidud kooskõlas analüüsi <i>TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehega (dokument nr 200007789)</i> . |

Mis tahes muude nurjunud etappide korral võtke ühendust ettevõtte Illumina tehnilise toega.

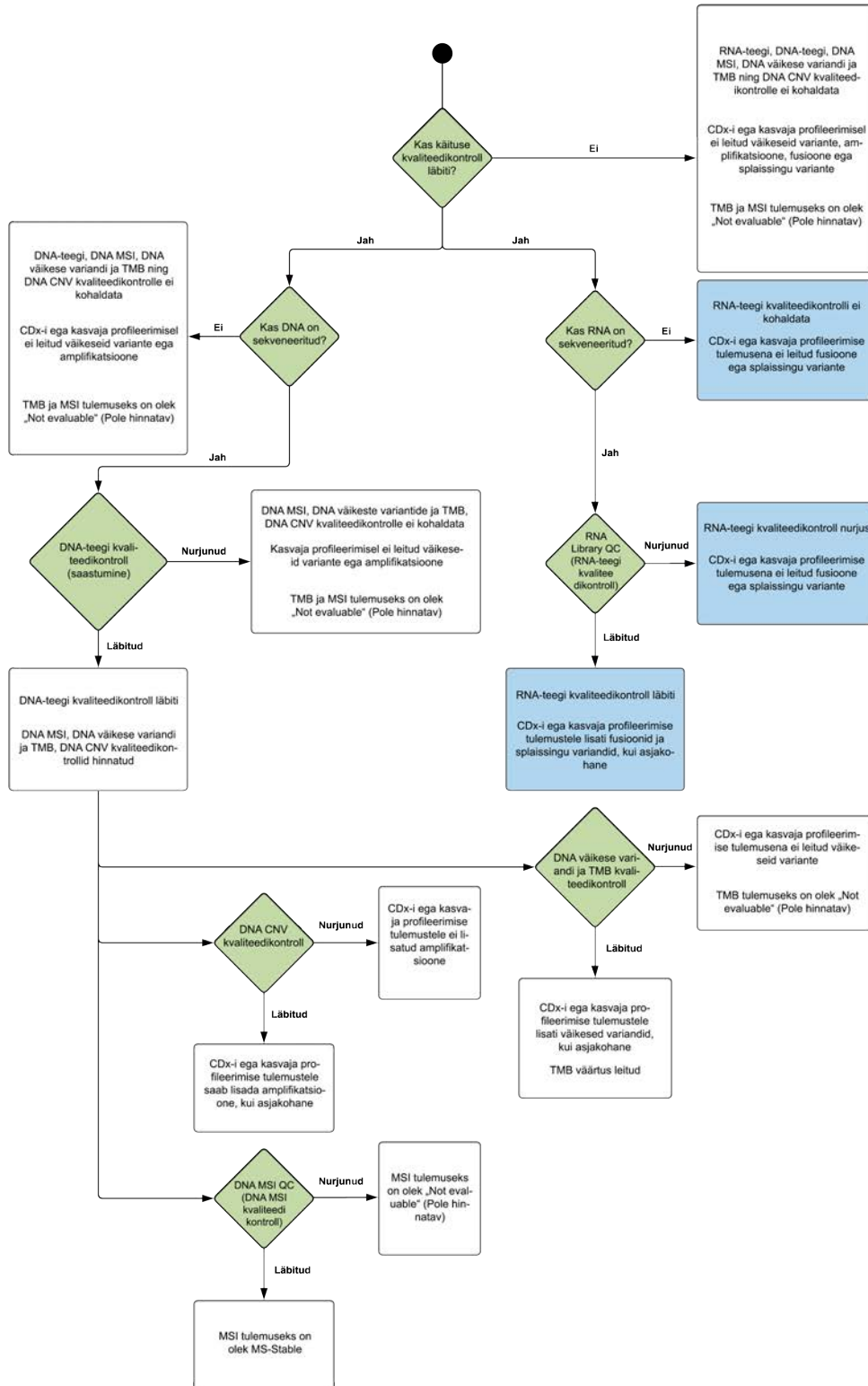
Lisa A. Kvaliteedikontrolli mõõdikute vooskeem

Järgmisel vooskeemil on kirjeldatud analüüsi TSO Comprehensive aruande kvaliteedikontrolli mõõdikuid. Analüüsi kvaliteedikontrolli nurjumisel ei hinnata teisi kvaliteedikontrolli etappe ning need märgistatakse kui N/A (Ei kohaldu). DNA või RNA mittesekveneerimisel või teegi kvaliteedikontrolli nurjumisel ei lisata vastavaid variantitüüpe kaasdiagnostika ega kasvaja profiili määramise tulemustesse. DNA Library QC (DNA-teegi kvaliteedikontroll) on saastatuse mõõdik. Kui nimetatud mõõdikut ei läbita, märgitakse allavoolu DNA kvaliteedikontrolli mõõdikud (DNA MSI QC (DNA MSI kvaliteedikontroll), DNA small variants & TMB QC (DNA väikeste variantide ja TMB kvaliteedikontroll) ning DNA CNV QC (DNA CNV kvaliteedikontroll) kui N/A (Ei kohaldu). Lisateavet vt järgmistest jaotistest ja tabelitest.

- ▶ *Analüüsimeetodid* leheküljel 8
- ▶ Kvaliteedikontrolli tabel leheküljel 19
- ▶ Analüüsitsükli kvaliteedikontrolli mõõdikute tabel leheküljel 35
- ▶ *DNA prooviteekide kvaliteedikontroll* leheküljel 12
- ▶ *Proovi taseme mõõdikud* leheküljel 40
- ▶ *Lisa B. Kvaliteedikontrolli mõõdikud* leheküljel 46

Kontrollproove pole vooskeemile lisatud. Kontrollproovide tulemused ei mõjuta kvaliteedikontrolli mõõdikuid analüüsimooduli TSO Comprehensive PDF- või JSON-aruandes. Kontrollproovide kasutamist on kirjeldatud jaotises *Kontrollproovid* leheküljel 6. Lisateavet kontrollproovide kohta vt analüüsi *TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789)*.

Positsiooni tasemel kvaliteedikontrolli tulemusi ei ole vooskeemile lisatud. Need tulemused on osa kaasdiagnostika kvaliteedikontrolli tulemustest, mida on kirjeldatud tabelis „Kaasdiagnostika kvaliteedikontroll“ leheküljel 24. Tumor Profiling (Kasvaja profiili määramine) jaotise positsiooni tasemel kvaliteedikontrolli tulemused on toodud aruandes Low Depth Report (Väikese katvuse aruanne), mida on kirjeldatud jaotises *DNA prooviteekide väikese katvuse aruandlus* leheküljel 12.



Lisa B. Kvaliteedikontrolli mõõdikud

Kvaliteedikontrolli mõõdikud

Tabel 5 Analüüsi TSO Comprehensive aruande tulemuste kvaliteedikontrolli mõõdikud

| Väljundi tüüp | Mõõdik | Spetsifikatsioon | Kirjeldus | Spetsifikatsiooni mittedäitmise mõju* |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sekvenerimiskäitus | PCT_PF_READS (%) | ≥ 80,0 | Filtri läbinud (passing filter, PF) lugemite protsent. | Sekvenerimiskäitus muudetakse kehtetuks, tulemusi ei esitata mitte ühelegi käituse proovile. |
| | PCT_Q30_R1 (%) | ≥ 80,0 | Keskmine aluse nimetuste protsent, millel on 1. lugemi korral kvaliteediskoor Q30 või suurem. | |
| | PCT_Q30_R2 (%) | ≥ 80,0 | Keskmine aluse nimetuste protsent, millel on 2. lugemi korral kvaliteediskoor Q30 või suurem. | |

| Väljundi tüüp | Mõõdik | Spetsifikatsioon | Kirjeldus | Spetsifikatsiooni mittedäitmise mõju* |
|---------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DNA teegid | CONTAMINATION_SCORE | ≤ 3106 VÕI > 3106 ja P_VALUE $\leq 0,049$ | Mõõdik, millega hinnatakse saastumise tõenäosust levinud variantide VAF-i abil. Saastatuse skoor, mis põhineb SNP VAF-i jaotusel. Suuresti ümberpaigutatud genoomide hindamiseks kasutatav saastatuse p-väärtus, mis kehtib ainult sel juhul, kui saastatuse skoor on suurem kui spetsifikatsiooni ülempiir. | DNA tulemusi ei esitata. |
| | MEDIAN_INSERT_SIZE (bp) | ≥ 70 | Proovi fragmentide mediaanpikkus. | Kasvaja mutatsioonikoormuse (tumor mutational burden, TMB) ega DNA väikeste variantide tulemusi ei esitata. |
| | MEDIAN_EXON_COVERAGE (arv) | ≥ 150 | Mediaanne eksoni fragmentide kattuvus üle kõikide eksoni aluste. | |
| | PCT_EXON_50X (%) | $\geq 90,0$ | 50-kordse fragmendi katvusega eksoni aluspaaride protsent. | |
| | USABLE_MSI_SITES (arv) | ≥ 40 | Mikrosatelliitide ebastabiilsuse (microsatellite instability, MSI) määramiseks kasutatavate MSI saitide arv (mikrosatelliitide saitide arv, mille lugemite ulatus on piisav mikrosatelliitide ebastabiilsuse tuvastamiseks). | MSI tulemusi ei esitata. |
| | COVERAGE_MAD (arv) | $\leq 0,210$ | Iga CNV sihtpiirkonna normeeritud arvu mediaanist absoluuthälvete mediaan. | Geeniampifikatsiooni tulemusi ei esitata. |
| | MEDIAN_BIN_COUNT_CNV_TARGET (arv) | $\geq 1,0$ | Sihtmärk-CNV kaupa töötlemata bin-arvu mediaan. | |

| Väljundi tüüp | Mõõdik | Spetsifikatsioon | Kirjeldus | Spetsifikatsiooni mittedäitmise mõju* |
|---------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| RNA teegid | MEDIAN_INSERT_SIZE (bp) | ≥ 80 | Proovi fragmentide mediaanpikkus. | Fusioonide ega splaissvariantide tulemusi ei esitata. |
| | MEDIAN_CV_GENE_500X (koefitsient) | ≤ 0,93 | Mõõdik MEDIAN_CV_GENE_500X näitab katvuse ühtlust. Igale vähemalt 500-kordse katvusega geenile arvutatakse katvuse variatsioonikoefitsient üle kogu geeni. See mõõdik on taoliste väärtuste mediaan. Mõõdiku suur väärtus näitab suurt varieeruvust ja probleeme teegi ettevalmistamisel, nt vähest proovi sisendteavet ja/või raskuseid sondi sadestamisel. Mõõdik arvutatakse kõikide lugemite põhjal (sh duplikaatidena märgitud lugemid). | |
| | TOTAL_ON_TARGET_READS (arv) | ≥ 9 000 000 | Sihtpiirkondadesse kaardistatud lugemite koguarv. Mõõdik arvutatakse kõikide lugemite põhjal (sh duplikaatidena märgitud lugemid). | |

* Õnnestunud tulemuste puhul kuvatakse teade PASS (Läbitud).

DNA täiendatud mõõdikud

DNA täiendatud mõõdikud on esitatud vaid teabeks. Need võivad olla informatiivsed tõrkeotsingul, kuid ei sisalda täpseid spetsifikatsioonipiiranguid ja pole mõeldud otseseks kasutamiseks proovi kvaliteedikontrollis. Lisaabi saamiseks pöörduge Illumina tehnilise toe poole.

| Mõõdik | Kirjeldus | Ühikud |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| TOTAL_PF_READS | Filtrit läbivate lugemite koguarv | Arv |
| MEAN_FAMILY_SIZE | Iga perekonna lugemite summa jagatud perekondade arvuga pärast toetavate lugemite korrigeerimist, taandamist ja filtreerimist | Arv |
| MEDIAN_TARGET_COVERAGE | Aluste mediaankatvus | Arv |
| PCT_CHIMERIC_READS | Kimäärsete lugemite protsent | % |
| PCT_EXON_100X | Üle 100-kordse katvusega eksonialuste protsent | % |

| Mõõdik | Kirjeldus | Ühikud |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| PCT_READ_ENRICHMENT | Sihtpiirkonna mis tahes osa ületavate lugemite protsent lugemite koguarvu suhtes | % |
| PCT_USABLE_UMI_READS | Kasutatavate UMI-dega lugemite protsent | % |
| MEAN_TARGET_COVERAGE | Aluste keskmine katvus | Arv |
| PCT_ALIGNED_READS | Võrdlusgenoomiga reastatud lugemite protsent | % |
| PCT_CONTAMINATION_EST | Proovi saastumise protsent | % |
| PCT_PF_UQ_READS | Filtri läbinud unikaalsete lugemite protsent | % |
| PCT_TARGET_0.4X_MEAN | Keskmisest 0,4 korda suurema sihtkatvusega sihtaluste protsent | % |
| PCT_TARGET_100X | Üle 100-kordse katvusega sihtaluste protsent | % |
| PCT_TARGET_250X | Üle 250-kordse katvusega sihtaluste protsent | % |

RNA täiendatud mõõdikud

RNA täiendatud mõõdikud on esitatud vaid teabeks. Need võivad olla informatiivsed tõrkeotsingul, kuid ei sisalda täpseid spetsifikatsioonipiiranguid ja pole mõeldud otseseks kasutamiseks proovi kvaliteedikontrollis. Lisaabi saamiseks pöörduge Illumina tehnilise toe poole.

| Mõõdik | Kirjeldus | Ühikud |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| PCT_CHIMERIC_READS | Genoomi mittejärjestikuste piirkondadega vastenduva kahe segmendina reastatud lugemite protsent | % |
| PCT_ON_TARGET_READS | Sihtpiirkonna mis tahes osa ületavate lugemite protsent lugemite koguarvu suhtes. Sihtpiirkonnaga osaliselt vastenduvat lugemit loetakse sihtpiirkonnas olevana. | % |
| SCALED_MEDIAN_GENE_COVERAGE | Pikkuse järgi skaleeritud geenide aluste mediaankatvuse mediaan. Geenide mediaankatvuse sügavuse näitaja paneelil. | Arv |
| TOTAL_PF_READS | Filtrit läbivate lugemite koguarv | Arv |

Lisa C. Mooduli TruSight Oncology Comprehensive (EU) aruande viited

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) KASUTAMISEKS IN VITRO DIAGNOSTIKAS Aruande kuupäev 06.04.2022

Sample ID (Proovi ID) **Sample A (Proov A)** | Sample ID: 190426_NDK550142_0014_AH3VGH800X
 Turnon Type (Kasvaja tüüp) **Kilpnäärme medullaarne kartsinoom** | Analysis Date: 06.04.2022
 Sex (Sugul) **Naine** | Analysis Time: 6.8.0.0
 | Analysis Date: 23.12.2021
 | Analysis Time: 2.3.6.113
 | Analysis Date: 2.1.0.2

Co-diagnostic Biomarkers (Tuvastatud variantide/biomarkerid) | Usage (Kasutus) | Details (Üksikasjad)

LMNA-NTRK1 Fusion (LMNA-NTRK1 fusioon) | **VITRAKVI® (larotrectinib)** | **Indicated (Näidustatud)** | **Type Fusion Breakpoint 1 (Fusiooni 1 murdepunkti tüüp): chr:156100562 | Breakpoint 2 (2. murdepunkt):156844696 | Fusion Supporting Reads (Fusiooni toetavad lugemid): 64**

Lisateave sellel proovil hinnatud kaasdiagnoosika väidete kohta leiate tabelist Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated (Kaasdiagnoosika ohuotsuste hindamine).

Muud tuvastatud muudatused ja biomarkerid | **D**

Alhooldud geneetilised leiud, nagu antud proovist tuvastatud variantid ja biomarkerid, on mäeldud teabea kasvaja profiilimiseks kooskõlas FDA soovitatava kasvaja profiili määratlemise ühe põlvkonna sekveneerimise (NGS) analüüsiga.

Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud* | **E**

No Detected Variants (Tuvastatud variantid puuduvad)

Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud* | **F**

TMB: 3.1 Mut/Mb | **MSI: MS-stabiilne**

Detected Variants (Tuvastatud variantid) | **Details (Üksikasjad)** | **G**

APC p.(Arg1450Ter) | Tüüp: SNV | VAF: 11.39% | Consequence (Tagajärg): Stop Gained | Nucleotide Change (Nukleotiidide muutus): NM_009098.5:c.4348C>T | Genomic Position (Genoomi positsioon): chr5:112175493 | Reference Allele (Referentsaal): C | Alternate Allele (Alternatiivsaal): T

BRAP p.(Val1600Glu) | Tüüp: SNV | VAF: 5.17% | Consequence (Tagajärg): Missense Variant | Nucleotide Change (Nukleotiidide muutus): NM_004333.4:c.1997T>A | Genomic Position (Genoomi positsioon): chr7:140453136 | Reference Allele (Referentsaal): A | Alternate Allele (Alternatiivsaal): T

*Additional information in informative Details section | 1 of 6

- A Täpsemat teavet vt jaotisest *Lisa A. Kvaliteedikontrolli mõõdikute vooskeem* leheküljel 44.
- B CDx-i tulemus näitab, et patsiendiproovil on kasvajatüüp ja biomarker, millele kohaldatakse näidustatud ravi. Üksikasju vt jaotisest *Kaasdiagnoosika nimetused* leheküljel 15. Kui CDx-i tulemusi pole, kuvatakse aruandes, et nimetatud proovi kasvajatüübi puhul ei tuvastatud kaasdiagnoosika biomarkereid.
- C Patsiendiproovis ilmnenud CDx-i biomarker. Suvandi Usage (Kasutus) säte võib olla Indicated (Näidustatud) või See Note (Vt märkust). Kohaldatavuse korral annab veerus Details (Üksikasjad) toodud märkus variandi kohta lisateavet, nagu teave võimaliku ravimiresistentsuse kohta.
- D Jaotis Other Alterations and Biomarkers Identified (Muud tuvastatud muutused ja biomarkerid) sisaldab kasvaja profiili määramise teavet. Seoste põhjused võivad olla tingitud ravist, diagnoosist või prognoosist. Kohaldatavuse korral loetletakse selles jaotises ka resistentsusmutatsioonid koos vastava märkusega.
- E KB kohaselt on selle kasvajatüübi biomarkeri kliinilise tähtsuse tõendi aluseks ravi, kliinilised juhised või mõlemad. Lisateabe saamiseks vt jaotist *Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud* leheküljel 16 ja tabelit Kliiniliselt tähtsad geneetilised leiud leheküljel 22.
- F KB kohaselt on tõendid kasvajatüübi geneetilisest leiust piiratud või puuduvad. Olemas võib olla prekliinilisi andmeid või muude kasvajatüüpide andmeid, milles biomarker prognoosib vastust heakskiidetud või uuritavale ravimeetodile. Lisateabe saamiseks vt jaotist *Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud* leheküljel 16 ja tabelit Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud leheküljel 23
- G TMB ja MSI on loetletud tabelis Võimaliku kliinilise tähtsusega geneetilised leiud. Vt jaotisi *Kasvaja mutatsioonikoormus* leheküljel 11 ja *Mikrosatelliitne ebastabiilsus* leheküljel 12.
- H Kui ühel real on toodud kaks varianti (pole pildil näidatud), siis need variandid on koos tuvastamisel kliiniliselt tähtsad. Põhjuseks võivad olla resistentsusmutatsioonid või muud andmed. Näiteid vt jaotisest *Variantide kasvaja profiili määramine* leheküljel 15.

Luminex | TruSight[™] Oncology Comprehensive (EU) Sample ID (Proov) (E) Sample A (Proov A) Tumor Type (Kasvaja tüüp) Kõhäärme medullaarne kartsinoom Module Version (Moduli versioon) 2.3.6.113 Knowledge Base Version (Teabebaasi versioon) 6.8.0.0 Report Date (Aruande kuupäev) 06.04.2022

Companion Diagnostics QC (Kaasdiagnostika kvaliteedikontroll) **A**

Kaasdiagnostika genoomi positsioonide katvus ei ole piisav väikeste variantide tuvastamiseks

Allpool loetletud positsioonidel ei olnud piisavalt katvusi väikeste variantide tuvastamiseks loetletud kaasdiagnostika sihtotstarvetel. Loetletakse ainult hinnatud kaasdiagnostika sihtotstarbed.

Puudub

Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated (Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine) **B**

Allolev tabel sisaldab veergu, mis näitab, kas selle proovi puhul hinnati seda kaasdiagnostika sihtotstarvet. Jah/ kui sihtotstarvet ei hinnatud, on toodud selle põhjus. Allpool halliga varjutatud veerud näitavad proovispetsiifilist teavet.

| Tumor Type (Kasvaja tüüp) | Biomarkers (Biomarkerid) | Therapy (Ravi) | CDx Intended Use Evaluated (CDx-i sihtotstarbe hindamine) | Kommentaar |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|
| Solidtüumor | NTKR1, NTRK2 & NTRK3 Gene Fusions (NTKR1, NTRK2 & NTRK3 geenide fusioonid) | VITRAKVI® (larotrectinib) | Jah C | - |

2 of 6

- A Jaotises „Kaasdiagnostika kvaliteedikontroll“ kuvatakse positsioonitasemel kvaliteedikontrolli teave CDx-i biomarkerite kohta. Kui ühtki positsiooni pole loetletud, tähendab see, et kõigi sihitud variantide ja piirkonna lõikes oli piisav katvus. Lisateavet vt tabelist „Kaasdiagnostika kvaliteedikontroll“ [leheküljel 24](#).
- B Jaotises Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated (Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine) on kuvatud kõik CDx-i sihtotstarbed ja näidatud, kas neid on selles proovis hinnatud. Lisateavet analüüsi TSO Comprehensive sihtotstarbe kohta vaadake analüüsi TruSight Oncology Comprehensive (EU) pakendi infolehest (dokument nr 200007789). Väljad Tumor type (Kasvajatuüp), Biomarker ja Therapy (Ravi) pärinevad sihtotstarbe teatisest.
- C Hindamine toimub, kui kasvajatüüp on CDx-i jaoks sobiv ja proov on läbinud nõutavad kvaliteedikontrolli kategooriad. Lisateavet CDx-i suhtes hinnatavate proovide puhul nõutavate kriteeriumide kohta vt tabelist „Kaasdiagnostika sihtotstarvete hindamine“ [leheküljel 25](#).
- ▶ **Yes (Jah)** – proovi on selle sihtotstarbe jaoks hinnatud. Konkreetsed tulemused kuvatakse aruande jaotises Companion Diagnostics Results (Kaasdiagnostika tulemused).
 - ▶ **No (Ei)** – proovi ei ole selle sihtotstarbe jaoks hinnatud ja lisatud on kommentaarid selgitusega.

Lisa D. MNV-d, indelid ja deletsioonid EGFR-is ning RET-id, mis on tuvastatavad astmelise variandinimetajaga

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr7 | 55242462 | CAAGGAATTAAGAGAA | C | EGFR | NP_005219.2:p.(Lys745_Glu749del) |
| chr7 | 55242463 | AAGGAATTAAGAGAAG | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Lys745_Ala750delinsThr) |
| chr7 | 55242464 | AGGAATTAAGAGA | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Glu749del) |
| chr7 | 55242464 | AGGAATTAAGAGAAGC | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ala750del) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGA | G | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Glu749del) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAG | AATTC | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ala750delinsIlePro) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAGCAA | AATTC | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsIlePro) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAGCAAC | AAT | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsIle) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAGCAACA | G | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751del) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAGCAACATC | AAT | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsIle) |
| chr7 | 55242465 | GGAATTAAGAGAAGCA | G | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ala750del) |
| chr7 | 55242466 | GAATTAAGAGAAGCAACAT | G | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsAla) |
| chr7 | 55242466 | GAATTAAGAGAAGCAA | G | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsAla) |
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAAC | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751del) |
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAACATC | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsAsp) |
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAACATC | T | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsVal) |
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAACATCTC | TCT | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Pro753delinsValSer) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAACA | TTGCT | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsValAla) |
| chr7 | 55242467 | AATTAAGAGAAGCAAC | T | EGFR | NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsVal) |
| chr7 | 55242468 | ATTAAGAGAAGCAACATCT | A | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Ser752del) |
| chr7 | 55242468 | ATTAAGAGAAGCAAC | GCA | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsGln) |
| chr7 | 55242468 | ATTAAGAGAAG | GC | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Ala750delinsPro) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAG | C | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Ala750delinsPro) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAGCAA | C | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsPro) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAGCAACATCT | CAA | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Ser752delinsGln) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAGCAACATCTCC | CA | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Pro753delinsGln) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAGCAACATCTC | T | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Pro753delinsSer) |
| chr7 | 55242469 | TTAAGAGAAGCAA | T | EGFR | NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsSer) |
| chr7 | 55242482 | CATCTCCGAAAGCCAACAAGGAAAT | C | EGFR | NP_005219.2:p.(Ser752_Ile759del) |
| chr7 | 55249011 | AC | CCAGCGTGGAT | EGFR | NP_005219.2:p.(Ala767_Val769dup) |
| chr10 | 43604549 | CTCAGACTTCCAGGGCCCAGGA | G | RET | NP_066124.1:p.(Asp378_Gly385delinsGlu) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CACAC | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CACAT | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CCCAC | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CCCAT | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CGCAC | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CGCAT | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CTCAC | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609928 | ATCCACTGTGCGACGAGCTG | CTCAT | RET | NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis) |
| chr10 | 43609933 | CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC | TGCGAT | RET | NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp) |
| chr10 | 43609933 | CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC | TGTGAT | RET | NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp) |
| chr10 | 43609933 | CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT | TGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp) |
| chr10 | 43609933 | CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT | TGTGA | RET | NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp) |
| chr10 | 43609936 | TGC | GCT | RET | NP_066124.1:p.(Cys630Ala) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTG | TA | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTG | TC | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT | C | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC | CA | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC | CG | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC | CT | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla) |
| chr10 | 43609940 | ACGAGCTG | TT | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609941 | CGAGCTG | A | RET | NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsGlu) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | AGCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | AGTT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGCAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGCAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGCTCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGCTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGCTCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGTAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGTAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGTTCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGTTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | AGTTCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CACAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CACCGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CACCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CACCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CATAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CATCGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CATCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA | CATCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC | CACAG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC | CACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC | CATAG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC | CATCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala639delinsHisArg) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCAAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCAAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCATCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCATCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCATCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCCAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCCAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCCTCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Thr636delinsSerSer) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCCTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCCTCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCGAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCGAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCGTCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCGTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCGTCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCTAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCTAGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCTTCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCTTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCACG | TCTTCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | TCAT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | TCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | TCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |
| chr10 | 43609942 | GAGCTGTGCCGCA | TCTT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTG | TA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609943 | AGCTG | TC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGT | CAGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGT | CCGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGT | CGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGT | CTGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TAAGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TAAGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TAAGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TAAGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TAAGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGCCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGTCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGTCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TACGTCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGAOCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCAGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGCCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGCCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGCCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGTCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGTCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TCCGTCTT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGAGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGCCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGCCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGCCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGTCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGTCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TGCGTCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTAGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGACCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGACCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGACCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGCCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGCCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGCCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGGCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGGCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGGCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGTCCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGTCCG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC | TTCGTCCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TAAGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TAAGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TACGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TACGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TACGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TACGTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCAGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCAGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCCGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCCGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCCGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TCCGTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGAGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGAGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGCGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGCGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGCGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TGCGTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTAGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTAGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTCGAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTCGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTCGGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG | TTCGTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Ala640delinsValArgPro) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CAGCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CAGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CAGCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CCGCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CCGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CCGCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CGGCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CGGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CGGCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CTGCA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CTGCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |
| chr10 | 43609943 | AGCTGTGCCGCACGGTG | CTGCT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_ Val637delinsAlaAla) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609943 | AGCTG | TT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | CGTAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | CGTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | CGTGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | CGTTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTACGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTACGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTACGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTCAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTCAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTCCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTCCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTCCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTTAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTTAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTTCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTTCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | CGTTCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTACGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTACGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTACGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTCAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTCCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTCCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTCCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTTAGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTTAGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTTCGA | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTTCGG | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGTGC | TGTTCGT | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | TGTAC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | TGTCC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | TGTGC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |
| chr10 | 43609944 | GCTGT | TGTTC | RET | NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr10 | 43609945 | CTGTGC | GTATGG | RET | NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp) |
| chr10 | 43609945 | CTGTGC | GTCTGG | RET | NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp) |
| chr10 | 43609945 | CTGTGC | GTGTGG | RET | NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp) |
| chr10 | 43609945 | CTGTGC | GTTTGG | RET | NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp) |
| chr10 | 43609948 | TGC | CCA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634Pro) |
| chr10 | 43609948 | TGC | CCG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634Pro) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | GGGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | GGGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | GGGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCAAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCCAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCGAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | CCGC | TCCTAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| chr10 | 43609950 | C | TCCAAAA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCAAAG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCCAAA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCCAAG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCGAAA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCGAAG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCTAAA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609950 | C | TCCTAAG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CAAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CCAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAAAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAGAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |

| Chromosome (Kromosoom) | Asend (hg19) | Reference Allele (Referentsalleel) | Alternate Allele (Alternatiivalleel) | Gene (Geen) | Aminohappe muutus |
|------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CGAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAAAGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAACGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAACGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAACGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAGAGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAGCGA | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAGCGG | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43609952 | GC | CTAAGCGT | RET | NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys) |
| chr10 | 43613904 | TTG | ACT | RET | NP_066124.1:p.(Leu790Thr) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | ACCA | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | ACCG | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | ACCT | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | GCCA | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | GCCG | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |
| chr10 | 43615630 | TTCC | GCCT | RET | NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro) |

Muudatuste ajalugu

| Dokument | Kuupäev | Muudatuse kirjeldus |
|------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dokument nr 200008661 v03 | Juuli 2022 | Lisati TSO Comp v2.3.5 turbesertifikaadi teave. Kuva Module Settings (Mooduli sätted) nimetati ümber kuvaks Modules & Manifests (Moodulid ja manifestid). |
| Dokument nr 200008661 v02 | Aprill 2022 | Lisati kaasdiagnostikat puudutav sisu. Lisati NTRK kliinilist uuringut puudutav sisu. |
| Dokument nr 200008661 v01 | Veebruar 2022 | Lisati DNA ja RNA täiustatud mõõdikute jaotised. |
| Dokument nr 200008661 v00 | November 2021 | Esialgne väljalase. |

Tehniline tugi

Tehnilise abi saamiseks pöörduge Illumina tehnilise toe poole.

Veebisait: www.illumina.com
E-post: techsupport@illumina.com

Illumina klienditoe telefoninumbrid

| Piirkond | Tasuta | Piirkondlik |
|------------------------|-------------------|------------------|
| Põhja-Ameerika | +1 800 809 4566 | |
| Austraalia | +1 800 775 688 | |
| Austria | +43 800 006 249 | +43 1928 6540 |
| Belgia | +32 8007 7160 | +32 3400 2973 |
| Hiina | 40 0066 5835 | |
| Hispaania | +34 911 899 417 | +34 800 300 143 |
| Holland | +31 800 022 2493 | +31 207 132 960 |
| Hongkong, Hiina | 800960230 | |
| Iirimaa | +353 1800 936 608 | +353 016950506 |
| Itaalia | +39 800 985 513 | +39 236 003 759 |
| Jaapan | 080 0111 5011 | |
| Lõuna-Korea | +82 80 234 5300 | |
| Norra | +47 8001 6836 | +47 2193 9693 |
| Prantsusmaa | +33 805 102 193 | +33 170 770 446 |
| Rootsi | +46 850 619 671 | +46 200 883 979 |
| Saksamaa | +49 800 101 4940 | +49 893 803 5677 |
| Singapur | +1 800 579 2745 | |
| Soome | +358 800 918 363 | +358 974 790 110 |
| Šveits | +41 565 800 000 | +41 800 200 442 |
| Taani | +45 8082 0183 | +45 8987 1156 |
| Taiwan, Hiina | 008 0665 1752 | |
| Uus-Meremaa | 08 0045 1650 | |
| Ühendkuningriik | +44 800 012 6019 | +44 207 305 7197 |
| Muud riigid | +44 179 953 4000 | |

Ohutuse andmelehed (safety data sheets, SDS-id): saadaval Illumina veebisaidil support.illumina.com/sds.html.

Toote dokumendid: allalaaditavad veebisaidilt support.illumina.com.



Illumina

5200 Illumina Way

San Diego, California 92122 USA

+ 1 800 809 ILMN (4566)

+1 85 8202 4566 (väljaspool Põhja-Ameerikat)

techsupport@illumina.com

www.illumina.com

CE



Illumina Netherlands B. V.

Steenoven 19

5626 DK Eindhoven

Holland

**IN VITRO DIAGNOSTILISEKS KASUTAMISEKS
AINULT EKSPORDIKS**

© 2022 Illumina, Inc. Kõik õigused on kaitstud.

illumina®