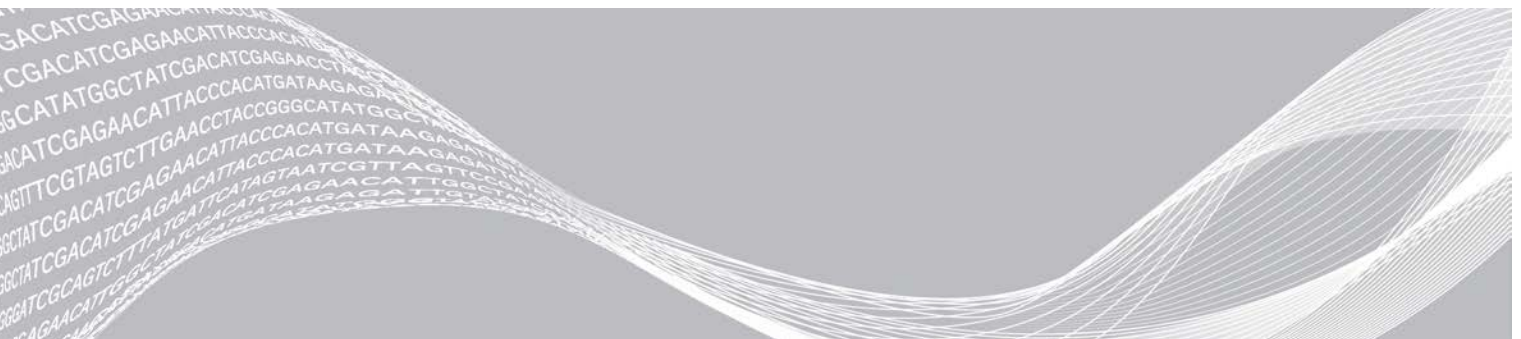


Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module

Workflowhandleiding

BESTEMD VOOR IN-VITRODIAGNOSTIEK
UITSLUITEND BEDOELD VOOR EXPORT

Overzicht	1
Runinformatie invoeren	1
Analysemethoden	9
Analyse-uitvoer	19
Analyseresultaten weergeven	40
Report Regeneration	43
Problemen oplossen	45
Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens	46
Bijlage B QC-metwaarden	48
Bijlage C TruSight Oncology Comprehensive (EU)-rapportreferentie	51



Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler	53
Revisiegeschiedenis	68
Technische ondersteuning	69

Dit document en de inhoud ervan zijn eigendom van Illumina, Inc. en haar dochterondernemingen ('Illumina'), en zijn alleen bedoeld voor contractueel gebruik door haar klanten in verband met het gebruik van de hierin beschreven producten en voor geen enkel ander doel. Dit document en de inhoud ervan mogen niet worden gebruikt of gedistribueerd voor welk ander doel dan ook en/of op een andere manier worden gecommuniceerd, geopenbaard of gereproduceerd zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Illumina. Illumina geeft door middel van dit document geen licenties onder haar patent, handelsmerk, auteursrecht of gewoonterechten noch soortgelijke rechten van derden door.

De instructies in dit document moeten strikt en uitdrukkelijk worden opgevolgd door gekwalificeerd en voldoende opgeleid personeel om een correct en veilig gebruik van de hierin beschreven producten te waarborgen. Alle inhoud van dit document moet volledig worden gelezen en begrepen voordat dergelijke producten worden gebruikt.

HET NIET VOLLEDIG LEZEN EN UITDRUKKELIJK OPVOLGEN VAN ALLE INSTRUCTIES IN DIT DOCUMENT KAN RESULTEREN IN SCHADE AAN DE PRODUCTEN, LETSEL AAN PERSONEN (INCLUSIEF GEBRUIKERS OF ANDEREN) EN SCHADE AAN ANDERE EIGENDOMMEN. BIJ HET NIET VOLLEDIG LEZEN EN UITDRUKKELIJK OPVOLGEN VAN ALLE INSTRUCTIES IN DIT DOCUMENT VERVALLEN ALLE GARANTIES DIE VAN TOEPASSING ZIJN OP HET PRODUCT.

ILLUMINA IS OP GEEN ENKELE MANIER AANSPRAKELIJK VOOR GEVOLGEN VAN EEN ONJUIST GEBRUIK VAN DE PRODUCTEN DIE HIERIN WORDEN BESCHREVEN (INCLUSIEF DELEN DAARVAN OF SOFTWARE).

© 2022 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Alle handelsmerken zijn het eigendom van Illumina, Inc. of hun respectievelijke eigenaren. Ga naar www.illumina.com/company/legal.html voor meer informatie over specifieke handelsmerken.

Overzicht

De Illumina® Local Run Manager TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module (TSO Comprehensive-analysemodule) analyseert sequencingbepalingen van DNA- en RNA-bibliotheken die zijn voorbereid met de TruSight Oncology Comprehensive (TSO Comprehensive)-assay. Het beoogde gebruik van de TSO Comprehensive-assay is te vinden in de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)*.

De TSO Comprehensive-analysemodule ondersteunt runinstelling, sequencing, analyse en rapportage voor de voorbereide DNA- en RNA-bibliotheken. De TSO Comprehensive-analysemodule genereert voor patiëntmonsters de volgende bestanden:

- ▶ een TSO Comprehensive-rapport voor elk patiëntmonster, met de resultaten van de begeleidende diagnostiek, tumorprofilering en kwaliteitscontrole (beschikbaar in zowel pdf- als json-indeling);
- ▶ een Low depth-rapport (*.tsv) voor elk patiëntmonster, met een lijst van genomische posities (geannoteerd met gensymbolen) die onvoldoende sequencing-diepte hebben om de aanwezigheid van een kleine variant in een DNA-bibliotheek uit te sluiten;
- ▶ een meetwaardenbestand van de kwaliteitscontrole (*.tsv), met de analysestatus en meetwaarden van de kwaliteitscontrole voor alle patiëntmonsters in een sequencing-run.

Voor controlemonsters genereert de TSO Comprehensive-analysemodule een controle-uitvoerrapport (*.tsv), met resultaten van de kwaliteitscontrole voor controlemonsters in de sequencing-run.

De TSO Comprehensive (EU)-softwaresuite wordt gebruikt voor het installeren van de TSO Comprehensive-analysemodule en ondersteunende softwarecomponenten. Het TSO Comprehensive (EU)-claimspakket wordt geïnstalleerd in de TSO Comprehensive-analysemodule. Raadpleeg voor onderdeelnummers en versienummers de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)*.

Toelichting op deze handleiding

In deze handleiding vindt u instructies voor het instellen van runparameters voor sequencing en analyseparameters voor de TSO Comprehensive-analysemodule. Voor het gebruik van de software is basiskennis nodig van het Windows-besturingssysteem en van de gebruikersinterface, die werkt in een webbrowser. Raadpleeg de Referentiegid van het *NextSeq550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)* voor meer informatie over het dashboard en de systeeminstellingen van Local Run Manager.

Runinformatie invoeren

Local Run Manager voor het NextSeq 550Dx-instrument is de software die wordt gebruikt om een TSO Comprehensive-assayrun in te stellen. Raadpleeg de Referentiegid van het *NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)* voor meer informatie.

Voer informatie over de run- en monsterinstellingen rechtstreeks in de TSO Comprehensive-analysemodule in.

Een Knowledge Base (Kennisbank) installeren

Om te kunnen analyseren heeft de TSO Comprehensive-analysemodule een geïnstalleerde Knowledge Base (KB, Kennisbank) nodig. KB's zijn te downloaden op het Illumina Lighthouse-portaal. Illumina brengt periodiek nieuwe KB's uit. Om de kennisbank die op het instrument is geïnstalleerd te updaten, downloadt u de meest recente kennisbank die compatibel is met uw TSO Comprehensive-analysemodule. Bij het

updaten van een KB wordt de eerder geïnstalleerde KB verwijderd tijdens het installatieproces. Een KB mag niet worden geïnstalleerd terwijl een sequencing-run, analyse of ander installatieproces wordt uitgevoerd.



LET OP

Controleer of er geen andere processen lopen voordat u de installatie-instructies gaat opvolgen, om zo gegevensverlies te voorkomen.

- 1 Download de gewenste KB (zip-indeling) naar een lokale directory op uw instrument of een netwerkcomputer. Station D is de voorkeurslocatie.
- 2 Voer als volgt een KB-controlesomverificatie uit.
 - a Voer een Windows-zoekopdracht naar PowerShell uit. Klik met de rechtermuisknop op het programma en selecteer **Run as administrator** (Uitvoeren als beheerder).
 - b Voer `Get-FileHash <KB file path>\<kbfilename.zip> -Algorithm MD5` in in een PowerShell-venster om de MD5-controlesom voor de KB te genereren.
 - c Vergelijk de gegenereerde MD5-controlesom met de KB-controlesom van het Illumina Lighthouse-portaal. Verwijder dit KB-bestand en download het opnieuw vanaf het portaal indien de controlesommen niet overeenkomen.
- 3 Open Local Run Manager op uw instrument of de netwerkcomputer (lokaal netwerk). Raadpleeg voor meer informatie over gebruikersbeheer van LRM de *NextSeq 550Dx-instrumenthandleiding* (documentnr. 100000009513).
- 4 Meld u aan als een LRM-beheerder of een niet-beherende gebruiker met toestemming om module-instellingen te bewerken.
- 5 Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests.
In de TSO Comprehensive-analysemodule v2.3.3 en v2.3.6 wordt het scherm Modules & Manifests, Module Settings genoemd.
- 6 Selecteer **TSO Comp (EU)**.
- 7 Selecteer **Install New** in het gedeelte Knowledge Base Version van het scherm.
- 8 Een installatiewizard vraagt u om naar de locatie van het KB zip-bestand te bladeren. Zorg ervoor dat u de KB installeert die u in stap 1 heeft gedownload.
De wizard toont ook informatie over de KB, met inbegrip van de naam, versie, versie van de RefSeq-database en publicatiedatum.
- 9 Selecteer **Continue** in de installatiewizard.
Het installatieprogramma controleert of de KB compatibel is met de TSO Comprehensive-analysemodule en of de KB niet beschadigd is. Tijdens de installatie van de KB is het niet mogelijk een nieuwe TSO Comprehensive-analyse te starten.



LET OP

Als u tijdens de installatie van de KB de pagina Modules & Manifests verlaat of de browser sluit, wordt het installatieproces geannuleerd.

- 10 Nadat de installatie is voltooid, wordt de nieuwe KB weergegeven op het scherm Modules & Manifests. De naam en versie van de KB worden ook weergegeven op de schermen Create Run, Requeue Analysis en Edit Run.

Informatie over de TSO Comprehensive-analysemodule

De TSO Comprehensive-analysemodule is te bekijken op het scherm Modules & Manifests en omvat informatie over de analysemodule, kennisbank en claimspakketversie.

- 1 Open Local Run Manager op uw instrument.
- 2 Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests.
- 3 Selecteer **TSO Comp (EU)**.

In het scherm Modules & Manifests wordt de volgende installatie-informatie weergegeven:

- ▶ **Device Identifier** — Een unieke apparaatidentificatie voor de geïnstalleerde TSO Comprehensive-analysemodule en het bijbehorende claimspakket. Deze identificatie wordt niet beïnvloed door de geïnstalleerde kennisbankversie.
- ▶ **Product Identifier** — De versie van de geïnstalleerde TSO Comprehensive-analysemodule.
- ▶ **Modified On** — De datum en het tijdstip waarop de TSO Comprehensive-analysemodule zelf voor het laatst is geïnstalleerd of bijgewerkt.
- ▶ **Sequencing Run Settings** — Toont de instellingen met betrekking tot aflezingstype (paired-end) en aflezingslengte van de TSO Comprehensive-analysemodule.
- ▶ **Claims Installed** — Toont de versie van het geïnstalleerde claimspakket en de bijbehorende begeleidende diagnostische claims. Het claimspakket omvat de claims voor het begeleidend diagnostisch beoogd gebruik die zullen worden geëvalueerd door de TSO Comprehensive-analysemodule.
- ▶ **TSO Comprehensive Security Certificate**— Bij v2.3.5 en later (m.u.v. v2.3.6), HTTPS-certificaat specifiek voor dit instrument, dat vereist is voor externe toegang tot dit instrument via een webbrowser vanaf een ander apparaat in hetzelfde netwerk.
- ▶ **Knowledge Base Version** — Raadpleeg *Een Knowledge Base (Kennisbank) installeren op pagina 1* voor instructies over het installeren of bijwerken van de kennisbank. Dit gedeelte omvat informatie over de installatie van de kennisbank voor de volgende velden:

Veld	Beschrijving
Name	De naam van de kennisbank.
Version	De versie van de kennisbank.
RefSeq Version	De versie van RefSeq in de kennisbank. Wanneer de RefSeq-informatie afkomstig is van de Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) ¹ -cachebestanden, wordt de VEP-versie weergegeven.
Published	De datum waarop de kennisbank werd gepubliceerd.
Installed	De datum waarop de kennisbank werd geïnstalleerd.
State	De status van de kennisbankinstallatie. Wordt weergegeven als 'Ready' wanneer de installatie voltooid is.

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

Beveiligingscertificaat TSO Comprehensive-assay v2.3.5

De TSO Comprehensive-analysemodule maakt gebruik van HTTPS om dataverbindingen te versleutelen zodat de privacy en veiligheid van de rungegevens worden gewaarborgd. Ook is dit nodig voor externe toegang tot het instrument via een webbrowser vanaf een ander apparaat in hetzelfde netwerk. Bij versie

2.3.5 en later (m.u.v. v2.3.6) moet voor de TSO Comprehensive-analysemodule behalve het beveiligingscertificaat voor Local Run Manager van het NextSeq 550Dx-instrument ook een TSO Comprehensive-beveiligingscertificaat worden geïnstalleerd.

Raadpleeg de *softwarehandleiding voor Local Run Manager v2 (documentnr. 100000002702)* voor instructies voor het installeren van het beveiligingscertificaat voor Local Run Manager van het NextSeq 550Dx-instrument.

U installeert het beveiligingscertificaat voor TSO Comprehensive als volgt.

- 1 Open Local Run Manager op uw instrument.
- 2 Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests.
- 3 Selecteer **TSO Comp (EU) module**.
- 4 Download het TSO Comp (EU) HTTPS-certificaat.
- 5 Pak het zipbestand uit.
- 6 Klik met de rechtermuisknop op het BAT-bestand en selecteer **Run as administrator** (Uitvoeren als beheerder).
- 7 Volg de aanwijzingen om de installatie te voltooien en start daarna uw browser opnieuw op.

Opnieuw een beveiligingscertificaat aanmaken

Bij versie 2.3.5 en later (m.u.v. v2.3.6) moet u het beveiligingscertificaat opnieuw aanmaken als de naam van het instrument onlangs gewijzigd is of het instrument is verplaatst naar een nieuw domein om weer toegang te krijgen tot de Local Run Manager van het NextSeq 550Dx-instrument en de TSO Comprehensive-analysemodule. Raadpleeg de *softwarehandleiding voor Local Run Manager v2 (documentnr. 100000002702)* voor instructies voor het opnieuw aanmaken van het beveiligingscertificaat voor de Local Run Manager van het NextSeq 550Dx-instrument.

U maakt het beveiligingscertificaat voor TSO Comprehensive maakt u als volgt opnieuw aan.

- 1 Meld u op het instrument aan bij het Windows-besturingssysteem.
- 2 Navigeer met de Windows-bestandenverkenner naar de map waar de KB-service is geïnstalleerd (bijv. `C:\Illumina\Local Run Manager\Modules\TSOCompEU\[VersionNumber]\KBApiService\bin\Scripts`).
- 3 Klik met de rechtermuisknop op het BAT-bestand en selecteer **Run as administrator** (Uitvoeren als beheerder).
- 4 Volg de aanwijzingen om de installatie te voltooien.
- 5 Om verbinding te maken met de TSO Comprehensive-analysemodule vanaf een ander apparaat, downloadt en installeert u het opnieuw gegenereerde beveiligingscertificaat op het externe apparaat

Runparameters instellen

- 1 Log in bij Local Run Manager op het instrument of vanaf een netwerkcomputer.
- 2 Selecteer **Create Run** (Run aanmaken) en daarna **TSO Comp (EU)**.
- 3 Voer een runnaam in die de run van sequencing tot en met analyse identificeert. De naam moet voldoen aan de volgende criteria.
 - ▶ 1–40 karakters.
 - ▶ Alleen alfanumerieke karakters, underscores (lage streepjes) of koppeltekens.

- ▶ Underscores en koppeltokens moeten worden voorafgegaan en gevolgd door een alfanumeriek karakter.
 - ▶ Uniek bij alle runs op het instrument.
- 4 **[Optioneel]** Voer een runbeschrijving in om de run te helpen identificeren en gebruik daarbij de volgende criteria.
- ▶ 1–150 karakters.
 - ▶ Alleen alfanumerieke karakters of spaties.
 - ▶ Spaties moeten worden voorafgegaan en gevolgd door een alfanumeriek karakter.

Monsters voor de run specificeren

Specificeer monsters voor de run op een van de volgende manieren.

- ▶ **Monsters handmatig invoeren:** gebruik de lege tabel in het scherm Create Run (Run aanmaken). Raadpleeg *het gedeelte Aantal bibliotheken en Indexen selecteren in de TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)* voor alle ondersteunde monsterconfiguraties.
- ▶ **Monsters importeren:** navigeer naar een extern bestand met een kommagescheiden (*.csv) indeling. In het scherm Create Run (Run aanmaken) kan een sjabloon worden gedownload.



LET OP

Verkeerde combinaties tussen de monsters en indexprimers veroorzaken onjuiste resultaatrapportage als gevolg van verlies van positieve monsteridentificatie. Voer monster-ID's in en wijs indexen toe in Local Run Manager voordat u met de bibliotheekpreparatie begint. Registreer ter referentie monster-ID's, indexen en plaats van de plaatwells tijdens de bibliotheekpreparatie.



LET OP

Controleer, om gegevensverlies te voorkomen, of er geen installatie van een kennisbank gaande is voordat een run wordt opgeslagen.

Monsters handmatig invoeren

- 1 Voer een unieke monster-ID in in het veld Sample ID en pas daarbij de volgende criteria toe. **Alle controlemonsters moeten eerst worden toegevoegd.** Raadpleeg *Controlemonsters op pagina 7* voor meer informatie.
 - ▶ 1–25 tekens.
 - ▶ Alleen alfanumerieke karakters, underscores (lage streepjes) of koppeltokens.
 - ▶ Underscores en koppeltokens moeten worden voorafgegaan en gevolgd door een alfanumeriek karakter.
- 2 **[Optioneel]** Voer in het veld Sample Description een monsterbeschrijving in en pas daarbij de volgende criteria toe.
 - ▶ 1–50 tekens.
 - ▶ Alleen alfanumerieke karakters, koppeltokens, underscores of spaties.
 - ▶ Spaties, underscores en koppelstreepjes moeten worden voorafgegaan en gevolgd door een alfanumeriek karakter.
- 3 Selecteer een index voor de DNA library en/of RNA library die uit het monster is bereid. Zorg dat RNA- en DNA-monsters in afzonderlijke kolommen staan. Het veld DNA i7+i5 Sequence wordt automatisch ingevuld nadat een DNA-index-ID is geselecteerd. Het veld RNA i7+i5 Sequence wordt automatisch ingevuld nadat een RNA-index-ID is geselecteerd.

Raadpleeg naast deze samenvatting de paragraaf Aantal bibliotheken en Indexen selecteren in de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)* voor index-ID-selectie.

- ▶ Voor een DNA library selecteert u een unieke index-ID (UPxx- of CPxx-indexen) in de vervolgkeuzelijst DNA Index ID.
 - ▶ Voor een RNA library selecteert u een unieke index-ID (alleen UPxx) in de vervolgkeuzelijst RNA Index ID.
 - ▶ Als de run in totaal drie bibliotheken heeft, volgt u de richtlijnen voor indexselectie in de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)*.
- 4 Wijs met behulp van het veld Tumor Type een tumortype toe voor elk monster, en selecteer daarbij het meest specifieke tumortype dat beschikbaar is. Raadpleeg *Een tumortype selecteren op pagina 7*.
 - 5 Wijs met behulp van het veld Tumor Type voor elke controle een van de volgende controletypen toe. Raadpleeg *Controlemonsters op pagina 7*.
 - ▶ DNA External Control (DNA-externe controle)
 - ▶ RNA External Control (RNA-externe controle)
 - ▶ DNA No-Template Control (DNA-amplificatiereagenscontrole)
 - ▶ RNA No-Template Control (RNA-amplificatiereagenscontrole)
 Bij gebruik van de TruSight Oncology DNA Control is het type controle DNA External Control. Bij gebruik van de TruSight Oncology RNA Control is het type controle RNA External Control.
 - 6 Wijs het geslacht toe.
 - 7 **[Optioneel]** Selecteer **Export to CSV** (Exporteren naar CSV) om monsterinformatie naar een extern bestand te exporteren.
 - 8 Controleer de informatie op het scherm Create Run (Run aanmaken). Onjuiste informatie kan de resultaten beïnvloeden.
 - 9 Selecteer **Save Run** (Run opslaan).

Monsters importeren

- 1 Selecteer **Import CSV** (CSV importeren) en blader naar de locatie van het monsterinformatiebestand. U kunt twee soorten bestanden importeren.
 - ▶ Selecteer **Download CSV** (CSV downloaden) op het scherm Create Run (Run aanmaken) om een nieuw monsterinformatiesjabloon te downloaden. Het CSV-bestand bevat de vereiste kolomkoppen en de vereiste opmaak om te importeren. Voer in elke kolom monsterinformatie in voor de monsters in de run. Voer in de kolom Tumor Type de tumortypeterm of de code ervan in (raadpleeg *Tumortypes downloaden op pagina 9*). Met het veld Tumor Type kunnen ook monsters als controles worden toegewezen (raadpleeg *Controlemonsters op pagina 7*).
 - ▶ Gebruik een bestand met monsterinformatie dat is geëxporteerd uit de TSO Comprehensive-analysemodule met behulp van de functie Export to CSV.
- 2 Controleer de geïmporteerde informatie op het scherm Create Run (Run aanmaken). Onjuiste informatie kan de resultaten beïnvloeden.
- 3 **[Optioneel]** Selecteer **Export to CSV** (Exporteren naar CSV) om monsterinformatie naar een extern bestand te exporteren.
- 4 Selecteer **Save Run** (Run opslaan).

Controlemonsters

Voor de TSO Comprehensive-assay is het gebruik van TruSight Oncology-controles nodig. Door een monster toe te wijzen als controle wordt Sex (Geslacht) van het monster automatisch op Unknown (Onbekend) gezet. Om een monster als controle toe te wijzen, selecteert u een van de vier controletypes in het veld Tumor Type (Tumortype): DNA External Control (DNA-externe controle), DNA No-Template Control (DNA-amplificatiereagenscontrole), RNA External Control (RNA-externe controle) of RNA No-Template Control (RNA-amplificatiereagenscontrole). Raadpleeg [Een tumortype selecteren op pagina 7](#) voor meer informatie over het instellen van tumortypes voor alle soorten monsters tijdens het instellen van een run.

Binnen een run mag er van elk controletype slechts één worden gespecificeerd. Voor een DNA External Control of een DNA No-Template Control mag alleen een DNA-bibliotheek worden gespecificeerd. Voor een RNA External Control of een RNA No-Template Control mag alleen een RNA-bibliotheek worden gespecificeerd. Bibliotheken die worden toegewezen als DNA of RNA No-Template Controls worden niet meegeteld voor het maximale aantal bibliotheken in een run.

Raadpleeg de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiters (documentnr. 200007789)* voor meer informatie over het gebruik van controlemonsters.

Een tumortype selecteren

Voor elk monster moet een tumortype worden gespecificeerd. Met uitzondering van controletypen zijn de beschikbare tumortypen afgeleid van de geïnstalleerde kennisbank en kunnen deze veranderen met bijgewerkte versies van de kennisbank.

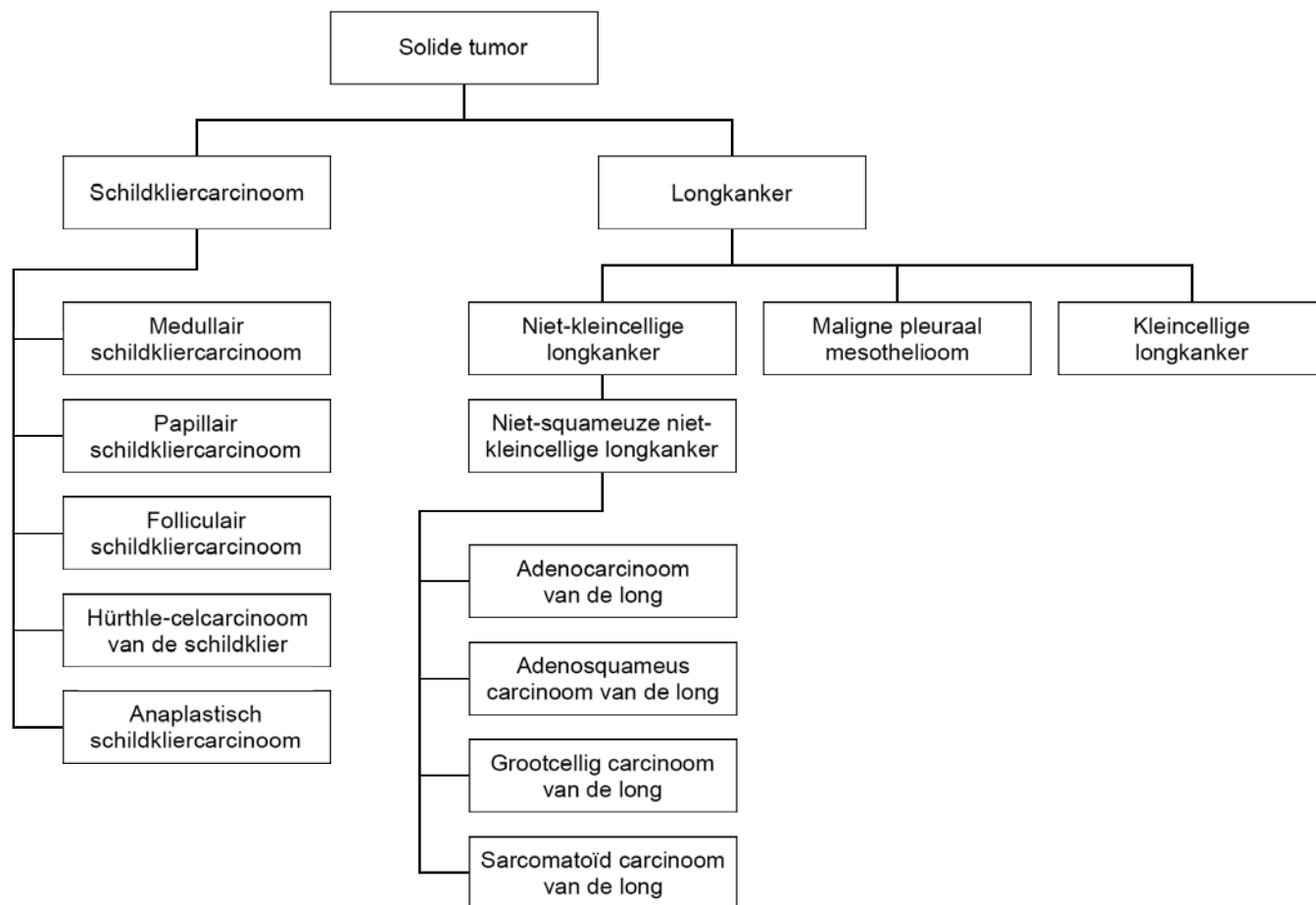


LET OP

Een onjuiste selectie van het tumortype kan onjuiste resultaten veroorzaken. Handel eventuele waarschuwingen die verschijnen bij het specificeren van de tumortypes af om analysefouten te voorkomen.

De tumortypetermen maken deel uit van een hiërarchische ziekte-ontologie in de KB, die is opgemaakt als een set ouder/kind-relaties. De term niet-kleincellige longkanker is bijvoorbeeld een kind van longkanker, aangezien niet-kleincellige longkanker een soort longkanker is. [Afbeelding 1](#) laat een subset van een voorbeeldziekte-ontologie zien, waarbij 'Solid tumor' (Solide tumor) wordt getoond als de grondterm, plus de termen die worden geassocieerd met longkanker en schildklierkanker (andere tumortypen worden niet getoond). Een term die via de ouder/kind-relaties verbonden is met lager liggende termen wordt een voorouder genoemd. De gekoppelde lager liggende termen zijn afstammelingen van de voorouderterm. Longkanker is bijvoorbeeld een voorouder van adenocarcinoom van de long en kleincellige longkanker, en medullair schildklier carcinoom is een afstammeling van zowel schildklier carcinoom als solide tumor.

Afbeelding 1 Subset van een voorbeeldziekte-ontologie



Het geselecteerde tumortype voor een patiëntmonster heeft invloed op:

- ▶ Welke voor begeleidende diagnostiek beoogde gebruiken worden geëvalueerd voor het monster. Alleen patiëntmonsters met een tumortype dat een exacte match met of een afstamming is van het tumortype voor een voor begeleidende diagnostiek beoogd gebruik zullen worden geëvalueerd voor die claim.
- ▶ Welke tumorprofilerende varianten worden opgenomen in het TSO Comprehensive-assayrapport. Raadpleeg *Tumorprofilering van varianten op pagina 17*.

De volgende instructies beschrijven het proces voor het selecteren van een tumortype via het scherm Create Run (Run aanmaken). Het tumortype kan ook worden ingesteld door een csv-bestand te importeren dat een tumortype bevat (raadpleeg *Monsters importeren op pagina 6*).

- 1 De beschikbare tumortypen zijn weer te geven door te dubbelklikken in de cel Tumor Type in de rij voor het monster. De beschikbare tumortypen worden in een alfabetisch gerangschikte hiërarchische lijst weergegeven. Met het veld Tumor Type kan ook een controletype voor controlemonsters worden toegewezen (raadpleeg *Controlemonsters op pagina 7*).
- 2 Zoek en selecteer het gewenste tumortype door de lijst te gebruiken of met behulp van de zoekbalk bovenin het scherm Tumor Type.

Tumortypes downloaden

Een volledige lijst van beschikbare tumortypen in TSV-indeling kan worden gedownload via het scherm Create Run met de knop **Download Tumor Types TSV**. De lijst bevat de volgende informatie:

- ▶ De term tumortype die zichtbaar is in de gebruikersinterface.
- ▶ Het volledige pad van het tumortype binnen de tumortypenhierarchie (ziektenontologie).
- ▶ De code gebruikt door de TSO Comprehensive-analysemodule voor het identificeren van het tumortype.

Run bewerken en sequencing starten

Raadpleeg voor instructies voor het bewerken van de runinformatie en het starten van een sequencing-run de Referentiegid van het *NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)*. Zodra een sequencing-run voltooid is, starten analyse en rapportage.

Voor opslagoverwegingen kan een sequencing-run 40–100 GB output produceren. Secundaire analyse van een sequencing-run kan 100–200 GB output produceren.

Analysemethoden

Nadat sequentiegegevens zijn verzameld, worden deze verwerkt door de TSO Comprehensive-analysemodule om kwaliteitscontrole uit te voeren, varianten te detecteren, de status van de Tumor Mutational Burden (TMB, tumormutatielast) en de Microsatellite Instability (MSI, microsatellietinstabiliteit) te bepalen, de resultaten van de begeleidende diagnostiek te bepalen, de klinische significantie en potentiële klinische significantie van gedetecteerde varianten te beoordelen en de resultaten te rapporteren. In de volgende paragrafen staan de analysemethoden beschreven.

Run Quality Control

Sequencing-runkwaliteitsmeetwaarden worden geëvalueerd om te bepalen of ze binnen een aanvaardbaar bereik liggen. Het totale percentage aflezingen dat door het filter komt, wordt vergeleken met een minimumdrempelwaarde. Voor Read 1 en Read 2 wordt het gemiddelde percentage basen \geq Q30, dat een voorspelling is voor de waarschijnlijkheid van een onjuiste basebepaling (Q-score), ook vergeleken met een minimumdrempelwaarde. Als de waarden voor elk van deze drie meetwaarden aan de specificaties voldoen, wordt Run QC gerapporteerd als PASS en wordt de analyse voortgezet. Als een waarde voor een van de meetwaarden niet voldoet aan de specificatie, wordt Run QC gerapporteerd als FAIL en wordt de analyse niet voortgezet. Raadpleeg voor meer informatie *Meetwaarden kwaliteitscontrole op pagina 48*.

FASTQ-bestanden genereren

Sequencing-gegevens die zijn opgeslagen in BCL-indeling, worden gedemultiplexed via een proces dat gebruikmaakt van de indexsequenties, die uniek zijn voor elk monster dat tijdens de bibliotheekvoorbereiding is toegevoegd, zodat clusters worden toegewezen aan de bibliotheek waaruit zij afkomstig zijn. Elk cluster bevat twee indexen (i5- en i7-sequenties, één aan elk uiteinde van het bibliotheekfragment), en met de combinatie van deze indexsequenties worden de gepoolde bibliotheken gedemultiplexed.

Na demultiplexing genereert dit proces FASTQ-bestanden, die de sequencing-aflezingen voor elke individuele monsterbibliotheek en de daaraan gerelateerde kwaliteitsscores voor elke basebepaling bevatten, met uitsluiting van aflezingen van clusters die niet door het filter zijn gekomen.

DNA-uitlijning en foutencorrectie

DNA-uitlijning en foutencorrectie betreft het uitlijnen van sequencing-aflezingsen afkomstig van DNA-monsterbibliotheken met een referentiegenoom en het corrigeren van fouten in de sequencing-aflezingsen voorafgaand aan de variantbepaling.

In de uitlijningsstap worden met behulp van de Burrows-Wheeler Aligner (BWA-MEM) met het hulpprogramma SAMtools DNA-sequenties in FASTQ-bestanden uitgelijnd met het hg19-referentiegenoom. Dit genereert BAM-bestanden (*.bam) en BAM-indexbestanden (*.bam.bai).

De oorspronkelijke BAM-bestanden worden verder verwerkt om fouten te verwijderen (met inbegrip van fouten die tijdens PCR-amplificatie of sequencing zijn gemaakt), waarbij aflezingsen die afkomstig zijn van hetzelfde unieke DNA-molecuul tot één representatieve sequentie worden samengevoegd, daarbij gebruikmakend van hun unieke moleculaire identificatie (UMI) die tijdens de bibliotheekvoorbereiding in de bibliotheekfragmenten is opgenomen.

Met de UMI-samengevoegde aflezingsen wordt een tweede uitlijningsronde met BWA-MEM en SAMtools uitgevoerd, wat een tweede set BAM-bestanden met bijbehorende BAM-indexbestanden geeft. Deze BAM-bestanden worden gebruikt als invoer voor genamplificatiebepaling.

Ten slotte worden kandidaat-inserties en -deleties geïdentificeerd uit de samengevoegde BAM-uitlijningen, en worden de aflezingsparen opnieuw uitgelijnd met deze kandidaat-inserties en -deleties om alsnog de insertie- en deletiesignalen te verzamelen die mogelijk gemist zijn door een verkeerde uitlijning. Tegelijkertijd worden overlappende bepalingen aan elkaar gehecht (d.w.z. bioinformatisch gecombineerd) tot een enkele consensusbepaling. Alle aflezingsen leveren dan een derde set BAM-bestanden met bijbehorende BAM-indexbestanden op. Deze BAM-bestanden worden gebruikt als invoer voor kleine-variantbepaling, bepaling van de status van microsatellietinstabiliteit (MSI) en kwaliteitscontrole van de DNA-bibliotheek.

Kleine-variantbepaling

Kleine-variantbepaling wordt uitgevoerd voor DNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van DNA No-Template Controls) om kleine varianten te detecteren, met inbegrip van enkelvoudige nucleotidevarianten (SNV's), multinucleotidevarianten (MNV's) tot een lengte van 3 basenparen (bp) en inserties en deleties tot een lengte van 25 bp. Bepaalde MNV's, indels (een of meer nucleotiden vervangen door een of meer nucleotiden waarbij het niet gaat om een SNV of MNV) en deleties vereisen mogelijk een faseringsbenadering om te worden gedetecteerd. Bij gebruik van de gefaseerde aanpak wordt een vooraf bepaalde set MNV's, indels en deleties gedetecteerd voor de EGFR- en RET-genen (zie *Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler op pagina 53*). De gefaseerde aanpak voor kleine-variantbepaling is beperkt tot enkel deze varianten. De variantbepalingsalgoritmen maken geen onderscheid tussen varianten van somatische of van kiemlijnoorsprong.

Detectie van kleine varianten

De fouten-gecorrigeerde BAM-bestanden (samengevoegd en inserties en deleties opnieuw uitgelijnd) dienen als invoer door een initieel variantbepalingsalgoritme om kleine varianten te detecteren. De initiële variantbepalingsstap resulteert in ongefilterde gVCF-bestanden (Genome Variant Call-indeling), die referentie- of variantbepalingen bevatten voor elke locus waar de TSO Comprehensive-assay op is gericht.

Kleine varianten filteren

Kandidaat-varianten worden vervolgens gefilterd op terugkerende (assayspecifieke) artefacten en formaline-gefixeerde, paraffine-ingebodde (FFPE) deaminatie (monsterspecifieke) artefacten.

Om assayspecifieke artefacten aan te pakken, wordt een aangepaste kwaliteitsscore berekend door de waargenomen variantfrequentie te vergelijken met een baseline-ruisverdeling voor dezelfde locatie.

Deze verdeling is afgeleid uit de profilering van een set normale FFPE-monsters van uiteenlopende kwaliteit met de TSO Comprehensive-assay. Om monsterspecifieke artefacten aan te pakken, worden de aflezingen die de variantbepaling ondersteunen gestratificeerd op basis van foutenpercentage, waarbij aflezingen afkomstig van duplex/stiched aflezingen het laagste foutenpercentage hebben en aflezingen afkomstig van simplex (d.w.z. niet-duplex/unstiched) aflezingen het hoogste foutenpercentage hebben. Deze foutenpercentages worden geschat door alle loci met gerapporteerde variantalfrequenties van minder dan 5% te evalueren. Niet-referentie-aflezingen op deze locaties komen grotendeels door fouten, en echte somatische voorvallen zullen - wegens hun relatieve zeldzaamheid - deze schattingen van het foutenpercentage niet significant beïnvloeden. Omdat deze aflezingsklassen, duplex/stiched en simplex, verschillende monsterspecifieke foutenpercentages hebben, kunnen voor een betrouwbare detectie van een kandidaat-variant meer of minder aflezingen nodig zijn, afhankelijk van dat foutenpercentage. Zo kan bij een dekkingsdiepte van 200 aflezingen een variant betrouwbaar worden bepaald met drie ondersteunende aflezingen van hoge kwaliteit of met vijf ondersteunende aflezingen van lagere kwaliteit.

Kandidaat-varianten die op basis van dit fouten-gebaseerde model niet voldoende aflezingsondersteuning hebben of die lage aangepaste kwaliteitsscores hebben, krijgen een LowSupport-filter-markering en worden als referentie-calls beschouwd. Als de locatie ook onvoldoende dekking heeft voor variantbepaling (minder dan 100x), krijgt de variant een LowDP-filter-markering en wordt deze beschouwd als een no-call (niet-bepaald). Varianten met een hoge prevalentie in COSMIC3 hebben lagere drempelwaarden voor elk van deze kwaliteitsmeetwaarden in vergelijking met niet-COSMIC-varianten. Deze filterstap resulteert in gefilterde gVCF-bestanden.

Kleine varianten faseren

Met een gefaseerde variantbepaler worden bepaalde MNV's, indels en deleties in de EGFR- en RET-genen geïdentificeerd. Het algoritme identificeert varianten in de EGFR- en RET-genen die kandidaten zijn voor fasering in de gefilterde gVCF-bestanden uit de vorige stap en rangschikt de varianten in lokale buurten. Vervolgens wordt het fouten-gecorrigeerde BAM-bestand doorzocht op aanwijzingen dat deze kleine varianten in dezelfde klonale subpopulaties met elkaar voorkomen (d.w.z. in fase met elkaar). Dit gebeurt door overlappende aflezingen in de buurt te clusteren tot een minimale set van clusters die dezelfde varianten bevatten. Varianten worden gedetecteerd door de Concise Idiosyncratic Gapped Alignment Report (CIGAR)-strings in het BAM-bestand te onderzoeken en de aflezingssequenties te vergelijken met de referentiegenoomsequentie.

Kleine varianten samenvoegen

Ten slotte worden MNV's, indels en deleties die door de gefaseerde variantbepaler zijn gedetecteerd, samengevoegd in de gefilterde gVCF-bestanden. Alleen MNV's, indels en deleties uit een vooraf bepaalde lijst van varianten in de EGFR- en RET-genen komen in aanmerking voor samenvoeging in het gVCF-bestand (zie *Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler op pagina 53*). MNV's, indels en deleties afkomstig van de gefaseerde variantbepaler hebben voorrang op die welke mogelijk al voorkomen in het gVCF-bestand afkomstig van de initiële variantbepalingsstap. Deze stap resulteert in samengevoegde gVCF-bestanden.

Kleine-variantannotatie

Gedetecteerde kleine varianten worden geannoteerd met behulp van de Nirvana Annotation Engine met informatie uit de RefSeq-database, en uit diverse populatiedatabases (COSMIC, ClinVar, dbSNP, 1000 Genomes en gnomAD). Annotatie van kleine varianten wordt meerdere keren onafhankelijk uitgevoerd, zoals beschreven in de volgende paragrafen.

Statische annotatiedatabases voor TMB-berekening

Met behulp van Nirvana kunnen gefilterde kleine-variantbepalingen worden geannoteerd met statische (niet bijwerkbaar) annotatie-databases voor gebruik door latere TMB-berekening (raadpleeg *Tumor Mutational Burden op pagina 12*). Als invoer dient het gVCF-bestand uit de stap van Kleine varianten faseren (raadpleeg *Kleine-variantbepaling op pagina 10*). Varianten die door de gefaseerde variantbepaler zijn gedetecteerd, worden niet gebruikt voor TMB-berekening.

Statische annotatie-databases voor begeleidende diagnostische bepaling

Met behulp van Nirvana kunnen gefilterde kleine-variantbepalingen worden geannoteerd met statische (niet bijwerkbaar) annotatie-databases voor gebruik door latere begeleidende diagnostische bepaling (raadpleeg *Begeleidende diagnostische bepaling op pagina 16*). Als invoer dient het gVCF-bestand uit de stap van Kleine varianten faseren (raadpleeg *Kleine-variantbepaling op pagina 10*).

Bijwerkbaar RefSeq-database voor tumorprofilering

Met behulp van Nirvana kunnen gefilterde kleine-variantbepalingen worden geannoteerd met een bijwerkbaar RefSeq-database als onderdeel van latere Tumorprofilering van varianten (raadpleeg *Tumorprofilering van varianten op pagina 17*). De bijwerkbaar RefSeq-database maakt deel uit van de kennisbank, en kan periodiek worden bijgewerkt in verband met compatibiliteit met andere kennisbankinhoud.

Genamplificatiebepaling

Genamplificatiebepaling wordt uitgevoerd voor DNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van DNA No-Template Controls). Met behulp van een algoritme worden geamplificeerde genen geïdentificeerd en wordt de waarde van de fold change berekend voor de amplificatiegenen waarop de TSO Comprehensive-assay is gericht. Een fold change voor een bepaald gen wordt afgeleid uit de genormaliseerde aflezingsdiepte van het gen in het monster ten opzichte van de genormaliseerde aflezingsdiepte van diploïde regio's van hetzelfde monster. Een fold change groter dan een gen-specifieke grenswaarde wordt beschouwd als een genamplificatie. Deze analysestap resulteert in een VCF-bestand, met een samenvatting van de genamplificatiestatus en de berekende fold change voor elk amplificatiegen waarop de assay is gericht.

Tumor Mutational Burden

TMB wordt berekend voor DNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van DNA No-Template Controls). Er wordt een TMB-score gegenereerd uit het gVCF-bestand dat is gegenereerd door de stap Small Variant Filter (Kleine-variantfilter) (raadpleeg *Kleine-variantbepaling op pagina 10*) en de annotaties die zijn gegenereerd tijdens Small Variant Annotations (Kleine-variantannotaties). SNV's en insertie- en deletievarianten worden meegenomen in de berekening van de TMB-score, die wordt afgeleid uit het aantal niet-driver somatische varianten per megabase (te evalueren regio). Driver-mutaties worden geïdentificeerd en gefilterd op basis van COSMIC-telling. Hoewel de TSO Comprehensive-assay voor kleine-variantbepaling geen onderscheid maakt tussen varianten van somatische of kiemlijnoorsprong, worden voor het berekenen van de TMB-score varianten gemarkeerd als waarschijnlijk kiemlijnvarianten door gebruik te maken van een combinatie van populatiedatabase en post-database filterstrategieën.

Varianten die frequent worden waargenomen in een populatiedatabase zijn waarschijnlijk van kiemlijnoorsprong. Na databasefiltering, labelt het proxifilter varianten als kiemlijn als zij worden omringd door door de database gelabelde kiemlijnvarianten. Varianten waarvan is vastgesteld dat ze waarschijnlijk van de kiemlijn afkomstig zijn, worden bij de berekening van de TMB-score buiten beschouwing gelaten. De te evalueren regio wordt per monster dynamisch aangepast op basis van de aflezingsdiepte. Genomische regio's met een hoog achtergrondruisniveau worden bij de TMB-berekening buiten beschouwing gelaten. TMB wordt berekend als het aantal somatische non-hotspot varianten met VAF $\geq 5\%$ gedeeld door de evalueerbare regiogrootte.

Microsatellite Instability Status

Om de MSI-status van een monster te bepalen, worden in totaal 130 vooraf gedefinieerde MSI-locaties geëvalueerd. Voor elke locatie wordt de repeatlengteverdeling vergeleken met een paneel normale monsters om te zien of de verdeling van repeats aanzienlijk is verschoven. De definitieve MSI-score wordt berekend als het aantal onstabiele locaties gedeeld door het totaal aantal bruikbare locaties (d.w.z. locaties met voldoende dekking). Een monster wordt MSI-H beschouwd als de MSI-score $\geq 20,00\%$ is.

Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken

DNA-monsterbibliotheken (alleen patiëntmonsters) worden beoordeeld op mogelijke verontreiniging door DNA uit andere monsters (vreemd DNA) met behulp van een combinatie van een verontreinigingscore en een verontreinigings-p-waarde. In verontreinigde monsters is er sprake van kiemlijnvarianten (enkelvoudige nucleotidepolymorfismen of SNP's) die VAF-verschuivingen vertonen ten opzichte van de verwachte waarden van 0%, 50% of 100%. Het algoritme berekent een log-waarschijnlijkheidsscore voor alle gemeenschappelijke SNP-posities waarbij SNV-bepalingen worden gerapporteerd. Hoe hoger de verontreinigingscore, hoe waarschijnlijker het is dat er sprake is van verontreiniging met vreemd DNA. De herschikkings-p-waarde beschrijft een chromosoomonbalansscore, de totale waarschijnlijkheid van de waargenomen variantbepalingen van elk chromosoom. Een monster wordt als verontreinigd beschouwd als zowel de verontreinigingscore als de herschikkings-p-waarde boven vooraf vastgestelde kwaliteitsdrempelwaarden liggen. Bij detectie van verontreiniging wordt de DNA-voorbereiding-QC gerapporteerd als Fail en zijn er geen resultaten voor kleine varianten, genamplificaties, MSI of TMB. Bovendien kan het zijn dat een begeleidende diagnostiek- of tumorprofileringsresultaat niet beschikbaar is als hiervoor de QC van de DNA-bibliotheek geslaagd dient te zijn.

Op basis van de QC-metwaarden wordt de validiteit bepaald van de kleine-variantbepaling, TMB, MSI en genamplificaties voor DNA-monsterbibliotheken die slagen voor de verontreinigingskwaliteitscontrole. Als de monsterbibliotheek niet slaagt voor een of meer kwaliteitsmeetwaarden, dan wordt het overeenkomstige varianttype of de overeenkomstige biomarker niet gerapporteerd, en wordt de bijbehorende QC-categorie in de rapportkop weergegeven als FAIL. Bovendien kan het zijn dat een begeleidende diagnostiek- of tumorprofileringsresultaat niet beschikbaar is als hiervoor een of meer van de onderstaande QC-categorieën geslaagd dienen te zijn.

Resultaten van de DNA-bibliotheek-QC zijn te vinden in het MetricsOutput.tsv-bestand. Raadpleeg [Meetwaardenuitvoer op pagina 37](#).

Low depth-rapportage voor DNA-monsterbibliotheken

Voor elk patiëntmonster met een DNA-bibliotheek wordt een Low depth-rapport gegenereerd, dat een lijst bevat van genomische posities met een totale sequencing-diepte < 100 en waarvoor geen passerende kleine variant werd gedetecteerd. Deze posities hebben onvoldoende sequencing-diepte om de aanwezigheid van een kleine variant te kunnen uitsluiten. Merk op dat het nog steeds mogelijk is varianten met een totale sequencing-diepte < 100 te detecteren bij voldoende sequencing-diepte van het variantallel.

Aaneengesloten posities met een lage diepte die dezelfde genen overlappen, worden in het Low depth-rapport gecombineerd tot genomische bereiken. Elk genomisch bereik in het rapport wordt geannoteerd met een of meer RefSeq-gensymbolen. De RefSeq-annotatie is gebaseerd op de RefSeq-database, die deel uitmaakt van de KB en kan bij een KB-update veranderen.

Raadpleeg [Low depth-rapport op pagina 39](#) voor uitgebreidere informatie.

RNA-uitlijning

RNA-uitlijning wordt uitgevoerd voor RNA-monsterbibliotheken, en omvat voorbereiding van niet-uitgelijnde sequencing-aflezings, uitlijning van sequencing-aflezings met een referentiegenoom en nabewerking van uitgelijnde sequencing-aflezings.

Eerst worden RNA-sequenties in FASTQ-bestanden gedownsamled tot ongeveer 30 miljoen aflezings per RNA-monsterbibliotheek. Dit gebeurt door willekeurige selectie van aflezings uit de invoer-FASTQ-bestanden volgens een waarschijnlijkheidsverdeling. Vervolgens worden de uiteinden van de RNA-sequenties bijgesneden tot een maximale lengte van 76 basenparen.

Vorbewerkte aflezings worden vervolgens uitgelijnd met het hg19-referentiegenoom en kandidaat-splicingjuncties worden geïdentificeerd. Dit genereert BAM-bestanden en BAM-indexbestanden voor uitgelijnde aflezings, en een door tabs gescheiden tekstbestand voor kandidaat-splicingjuncties.

Tenslotte worden dubbele aflezings gemarkeerd in de BAM-bestanden, zodat ze kunnen worden uitgesloten van latere stappen. Deze stap genereert BAM-bestanden en BAM-indexbestanden die worden gebruikt als invoer voor RNA Fusion Calling (Bepaling van RNA-fusies) en RNA Splice Variant Calling (Bepaling van RNA-splicingvarianten).

RNA Fusion Calling

Bepaling van fusies wordt uitgevoerd voor RNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van RNA No-Template Controls). Kandidaat-fusies worden geïdentificeerd op basis van afwijkende aflezingsparen (d.w.z. aflezings die met verschillende chromosomen of in onverwachte richtingen zijn uitgelijnd) in de BAM-bestanden (gegenereerd tijdens RNA-uitlijning) voor de fusiegenen waarop de TSO Comprehensive-assay is gericht. Fusie-ondersteunende aflezings worden samengevoegd tot kandidaat-fusiecontigs. Kandidaat-fusiecontigs worden vervolgens weer uitgelijnd met het referentiegenoom. Deze kandidaat-fusiecontigs worden vervolgens aan de hand van een aantal filters geëvalueerd voordat ze als gedetecteerd worden gerapporteerd. Een overzicht van deze filters wordt weergegeven in de volgende tabel.

Filter	Beschrijving
Imprecise	Een lage-resolutie-kandidaat, geen samengevoegde fusiebepaling.
RepeatOverlap	De fusie wordt getagd als overlappend met een herhaalde regio. Wordt alleen gebruikt als filter voor fusiekandidaten die niet uniek zijn gemapt.
WeakBreakend	Het aflezings-/uitlijningsbewijs is zwak aan één zijde van de fusie. Doorgaans geeft dit filter aan dat de aflezings de fusie slechts met enkele basenparen overlappen. Het kan ook wijzen op te veel homologie.
DuplicateContig	De twee half-contigs van de fusie omvatten dezelfde sequentie.
ContigIntragenic	De heruitlijning van half-contigs levert uitlijningen op die aan beide zijden (of binnen 1 kb indien niet-geannoteerd) met hetzelfde gen mappen.
LowQ	Unieke fusie-ondersteunende aflezings is lager dan een vooraf gedefinieerde drempelwaarde (drempelwaarde is 5 voor 9-16 miljoen aflezings; 6 voor 16-26 miljoen aflezings; 7 voor 26-30 miljoen aflezings).

Bijkomende fusies kunnen worden gedetecteerd via RNA Splice Variant Calling (Bepaling van RNA-splicingvarianten) (raadpleeg [RNA-splicingvariantbepaling op pagina 15](#) en [Samenvoeging van RNA-fusies op pagina 15](#)).

RNA-splicingvariantbepaling

RNA-splicingvariantbepaling wordt uitgevoerd voor RNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van RNA No-Template Controls). Kandidaat-splicingvarianten (juncties) uit RNA-uitlijning worden vergeleken met een database van bekende transcripten en een splicingvariant-baseline van niet-tumor-juncties, gegenereerd uit een set normale FFPE-monsters van verschillende weefseltypen. Splicingvarianten die overeenkomen met de database of de baseline worden uitgefilterd, tenzij deze splicingvarianten in een set juncties met een bekende oncologische functie zijn. Als er voldoende aflezingsondersteuning is, wordt de kandidaat-splicingvariant behouden. Door dit proces worden ook kandidaat-RNA-fusies geïdentificeerd (raadpleeg [Samenvoeging van RNA-fusies op pagina 15](#)).

Samenvoeging van RNA-fusies

Fusies die zijn geïdentificeerd tijdens RNA Fusion Calling (Bepaling van RNA-fusies) worden samengevoegd met fusies van proximale genen die zijn geïdentificeerd tijdens RNA Splice Variant Calling (Bepaling van RNA-splicingvarianten). Vervolgens worden deze geannoteerd met gensymbolen of -namen op basis van een statische database van transcripten (GENCODE uitgave 19). Dit proces resulteert in een set fusiebepalingen die voor rapportage in aanmerking komen.

RNA-splicingvariant-annotatie

Gedetecteerde RNA-splicingvarianten worden geannoteerd met behulp van de Nirvana Annotation Engine met informatie uit de RefSeq-database. Annotatie van splicingvarianten wordt meerdere keren onafhankelijk uitgevoerd, zoals beschreven in de volgende paragrafen.

Statische RefSeq-database voor begeleidende diagnostische bepaling

Met behulp van Nirvana kunnen gedetecteerde RNA-splicingvariantbepalingen worden geannoteerd met een statische (niet bijwerkbaar) RefSeq-database voor gebruik door latere begeleidende diagnostische bepaling (raadpleeg [Begeleidende diagnostische bepaling op pagina 16](#)). Splicingvarianten worden geannoteerd met wijzigingen op transcriptniveau (d.w.z. betrokken exonen in het transcript van een gen) in vergelijking met RefSeq. Deze RefSeq-database is dezelfde als de statische RefSeq-database die wordt gebruikt voor Small Variant Annotation (Kleine variant-annotatie).

Bijwerkbaar RefSeq-database voor tumorprofilering

Met Nirvana worden gedetecteerde RNA-splicingvariantbepalingen geannoteerd met een bijwerkbaar RefSeq-database als onderdeel van latere tumorprofilering van varianten (raadpleeg [Tumorprofilering van varianten op pagina 17](#)). Splicingvarianten worden geannoteerd met wijzigingen op transcriptniveau (d.w.z. betrokken exonen in het transcript van een gen) in vergelijking met RefSeq. De bijwerkbaar RefSeq-database maakt deel uit van de kennisbank, en kan periodiek worden bijgewerkt in verband met compatibiliteit met andere kennisbankinhoud.

Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheken

Op basis van de QC-metwaarden wordt de validiteit van RNA-monsterbibliotheken bepaald. Als een QC-metwaarde niet binnen het aanvaardbare bereik valt, wordt RNA-bibliotheek-QC gerapporteerd als FAIL

en zijn er geen resultaten voor fusies of splicingvarianten beschikbaar. Bovendien kan het zijn dat een begeleidende diagnostiek- of tumorprofielingsresultaat niet beschikbaar is als hiervoor de QC van de RNA-bibliotheek geslaagd dient te zijn.

Resultaten van de RNA-bibliotheek-QC zijn te vinden in het MetricsOutput.tsv-bestand. Raadpleeg [Meetwaardenuitvoer op pagina 37](#).

Transcripten

Een transcript is een streng RNA dat getranscribeerd is vanaf DNA. Dat RNA kan vervolgens getranslateerd worden om een eiwit te creëren. Een gen kan meerdere transcripten hebben, zoals wanneer er verschillende promotors worden gebruikt, of als er verschillende exon-splice-patronen zijn. Elk transcript heeft een uniek nummer. In de HGVS-nomenclatuur, kan een nucleotideverandering die invloed heeft op een coderingssequence worden vermeld met verwijzing naar een transcript, waarbij de eerste letter het wild-type allel aangeeft en de tweede letter het variantallel. Bijvoorbeeld: NM_004333.4:c.1799T>A betekent dat bij positie 1799 van transcript NM_004333.4, de codering RNA een T codeert in het referentiegenoom, maar dat dit is veranderd naar een A voor deze variant.

Controlerapportage

Voor elke analyse wordt een controle-uitvoerrapport gegenereerd met een beoordeling van elk controlemonster dat in de run is opgenomen. De TSO Comprehensive-analysemodule maakt patiëntmonsters niet automatisch ongeldig op basis van resultaten van controlemonsters.

Raadpleeg de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)* voor ondersteuning met betrekking tot de runvaliditeit en patiëntmonstervaliditeit op basis van resultaten voor controlemonsters.

Het controle-uitvoerrapport is beschikbaar in het ControlOutput.csv-bestand. Raadpleeg [Controle-uitvoerrapport op pagina 35](#).

Begeleidende diagnostische bepaling

Voor elk beoogd gebruik van de geïnstalleerde companion diagnostic (CDx, begeleidende diagnostiek) bepaalt de TSO Comprehensive-analysemodule de toepasbaarheid van het beoogde gebruik van CDx voor elk patiëntmonster op basis van het tumortype van het patiëntmonster. Als het tumortype van het patiëntmonster een match is met of afstamt van het tumortype voor een beoogd gebruik van CDx, wordt het beschouwd als toepasbaar voor dat beoogde gebruik van CDx. Raadpleeg voor meer informatie over de ziektenontologie [Een tumortype selecteren op pagina 7](#). Als het tumortype van de patiënt niet geschikt is voor een beoogd gebruik van CDx, dan wordt het beoogde gebruik van CDx niet geëvalueerd voor dat monster.

Als een vereiste sequencing-bibliotheek (DNA of RNA) voor een beoogd gebruik van CDx niet wordt gesequenced of een mislukte QC heeft, wordt het patiëntmonster niet geëvalueerd voor dat beoogde gebruik van CDx. Als een varianttype (bv. kleine varianten) of biomarker die vereist is voor een beoogd gebruik van CDx een mislukte QC heeft, wordt het patiëntmonster niet geëvalueerd voor dat beoogde gebruik van CDx.

Nadat is vastgesteld dat een beoogd gebruik van CDx toepasbaar is voor een patiëntmonster, de vereiste bibliotheken zijn gesequencet en de vereiste QC-procedures zijn doorlopen, wordt het beoogde gebruik van de begeleidende diagnostiek voor het patiëntmonster geëvalueerd. Gedetecteerde varianten en/of biomarkers in het patiëntmonster worden geëvalueerd om het resultaat voor het beoogde gebruik van CDx te bepalen. Dit gebeurt via een algoritme dat specifiek is voor het beoogde gebruik van CDx, waarbij de aan- en/of afwezigheid van varianten/biomarkers die overeenkomen met het beoogde gebruik van CDx wordt beoordeeld.

Resultaten begeleidende diagnostiek

CDx-bepalingsresultaten zijn te vinden in het TSO Comprehensive-rapport (raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive-rapport op pagina 20*). Positief beoogd gebruik van CDx wordt gerapporteerd in het gedeelte Companion Diagnostics Results (Resultaten begeleidende diagnostiek) van het TSO Comprehensive-rapport.

Tumorprofilering van varianten

Nadat de resultaten van de begeleidende diagnostiek zijn vastgesteld, worden alle doorgelaten, gedetecteerde varianten in een patiëntmonster gematcht met de geïnstalleerde kennisbank om te bepalen welke genomische bevindingen aanwijzingen voor klinische significantie hebben of mogelijke klinische significantie hebben. Dit proces noemt men tumorprofilering van varianten. Een genomische bevinding is een enkelvoudige variant met aanwijzingen voor klinische significantie of mogelijke klinische significantie of een groepering van varianten die, bij gezamenlijke detectie, aanwijzingen voor klinische significantie of mogelijke klinische significantie hebben.

Wanneer meerdere varianten samen als een genomische bevinding worden vermeld, betekent dit dat er aanwijzingen zijn voor klinische significantie of mogelijke klinische significantie voor die varianten samen, in ten minste één van de bronnen die staan vermeld in de informaticagegevens van het rapport. Als er meerdere genomische bevindingen zijn, en een variant in meer dan één daarvan voorkomt, kan die variant meer dan eenmaal in een rapport worden vermeld. Een enkelvoudige variant wordt alleen in het hoogste niveau vermeld als deze aan de criteria voor rapportage voldoet. Bij elk van onderstaande voorbeelden van klinische betekenis waren meerdere varianten betrokken:

- ▶ NTRK1 p.(Gly595Arg) is aangegeven als oorzaak van resistentie voor een of meer TRK-remmers bij patiënten met een kwalificerende TRK-fusie (door de FDA goedgekeurde voorschriftinformatie Larotrectinib 211710s0001bl).
- ▶ Bij een patiënt in het klinische onderzoek LIBRETTO-001 werd zowel RET D898_E901del als RET D903_S904delinsEP waargenomen. De patiënt vertoonde tumorrespons op behandeling met een RET-remmer (PMID 32846061).
- ▶ Een verkennende analyse van de onderzoeken BOLERO-1 en -3 suggereerde dat borstkankerpatiënten met ERBB2-amplificatie klinisch voordeel haalden uit remming van mTOR als de tumoren PI3K-routeactivering of AKT1 E17K-mutaties (PMID 27091708) vertoonden.
- ▶ Een BRAF p.(Val600Glu)-mutatie die tegelijkertijd met een TERT-promotormutatie optreedt wordt volgens de belangrijke Amerikaanse richtlijnen geassocieerd met een ongunstige prognose bij papillair schildkliercarcinoom.

Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie

Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie worden gerapporteerd in het gedeelte Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) van het TSO Comprehensive-rapport (Raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive-rapport op pagina 20*). Genomische bevindingen worden gerapporteerd in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) als zij voldoen aan de volgende criteria:

- ▶ De genomische bevinding is geassocieerd met een voordeel of een gebrek aan voordeel van een therapie, zoals blijkt uit de productinformatie van een door de EMA goedgekeurd geneesmiddel of een door de FDA goedgekeurd geneesmiddel. Het tumortype van het monster moet gelijk zijn aan of afstammen van het tumortype van de kennisbankassociatie in de ziektenontologie. Raadpleeg voor meer informatie over de ziekte-ontologie *Een tumortype selecteren op pagina 7*.

- ▶ De genomische bevinding is geassocieerd met voordeel of gebrek aan voordeel van een therapie, is diagnostisch relevant of is prognostisch relevant zoals blijkt uit een gepubliceerde ESMO-richtlijn, ASCO-richtlijn of een andere belangrijke Amerikaanse klinische praktijkrichtlijn. Het tumortype van het monster moet gelijk zijn aan of afstammen van het tumortype van de kennisbankassociatie in de ziektenontologie. Raadpleeg voor meer informatie over de ziekte-ontologie *Een tumortype selecteren op pagina 7*.

Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie

Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie worden gerapporteerd in het gedeelte Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie) van het TSO Comprehensive-rapport (raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive-rapport op pagina 20*). Genomische bevindingen worden gerapporteerd in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie) als zij voldoen aan de volgende criteria:

- ▶ De genomische bevinding voldoet aan de criteria van Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie) (d.w.z. productinformatie van een door de EMA goedgekeurd geneesmiddel, productinformatie van een door de FDA goedgekeurd geneesmiddel, ESMO-richtlijn, ASCO-richtlijn of een andere belangrijke Amerikaanse richtlijn), maar alleen als het tumortype van het monster niet overeenkomt met het tumortype van de kennisbankassociatie. Het tumortype van het monster mag daarom niet gelijk zijn aan en niet afstammen van het tumortype van de kennisbankassociatie.
- ▶ De variant heeft een therapeutische, diagnostische of prognostische associatie in de klinische literatuur waarbij een klinisch onderzoek wordt beschreven. Het tumortype van het monster moet gelijk zijn aan of afstammen van het tumortype van de kennisbankassociatie.
- ▶ De variant is opgenomen in de criteria om in aanmerking te komen voor een klinisch onderzoek (fase I/II, II, II/III, III of IV) dat bij clinicaltrials.gov of het EU Clinical Trials Register (EUCTR) is geregistreerd. Het tumortype van het monster moet gelijk zijn aan of afstammen van het tumortype van het klinische onderzoek.

TMB en MSI worden altijd gerapporteerd in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie), ongeacht het tumortype van het monster.

Levelen van veranderingen als gevolg van bijwerking van de kennisbank

Naarmate er meer klinisch bewijs voor varianten beschikbaar komt in de precisie-oncologie, worden kennisbankupdates beschikbaar gesteld in verband met de veranderingen. Varianten die in eerste instantie niet rapporteerbaar waren vanwege een gebrek aan klinisch bewijs kunnen later worden gerapporteerd in Varianten gemeld in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie) door middel van een KB-update. Varianten kunnen ook worden verplaatst van Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance naar Genomic Findings with Potential Clinical Significance of andersom. Gedetecteerde varianten die niet voldoen aan de criteria voor een niveau worden niet gerapporteerd. Gevoeligheids- of kankerrisicoassociaties zijn uitgesloten van de kennisbank en hebben geen invloed op de leveling. Therapeutische associaties die voor leveling worden gebruikt, zijn beperkt tot doelgerichte kankertherapieën en immunotherapieën (met uitzondering van immunotherapieën op basis van cellen).

Positieve CDx-resultaten

Varianten van begeleidende diagnostiek die worden gemeld in de resultaten van begeleidende diagnostiek worden uitgesloten van vermelding als genomische bevindingen met één variant in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie). Genomische bevindingen met meerdere varianten kunnen echter nog steeds worden gemeld in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie), ook als slechts een van de varianten wordt gemeld in de resultaten van begeleidende diagnostiek.

COSMIC-annotaties

Varianten gemeld in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie) worden voorzien van een COSMIC-ID, indien van toepassing, uit de Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)-database, die deel uitmaakt van de KB.

Analyse-uitvoer

Nadat de analyse is voltooid, genereert de Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module een analysemap in de geconfigureerde uitvoermap voor het systeem. Raadpleeg de Referentiegid van het *NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 100000009513)* voor meer informatie over het configureren van de uitvoermap.

Het weergeven van de analyse-uitvoer gaat als volgt:

- 1 Navigeer naar de directory die de analysemap bevat.
- 2 Open de analysemap om de uitvoerbestanden weer te geven.
De naam van de analysemap heeft de indeling **Analysis_#**, waarbij # standaard op 1 staat en telkens met 1 toeneemt wanneer de analyse opnieuw wordt uitgevoerd. In de analysemap is een submap, **YYYYMMDD_HHMMSS**, aangemaakt, die de datum en de tijd van de analyse aangeeft (bv. 20210101_145958).

Bestanden

In deze paragraaf worden de overzichts-uitvoerbestanden beschreven die tijdens de analyse worden gegenereerd.

Resultatenrapporten

Voor elke met succes voltooide analyse van een patiëntmonster worden TSO Comprehensive-rapporten in pdf- en json-indeling geproduceerd. De resultaten worden als voorbeeld weergegeven op het tabblad Samples and Results in het deel Results Reports. Monsters waarvan de analyse niet met succes is voltooid, worden vermeld met een foutmelding. Selecteer **Export Report** om een TSO Comprehensive-rapport in pdf-indeling te downloaden. Raadpleeg de analyse-uitvoermap voor TSO Comprehensive-rapporten voor alle voltooide monsters.

TruSight Oncology Comprehensive-rapport

In de volgende tabellen worden de verschillende gedeelten in de TSO Comprehensive-rapporten die voor elk patiëntmonster in pdf- en json-indeling worden geproduceerd beschreven. Het pdf-rapport is leesbaar voor mensen, terwijl het json-rapport is opgebouwd uit gegevensstructuren die bestemd zijn voor verwerking door machines. Informatie die alleen in het json-rapport staat en niet in het pdf-rapport wordt weergegeven, wordt voor het pdf-rapport als N/A (Niet van toepassing) gemarkeerd. Varianten die niet zijn gemeld in de resultaten van begeleidende diagnostiek of die niet voldoen aan de inclusiecriteria in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie) worden niet opgenomen in de rapporten.

Raadpleeg de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiters (documentnr. 200007789)* voor interpretatie van resultaten.

Zie het json-schema op de TSO Comprehensive-ondersteuningspagina's op de Illumina-ondersteuningssite voor aanvullende informatie over de structuur, velden en mogelijke waarden in het json-rapport.

- **Sample, Run, and Analysis Information** — Bevat algemene informatie over het patiëntmonster en het rapport.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Report Date	reportDate	De datum waarop het rapport werd gegenereerd.
N/A	reportTime	Het tijdstip waarop het rapport werd gegenereerd.
Sample ID	sampleInformation / sampleId	Monsteridentificatie. De demografische gegevens van de patiënt zijn niet opgenomen.
Tumor Type	sampleInformation / tumorType	Tumortype gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A	sampleInformation / tumorTypeCode	Tumortypecode gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A	sampleInformation / tumorTypePath	Pad tumortype (met betrekking tot de ziektenontologie) gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A	sampleInformation / tumorTypeCodePath	Codepad tumortype (met betrekking tot de ziektenontologie) gekoppeld aan het patiëntmonster.
Sex	sampleInformation / sex	Geslacht patiënt (Male, Female of Unknown).
Analysis Date	sampleInformation / analysisDate	Datum waarop de secundaire analyse werd voltooid.
N/A	sampleInformation / analysisTime	Tijdstip waarop de secundaire analyse werd voltooid.
Run ID	sampleInformation / analysisRunId	Sequencing-run-ID.
N/A	sampleInformation / analysisRunName	Naam sequencing-run.

- **Quality Control** — Bevat informatie over kwaliteitscontrole. Raadpleeg *Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens* op pagina 46 voor meer informatie over hoe kwaliteitscontrole wordt geëvalueerd.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Run QC	qualityControl / status / (array item having label = "Run QC")	<p>Run QC (PASS, FAIL of N/A) geldt voor alle monsters in één sequencing-run.</p> <p>PASS — De run is geldig.</p> <p>FAIL of N/A — De run is ongeldig. Alle RNA- en DNA-monsterspecifieke QC-statussen zijn N/A (DNA-bibliotheek QC, DNA MSI QC, DNA Small Variant en TMB QC, DNA Copy Number Variant QC, RNA-bibliotheek QC) en er staan geen varianten of biomarkers in het rapport vermeld.</p> <p>Raadpleeg de <i>TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)</i> voor ondersteuning met betrekking tot de runvaliditeit en patiëntmonstervaliditeit op basis van resultaten voor controlemonsters.</p>
RNA-bibliotheek-QC	qualityControl / status / (array item having label = "RNA-bibliotheek-QC")	<p>RNA-bibliotheek-QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de RNA-bibliotheek die is gesequencet.</p> <p>PASS — De RNA-bibliotheek is op alle punten geslaagd voor de RNA-specifieke QC-meetwaarden.</p> <p>FAIL — De RNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de RNA-specifieke QC-meetwaarden.</p> <p>N/A — De RNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet of Run QC had de waarde FAIL.</p> <p>Als de waarde FAIL of N/A is, bevat het rapport geen RNA-varianttypes (fusie- of splicingvarianten).</p>
DNA-bibliotheek-QC	qualityControl / status / (array item having label = "DNA-bibliotheek-QC")	<p>DNA-bibliotheek-QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet.</p> <p>PASS — De DNA-bibliotheek is geslaagd voor de QC-meetwaarde voor verontreiniging.</p> <p>FAIL — De DNA-bibliotheek is niet geslaagd voor de QC-meetwaarde voor verontreiniging.</p> <p>N/A — De DNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet, of Run QC had de waarde FAIL.</p> <p>Als de waarde FAIL of N/A is, worden geen DNA-varianttypen (kleine varianten, copynumbervarianten) of DNA-biomarkers (TMB, MSI) gerapporteerd.</p>
DNA MSI QC	qualityControl / status / (array item having label = "DNA MSI QC")	<p>DNA-MSI QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet.</p> <p>PASS — De DNA-bibliotheek is geslaagd voor de MSI-specifieke QC-meetwaarde en de stroomopwaartse QC-meetwaarde van de DNA-bibliotheek.</p> <p>FAIL — De DNA-bibliotheek is niet geslaagd voor de MSI-specifieke QC-meetwaarde.</p> <p>N/A — De DNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet, DNA-bibliotheek-QC voor het monster was FAIL of Run QC had de waarde FAIL.</p> <p>Als de waarde FAIL of N/A is, wordt de biomarker-MSI niet gerapporteerd en vermeld als Not evaluable (Niet evalueerbaar).</p>
DNA Small Variant and TMB QC	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Small Variant & TMB QC")	<p>DNA kleine variant en TMB QC (PASS, FAIL of N/A) zijn van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet.</p> <p>PASS — De DNA-bibliotheek is geslaagd voor de specifieke QC-meetwaarden voor kleine varianten en TMB en de stroomopwaartse QC-meetwaarde van de DNA-bibliotheek.</p> <p>FAIL — De DNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de specifieke QC-meetwaarden voor kleine varianten en TMB.</p> <p>N/A — De DNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet, DNA-bibliotheek-QC voor het monster was FAIL of Run QC had de waarde FAIL.</p> <p>Als de waarde FAIL of N/A is, bevat het rapport geen kleine varianten en wordt de biomarker-TMB vermeld als Not evaluable (Niet evalueerbaar).</p>

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
DNA Copy Number Variant QC	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Copy Number Variant QC")	DNA-copy number variant (CNV) QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet. PASS — De DNA-bibliotheek is op alle punten geslaagd voor de copy number variant-specifieke QC-metwaarden en de stroomopwaartse QC-metwaarde van de DNA-bibliotheek. FAIL — De DNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de copy number variant-specifieke QC-metwaarden. N/A — De DNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet, DNA-bibliotheek-QC voor het monster was FAIL of Run QC had de waarde FAIL. Als de waarde FAIL of N/A is, bevat het rapport geen genamplificaties.

- ▶ **TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module and Knowledge Base Configuration** — Bevat informatie over de software- en kennisbankversies die werden gebruikt op het moment dat het rapport werd gegenereerd.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Knowledge Base Version	softwareConfiguration / knowledgeBaseVersion	Versie van de kennisbank die is geïnstalleerd op de TSO Comprehensive-analysemodule.
Knowledge Base Published Date	softwareConfiguration / knowledgeBasePublishedDate	Datum gekoppeld aan de kennisbank die werd gebruikt om het rapport te genereren.
Module Version	softwareConfiguration / moduleSoftwareVersion	Versie van de TSO Comprehensive-analysemodule die werd gebruikt om het rapport te genereren.
Claims Package Version	softwareConfiguration / claimsPackageVersion	Versie van het claimspakket dat op de TSO Comprehensive-analysemodule is geïnstalleerd.

- ▶ **Companion Diagnostic Results** — Resultaten voor beoogd gebruik van begeleidende diagnostiek (CDx) in geval van detectie van een geassocieerde variant of biomarker worden vermeld in de pdf- en json-rapporten. Ander beoogd gebruik van aanvullende begeleidende diagnostiek wanneer geen geassocieerde variant of biomarker werd gedetecteerd, of die niet werden geëvalueerd, wordt alleen in het json-rapport vermeld. Raadpleeg *Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek* op pagina 27.

Veld in pdf-rapport	Veld(en) in json-rapport	Beschrijving
[Message box]	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / noEntryText	In dit gedeelte wordt optioneel een bericht weergegeven. Het volgende bericht is mogelijk: No Companion Diagnostic biomarkers for the stated sample tumor type were detected — Dit bericht wordt weergegeven wanneer één van de onderstaande punten geldt voor alle beoogde toepassingen van CDx: <ul style="list-style-type: none"> • Het monster is geslaagd voor de QC, maar er werd geen geassocieerde variant of biomarker gedetecteerd of het tumortype ervan is niet van toepassing. • Het monster is niet geslaagd voor de vereiste QC-meetwaarden en het tumortype ervan is niet van toepassing.
[Message box]	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / message	In dit gedeelte wordt optioneel een bericht weergegeven. Het volgende bericht is mogelijk: One or more biomarkers or variant types failed QC, or the appropriate nucleic acid was not run — Dit bericht wordt weergegeven wanneer ten minste één beoogde toepassing van de CDx die van toepassing is op het tumortype van het monster, niet kon worden geëvalueerd als gevolg van een mislukte QC of omdat er geen gesequencete DNA- of RNA-bibliotheek was. Gedetecteerde CDx-biomarkers verschijnen in een tabel onder dit bericht. Raadpleeg <i>Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek</i> op pagina 27 voor redenen waarom een beoogd gebruik van CDx niet is geëvalueerd.
N/A	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / companionDiagnosticName	Naam van het beoogd gebruik begeleidende diagnostiek. Vermelding van biomarkerbeschrijving, therapie en tumortype.
Detected Variants/Biomarkers	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / variants	Een lijst van gedetecteerde varianten of biomarkers die geassocieerd zijn met het beoogd gebruik van een gedetecteerd CDx voor het monster. In het json-rapport is dit veld leeg voor het beoogd gebruik van CDx indien het resultaat niet gelijk is aan gedetecteerd.
Therapy	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / therapy	De therapie gekoppeld aan het beoogde gebruik van CDx.
Usage	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / usage	Gebruik van de CDx-therapie (Indicated of See note). In het json-rapport is dit veld aanwezig voor het beoogde gebruik van CDx indien het resultaat niet gelijk is aan gedetecteerd. Indicated — De gekoppelde therapie is geïndiceerd voor gebruik. See Note — Het gebruik van de therapie wordt in een opmerking beschreven.

Veld in pdf-rapport	Veld(en) in json-rapport	Beschrijving
Details	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / note reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / variants / (array item for variant in genomic finding)	Bevat een optionele opmerking en een lijst met details van de varianten. In het pdf-rapport komt de volgorde van de variantdetails overeen met de volgorde van de varianten in het veld Detected Variants/Biomarkers. Raadpleeg Tabel 1 , Tabel 2 , Tabel 3 en Tabel 4 voor een lijst van variantdetailvelden. In het json-rapport zijn deze velden leeg voor het beoogde gebruik van CDx indien het resultaat niet gelijk is aan gedetecteerd.
N/A	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / result	Een gecodeerde waarde voor het resultaat van het beoogde gebruik van CDx. Mogelijke waarden zijn: detected — Het beoogde gebruik van CDx is van toepassing op het tumortype van het monster, en een of meer varianten of biomarkers die geassocieerd zijn met het beoogde gebruik van CDx, zijn in het monster gedetecteerd. notDetected — Het beoogde gebruik van CDx is van toepassing op het tumortype van het monster, maar er zijn geen varianten of biomarkers die geassocieerd zijn met het beoogde gebruik van CDx in het monster gedetecteerd. tumorTypeNonMatch — Het beoogde gebruik van CDx is niet van toepassing op het tumortype van het monster. nucleicAcidNA — Van het monster is geen DNA- of RNA-bibliotheek gesequencet, wat vereist is voor het beoogde gebruik van CDx. qcFail — Het beoogde gebruik van CDx is niet geëvalueerd wegens een mislukte QC. didNotCompleteAnalysis — De analyse is niet met succes voltooid voor het monster. negative — Placeholderwaarde voor toekomstig gebruik.

- ▶ **Other Alterations and Biomarkers Identified** — Dit gedeelte bevat tumorprofileringsinformatie voor het monster, met gedetecteerde varianten, TMB en MSI ingedeeld in Genomic Findings with Evidence of Clinical significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie). Raadpleeg [Tumorprofileren van varianten op pagina 17](#) voor informatie over hoe een niveau wordt bepaald voor gedetecteerde varianten.
- ▶ **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance** — Elk vermelding in dit gedeelte is een genomische bevinding, dat wil zeggen een enkele variant met aanwijzingen voor klinische significantie of een groepering van varianten die, bij gezamenlijke detectie, aanwijzingen voor klinische significantie hebben. Als er geen varianten worden gedetecteerd, geeft het rapport het bericht No Detected Variants (Geen varianten gedetecteerd) weer.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Detected Variants	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants	Een lijst van gedetecteerde varianten die deel uitmaken van de genomische bevinding. Voor kleine varianten omvat dit het gensymbool en de eiwitwijziging, de transcriptwijziging of de genomische wijziging in Human Genome Variation Society (HGVS)-indeling, bv. NRAS p.(Gln61Arg). Voor genamplificaties omvat dit het gensymbool gevolgd door Gain, bv. ERBB2 Gain. Voor fusies omvat dit de symbolen of namen van beide partnergenen (volgens ENCODE uitgave 19), gescheiden door een - of /. Indien gescheiden door een -, komt de gerapporteerde genvolgorde overeen met de transcriptierichting (5' naar 3'). Indien gescheiden door een /, kon de richting niet worden bepaald. Als meerdere genen een breekpunt overlappen, worden ze allemaal vermeld en gescheiden door puntkomma's. Voor splicingvarianten omvat dit het gensymbool en de betrokken exon(en) (indien van toepassing), bv. MET Exon 14 overgeslagen.
Details	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants / (array item for variant in genomic finding)	Bevat een lijst met details van de varianten. In het pdf-rapport komt de volgorde van de variantdetails overeen met de volgorde van de varianten in het veld Detected Variants/Biomarkers. Raadpleeg Tabel 1 , Tabel 2 , Tabel 3 en Tabel 4 voor een lijst van variantdetailvelden.

- **Genomic Findings with Potential Clinical Significance** – TMB en MSI worden beide in dit gedeelte gerapporteerd als er een gesequencete DNA-bibliotheek voor het monster is. Elke andere vermelding in dit gedeelte is een genomische bevinding, dat wil zeggen een enkele variant met mogelijke klinische significantie of een groepering van varianten die, bij gezamenlijke detectie, mogelijke klinische significantie hebben. Als er geen varianten worden gedetecteerd, geeft het rapport het bericht No Detected Variants (Geen varianten gedetecteerd) weer.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
TMB	reportFindings / otherFindings / biomarkers / tumorMutationalBurden	TMB is een meting van het aantal geschatte somatische mutaties in tumorcellen per megabase in de coderende regio. TMB wordt als Not evaluable (Niet evalueerbaar) gerapporteerd als het niet kon worden geëvalueerd wegens een mislukte QC of als een DNA-bibliotheek voor het monster niet is gesequencet. TMB wordt altijd opgenomen in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie).
MSI	reportFindings / otherFindings / biomarkers / microsatellitenstability	MSI-status. Mogelijke waarden zijn: MSI-Stable — Microsatelliet stabiel MSI-High — Hoge microsatellietinstabiliteit Not evaluable — MSI-status kon niet worden geëvalueerd wegens een mislukte QC of als een DNA-bibliotheek voor het monster niet is gesequencet. MSI wordt altijd opgenomen in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie).
Detected Variants	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants / (all array items) / detectedVariantLabel	Een lijst van gedetecteerde varianten die deel uitmaken van de genomische bevinding. Voor kleine varianten omvat dit het gensymbool en de eiwitwijziging, de transcriptwijziging of de genomische wijziging in Human Genome Variation Society (HGVS)-indeling, bv. NRAS p.(Gln61Arg). Voor genamplificaties omvat dit het gensymbool gevolgd door Gain, bv. ERBB2 Gain. Voor fusies omvat dit de symbolen of namen van beide partnergenen (volgens ENCODE uitgave 19), gescheiden door een - of /. Indien gescheiden door een -, komt de gerapporteerde volgorde overeen met de transcriptierichting (5' naar 3'). Indien gescheiden door een /, kon de richting niet worden bepaald. Als meerdere genen een breekpunt overlappen, worden ze allemaal vermeld en gescheiden door puntkomma's. Voor splicingvarianten omvat dit het gensymbool en de betrokken exon(en) (indien van toepassing), bv. MET Exon 14 overgeslagen.
Details	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants (rapportbevindingen/andere bevindingen/genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie/resultaten/genomische bevindingen/ (arrayitem voor genomische bevinding/varianten)	Bevat een lijst met details van de varianten. In het pdf-rapport komt de volgorde van de variantdetails overeen met de volgorde van de varianten in het veld Detected Variants/Biomarkers. Raadpleeg Tabel 1 , Tabel 2 , Tabel 3 en Tabel 4 voor een lijst van variantdetailvelden.

- **Companion Diagnostics QC** — In dit gedeelte worden de aan een beoogd gebruik van CDx gekoppelde genomische posities vermeld die onvoldoende diepte hadden om een betrouwbare referentie bepaling te kunnen doen. Alleen het beoogde gebruik van CDx waarbij kleine varianten zijn betrokken en die voor een monster zijn geëvalueerd, wordt vermeld.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
[Position list]	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / insufficientQuality / entries / (array item for CDx intended use) / positions	Een lijst van genomische posities voor het gekoppelde beoogde gebruik van CDx met onvoldoende dekking.

- **Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated** — In dit gedeelte wordt al het geïnstalleerde beoogde gebruik van CDx vermeld, met een veld dat aangeeft of het beoogde gebruik van CDx voor het monster is geëvalueerd. Als een beoogd gebruik van CDx niet is geëvalueerd, wordt de reden daarvoor vermeld.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Tumor Type	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / tumorType	Conform de verklaring voor het beoogd gebruik.
Biomarkers	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / biomarkers	Conform de verklaring voor het beoogd gebruik.
Therapy	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / therapy	Conform de verklaring voor het beoogd gebruik.
CDx Intended Use Evaluated	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / intendedUseEvaluated	<p>Geeft aan of het beoogde gebruik van CDx voor het monster is geëvalueerd (Ja/Nee).</p> <p>Voor de beoordeling van het beoogde gebruik van CDx moeten de specifieke QC-categorieën van het type nucleïnezuur of variant/biomarker dat gekoppeld is aan het beoogde gebruik van CDx doorlopen zijn.</p> <p>Voor beoogd gebruik van CDx gekoppeld aan de detectie van kleine varianten (SNV, MNV, Indel) moet het DNA gesequencet zijn en moeten de volgende QC-categorieën doorlopen zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC • DNA-bibliotheek-QC • DNA Small Variant & TMB QC <p>Voor het beoogd gebruik van CDx gekoppeld aan de detectie van fusies moet het RNA gesequencet zijn en moeten de volgende QC-categorieën doorlopen zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC • RNA-bibliotheek-QC <p>Om te kunnen worden geëvalueerd, moet het tumortype van het monster gelijk zijn aan of een subtype zijn van het tumortype dat vermeld staat in de tabel Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek. Raadpleeg Een tumortype selecteren op pagina 7.</p>

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Comment	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / comment	<p>Als het veld CDx Intended Use Evaluated Yes is en aanvullende opmerkingen niet nodig zijn, dan verschijnt in dit veld een streepje.</p> <p>Als het veld CDx Intended Use Evaluated Yes is en er moeten aanvullende opmerkingen worden vermeld, dan kan een opmerking zoals de volgende worden weergegeven.</p> <p>Voorbeeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enkele genomische posities gekoppeld aan de CDx-claim hadden onvoldoende dekking. Raadpleeg voor meer informatie de paragraaf Begeleidende diagnostische genomische posities met onvoldoende dekking om kleine varianten te kunnen detecteren. <p>Als het veld CDx Intended Use Evaluated No is, dan wordt een opmerking zoals de volgende weergegeven.</p> <p>Voorbeelden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het tumortype van het monster komt niet overeen met het tumortype dat correspondeert met het beoogde gebruik van CDx. • DNA- of RNA-gegevens gekoppeld aan een CDx-biomarker niet beschikbaar • Niet geslaagd voor vereiste QC-categorie.

- **About the Test, Informatics Details, Limitations** — Bevat algemene informatie over de test en een lijst van beperkingen.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
About the Test	about / description	Beschrijving van de test.
Informatics Details	details / (one json property per subsection)	Een korte beschrijving van de rapportgedeelten en andere informaticadetails.
Limitations	limitations / description	Lijst van beperkingen van de assay en het rapport.

- **TruSight Oncology Comprehensive Gene Panel** — Bevat informatie over het genpanel.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Gene Panel	genePanel / geneList / genes genePanel / geneList / genes / variants	De lijst van genen die deel uitmaken van het panel, met een voetnoot waarin wordt aangegeven welke varianttypen voor welke genen geëvalueerd worden. Kleine varianten worden bepaald in alle genen.

Tabel 1 Small Variant Details in Report

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Type	type / value	Het gedetailleerde type variant. Mogelijke waarden voor kleine varianten zijn: SNV — Enkelvoudige nucleotidevariant. Insertion — Toevoeging van nucleotiden van maximaal 25 bp. Deletion — Verwijdering van nucleotiden van maximaal 25 bp. MNV — Multinucleotidevariant, waarbij twee of drie nucleotiden door hetzelfde aantal nucleotiden zijn vervangen. Indel — Een of meer nucleotiden zijn vervangen door een of meer nucleotiden en het gaat niet om een SNV of MNV. Hier wordt doorgaans naar verwezen met de term 'delins'.
VAF	additionalInfo / (array item having label property = "VAF") / value	Frequentie variant-allelen (in procenten).
Gevolg	additionalInfo / (array item having label property = "Consequence") / value	Variant-gevolg op basis van de sequentie-ontologie.
Nucleotideverandering	additionalInfo / (array item having label property = "Nucleotide Change") / value	Wijziging in de coderende DNA-referentiesequentie (d.w.z. RefSeq-transcript) in de HGVS-nomenclatuur. Als de variant geen invloed heeft op een transcript, wordt de wijziging in de genomische referentiesequentie in de HGVS-nomenclatuur vermeld.
Genomic Position	additionalInfo / (array item having label property = "Genomic Position") / value	Genomische positie (hg19) in chromosoom:positie-indeling. Verwijst naar de positie van de eerste base in het referentie-allel.
Reference Allele	additionalInfo / (array item having label property = "Reference Allele") / value	Referentie-allel.
Alternate Allele	additionalInfo / (array item having label property = "Alternate Allele") / value	Alternatief allel.
N/A	cosmicIds	Lijst van genomische mutatie-ID's die gekoppeld zijn aan de variant op basis van de Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC)-database, indien van toepassing.
N/A	detailedSmallVariantData / vcfChromosome	Chromosoom.
N/A	detailedSmallVariantData / vcfPosition	Genomische positie (hg19). Verwijst naar de positie van de eerste base in het referentie-allel (gedetailleerde gegevens kleine varianten/referentie-allel-veld).
N/A	detailedSmallVariantData / vcfRefAllele	Het referentie-allel.
N/A	detailedSmallVariantData / vcfVariantFrequency	Frequentie variant-allel.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts	Gedetailleerde annotaties op transcriptniveau voor een transcript (indien van toepassing). Er wordt slechts één voorkeurstranscript opgenomen.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant- json-object)	Beschrijving
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / transcript	Transcript-ID.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / source	Transcriptbron (bv. RefSeq).
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / bioType	Een Ensembl-biotype-indeling voor het transcript.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / aminoAcids	De wijziging in aminozuren, indien van toepassing (bv. G/D).
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdnaPos	cDNA-positie.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / codons	Wijziging in codonsequentie (bv. gGt/gAt), indien van toepassing.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdsPos	Positie coderende sequentie, indien van toepassing.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / exons	Het exon (de exonen) waarop de variant betrekking heeft, en het totale aantal exonen, indien van toepassing. Zo zou 4-6/7 betekenen dat de variant betrekking heeft op de exonen 4, 5 en 6 en dat dit transcript in totaal 7 exonen bevat.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / introns	De intronen waarop de variant betrekking heeft, indien van toepassing.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / geneld	National Center for Biotechnology Information (NCBI)-gen-ID.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgnc	HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)-gensymbool
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / consequence	Array van variant-gevolgen op basis van de sequentie-ontologie.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvs	Wijziging in de coderende DNA-referentiesequentie (d.w.z. RefSeq-transcript) in de HGVS-nomenclatuur, indien van toepassing.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvsp	Wijziging in de eiwitsequentie in de HGVS-nomenclatuur, indien van toepassing.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / isCanonical	Geeft de waarde true weer als dit transcript als het canonieke transcript van het gen wordt beschouwd, anders false. Een canoniek transcript voor een gen wordt als volgt bepaald: Alleen NM- en NR-transcripten worden opgenomen. De transcripten voor een gen worden in de volgende volgorde gesorteerd: <ul style="list-style-type: none"> • Locus Reference Genomic (LRG)-vermeldingen komen voor niet-LRG-vermeldingen. • Aflopende CDS-lengte. • Aflopende transcriptlengte. • Toegangsnummer Met deze sortering wordt het eerste transcript als canoniek beschouwd.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinId	Eiwit-ID.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinPos	Eiwitpositie.

De annotaties (positie-informatie, gevolgen enz.) die worden gegeven in Tabel 1 zijn gebaseerd op varianten die links van het genoom zijn uitgelijnd in overeenstemming met de standaarden voor next-generation sequencing. De enige uitzondering op deze regel is dat HGVS-notatie rechts is uitgelijnd met de bijbehorende referentiesequentie, volgens de HGVS-standaard. Wanneer er inserties en deleties optreden in genoomregio's met lage complexiteit, kunnen de links en rechts uitgelijnde vertegenwoordigingen naar verschillende locaties verwijzen.

Tabel 2 Gene Amplification Details in Report

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Type	type / value	Het gedetailleerde type variant. Mogelijke waarden voor genamplificaties zijn: CNV — Copy number variant (genamplificaties zijn de enige copy number varianten die in het rapport worden vermeld).
Fold Change	detailedCopyNumberVariantData / foldChange	De fold change van de genormaliseerde aflezingsdiepte in het monster ten opzichte van de genormaliseerde aflezingsdiepte in diploïde genomen.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / copyNumberType	Waarde is <DUP> voor alle genamplificaties.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / gene	Gensymbool.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / chromosome	Chromosoom van het gen.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / startPosition	Startpositie (hg19) van het gen.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / endPosition	Eindpositie (hg19) van het gen.

Tabel 3 Fusion Details in Report

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Type	type / value	Het gedetailleerde type variant. Mogelijke waarden voor fusies zijn: Fusion
Breakpoint 1	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint 1") / value	Waargenomen fusiebreekpunt 1 in RNA. Chromsoom:positie-indeling (hg19).
Breakpoint 2	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint 2") / value	Waargenomen fusiebreekpunt 2 in RNA. Chromsoom:positie-indeling (hg19).
Fusion Supporting Reads	additionalInfo / (array item having label property = "Fusion Supporting Reads") / value	Aantal fusie-ondersteunende aflezingen.
N/A	detailedGeneFusionData / fusionDirectionalityKnownAndIndicatedByGeneOrder	Is true als gen-/breekpuntvolgorde overeenkomt met de transcriptierichting (5' naar 3'). Is false als de richting niet kon worden bepaald.
N/A	detailedGeneFusionData / fusionSupportingReads	Aantal fusie-ondersteunende aflezingen.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / gene	Symbolen of naam (volgens GENCODE uitgave 19) van gen(en) die breekpunt 1 overlappen. Meerdere genen die hetzelfde breekpunt overlappen worden door puntkomma's van elkaar gescheiden.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome	Chromosoom van breekpunt 1.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / position	Positie (hg19) van breekpunt 1.
N/A	detailedGeneFusionData / partner2 / gene	Symbolen of naam (volgens GENCODE uitgave 19) van gen(en) die breekpunt 2 overlappen. Meerdere genen die hetzelfde breekpunt overlappen worden door puntkomma's van elkaar gescheiden.
N/A	detailedGeneFusionData / partner2 / chromosome	Chromosoom van breekpunt 2.
N/A	detailedGeneFusionData / partner2 / position	Positie (hg19) van breekpunt 2.

Tabel 4 Splice Variant Details in Report

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Type	type / value	Het gedetailleerde type variant. Mogelijke waarden voor splicingvarianten zijn: Splice Variant
Affected Exon(s)	additionalInfo / (array item having label property = "Affected Exon(s)") / value	Het exon (de exonen) waarop de splicingvariant betrekking heeft, indien van toepassing. Zo zou 4-6 aangeven dat de splicingvariant betrekking heeft op de exonen 4, 5 en 6.
Transcript	additionalInfo / (array item having label property = "Transcript") / value	Transcript-ID (RefSeq).
Breakpoint Start	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint Start") / value	Waargenomen start breekpunt van splicingvariant in RNA. Chromsoom:positie-indeling (hg19).

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Breakpoint End	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint End") / value	Waargenomen einde breekpunt van splicingvariant in RNA. Chromosoom:positie-indeling (hg19).
Splice Supporting Reads	additionalInfo / (array item having label property = "Splice Supporting Reads") / value	Aantal splicing-ondersteunende aflezingen.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakPointStartChromosome	Chromosoom van start breekpunt.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakPointStartPosition	Positie (hg19) van start breekpunt.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakPointEndChromosome	Chromosoom van einde breekpunt.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakPointEndPosition	Positie (hg19) van einde breekpunt.
N/A	detailedSpliceVariantData / spliceSupportingReads	Aantal splicing-ondersteunende aflezingen.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / source	Transcriptbron (bv. RefSeq).
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / gene	Gensymbool.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedExons	Het exon (de exonen) waarop de splicingvariant betrekking heeft, en het totale aantal exonen, indien van toepassing. Zo zou 4-6/7 betekenen dat de splicingvariant betrekking heeft op de exonen 4, 5 en 6 en dat dit transcript in totaal 7 exonen bevat.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / transcript	Transcript-ID.

Samplesheet

Bestandsnaam: SampleSheet.csv

Voor elke analyse maakt de TSO Comprehensive-analysemodule een door komma's gescheiden samplesheet (SampleSheet.csv). Dit bestand bevat monsterinformatie die is geleverd aan de software tijdens de runinstelling. Dit samplesheet bevat een kopregel met informatie over de run en beschrijvende elementen voor de monsterbibliotheken die in een bepaalde stroomcel zijn verwerkt (één gegevensrij per monsterbibliotheek).



LET OP

Wijziging van het samplesheet zal downstream voor nadelige gevolgen zorgen, waaronder onjuiste resultaten of mislukte analyses.

In de volgende tabel staan details over de samplesheetgegevens:

Kolomnaam	Omschrijving
Sample_ID	Monster-ID met "-DNA" toegevoegd voor DNA-bibliotheken of "-RNA" toegevoegd voor RNA-bibliotheken.
I7_Index_ID	Naam i7-index. Raadpleeg <i>Illumina-adaptersequenties (documentnr. 100000002694)</i> voor informatie over de wijze waarop de index-ID van het samplesheet overeenkomt met de index-ID die is ingevoerd tijdens de runinstelling.
index	i7-indexsequentie.
I5_Index_ID	Naam i5-index. Raadpleeg <i>Illumina-adaptersequenties (documentnr. 100000002694)</i> voor informatie over de wijze waarop de index-ID van het samplesheet overeenkomt met de index-ID die is ingevoerd tijdens de runinstelling.
index2	i5-indexsequentie.
Sample_Type	DNA of RNA.
Pair_ID	Monster-ID (dezelfde ID wordt gebruikt voor een DNA-bibliotheek en RNA-bibliotheek van hetzelfde monster).
Sample_Description	Beschrijving van monster.
Tumor_Type	Tumortype voor patiëntmonsters. Controletype voor controlemonsters.
Sex	Geslacht (Male, Female of Unknown).

Controle-uitvoerrapport

Bestandsnaam: ControlOutput.csv

Het controle-uitvoerrapport is een door tabs gescheiden bestand met kwaliteitscontrole-informatie van alle controlemonsters die in de run zijn opgenomen. De TSO Comprehensive-analysemodule maakt patiëntmonsters niet automatisch ongeldig op basis van resultaten van controlemonsters. Raadpleeg de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiters (documentnr. 200007789)* voor ondersteuning met betrekking tot de runvaliditeit en patiëntmonstervaliditeit op basis van resultaten voor controlemonsters.

Het controle-uitvoerrapport bevat de volgende gedeelten en de bijbehorende velden (run-ID is vóór het eerste gedeelte opgenomen):

- ▶ **Control Types** (Controletypen) — Bevat informatie over elk controlemonster dat in de run is opgenomen.

Veld	Beschrijving
Control Type	Het controletype van het controlemonster. Mogelijke waarden zijn DNA External Control, DNA No-Template Control, RNA External Control of RNA No-Template Control.
Sample_ID	Monster-ID van het controlemonster. De waarde is (Not Run) als dit controletype niet in de run was opgenomen.
AnalysisComplete	Geeft aan of de analyse voor dit controlemonster is voltooid. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, NA.
Overall Result	Het QC-resultaat voor het controlemonster. Mogelijke waarden zijn PASS, FAIL, NA.
Sensitivity Value	De berekende sensitiviteitswaarde voor het controlemonster. Geeft de verhouding weer tussen het aantal gedetecteerde controlevarianten en het totale aantal verwachte controlevarianten in het controlemonster. Alleen toepasbaar voor de volgende controletypen: DNA External Control en RNA External Control.
Sensitivity Threshold	De vereiste minimale sensitiviteitswaarde waarbij het controlemonster het QC-resultaat PASS krijgt. Alleen toepasbaar voor de volgende controletypen: DNA External Control en RNA External Control.

- ▶ **Analysis Details** — Bevat informatie over de analyse.

Veld	Beschrijving
Report Date	De datum waarop het controlerapport werd gegenereerd.
Report Time	Het tijdstip waarop het controlerapport werd gegenereerd.
Module Version	De versie van de TSO Comprehensive-analysemodule.
Pipeline Version	De versie van de analysepijplijn/-workflow.

- ▶ **Sequencing Run Details** — Bevat informatie over de sequencing-run.

Veld	Beschrijving
Run Name	De naam van de sequencing-run.
Run Date	De datum van de sequencing-run.
Instrument ID	De unieke ID gekoppeld aan het sequencinginstrument.
Instrument Control Software Version	Versie van de gebruikte NextSeq Control Software voor de run.
Instrument Type	Het type van het sequencing-instrument.
RTA Version	De versie van de gebruikte Real-Time Analysis (RTA, realtimeanalyse)-software voor de sequencing-run.
Reagent Cartridge Lot Number	Het partijnummer van de gebruikte reagenscartridge voor de run.

- **Analysis Status** — Bevat informatie over de vraag of de analyse voor elk controlemonster is voltooid, en of er monsters zijn mislukt door een softwarefout.

Veld	Beschrijving
Sample_ID	Monster-ID van het controlemonster. De waarde is (Not Run) voor controletypes die niet in de run zijn opgenomen.
COMPLETED_ALL_STEPS	Geeft aan of het controlemonster alle stappen van de analyse heeft doorlopen. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, NA. Als de waarde FALSE is, neem dan contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.
FAILED_STEPS	Een lijst van mislukte analysestappen als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.
STEPS_NOT_EXECUTED	Een lijst van analysestappen die niet zijn uitgevoerd als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.

- **Small Variants Truth Table Results** — Bevat informatie over welke controle-DNA-kleine varianten in de DNA-externe controle (positieve DNA-controle) al dan niet werden gedetecteerd (één rij per controlevariant). De waarde NA wordt vermeld als de DNA-externe controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Veld	Beschrijving
Detected	Geeft aan of de controle-DNA-kleine variant werd gedetecteerd in het controlemonster. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, NA.
HGNC Gene Name	HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)-gensymbool gekoppeld aan de controle-DNA-kleine variant.
Chromosome	Chromosoom van de controle-DNA-kleine variant.
Position	Positie (hg19) van de controle-DNA-kleine variant.
Reference Allele	Referentie-allel van de controle-DNA-kleine variant.
Alternative Allele	Alternatief allel van de controle-DNA-kleine variant.

- **Splice Variants Truth Table Results** — Bevat informatie over welke controle-RNA-splicingvarianten in de RNA-externe controle (positieve RNA-controle) al dan niet werden gedetecteerd (één rij per controlevariant). De waarde NA wordt vermeld als de RNA-externe controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Veld	Beschrijving
Detected	Geeft aan of de controle-RNA-splicingvariant werd gedetecteerd in het controlemonster. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, NA.
HGNC Gene Name	HGNC-gensymbool gekoppeld aan de controle-RNA-splicingvariant.
Breakpoint 1	Chromosoom en positie (hg19) van het eerste breekpunt van de controle-RNA-splicingvariant.
Breakpoint 2	Chromosoom en positie (hg19) van het tweede breekpunt van de controle-RNA-splicingvariant.

- **Fusions Truth Table Results** — Bevat informatie over welke controle-RNA-fusievarianten in de RNA-externe controle (positieve RNA-controle) al dan niet werden gedetecteerd (één rij per controlevariant). De waarde NA wordt vermeld als de RNA-externe controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Veld	Beschrijving
Detected	Geeft aan of de controle-RNA-fusievariant werd gedetecteerd in het controlemonster. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, NA.
HGNC Gene Name 1	HGNC-gensymbool gekoppeld aan het eerste breekpunt van de controle-RNA-fusievariant.

Veld	Beschrijving
HGNC Gene Name 2	HGNC-gensymbool gekoppeld aan het tweede breekpunt van de controle-RNA-fusievariant.

- ▶ **DNA NTC bibliotheek-QC Metrics** — Bevat informatie over de kwaliteitscontrolemeetwaarde die is geëvalueerd voor de DNA No-Template Control. De status PASS geeft aan dat de waarde voor de meetwaarde binnen het bereik van de onderste specificatiegrens (LSL) en de bovenste specificatiegrens (USL) ligt. De status FAIL geeft aan dat de waarde voor de meetwaarde buiten het LSL- of USL-bereik ligt. De waarde NA wordt vermeld als de DNA No-Template Control niet in de sequencing-run was opgenomen.

Meetwaarde	Omschrijving	Eenheden	Kwaliteitsdrempelwaarde
MEDIAN_EXON_COVERAGE	Mediane exonfragmentdekking van alle exonbasen.	Telling	≤ 8

- ▶ **RNA NTC bibliotheek QC Metrics** — Bevat informatie over de kwaliteitscontrolemeetwaarde die is geëvalueerd voor de RNA No-template controle. De status PASS geeft aan dat de waarde voor de meetwaarde binnen het bereik van de onderste specificatiegrens (LSL) en de bovenste specificatiegrens (USL) ligt. De status FAIL geeft aan dat de waarde voor de meetwaarde buiten het LSL- of USL-bereik ligt. De waarde NA wordt vermeld als de RNA No-template controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Meetwaarde	Omschrijving	Eenheden	Kwaliteitsdrempelwaarde
GENE_ABOVE_MEDIAN_CUTOFF	Het aantal genen waarvoor de mediane niet-dubbele aflezingsdiepte over alle loci die voor elk gen worden bestreken > 20 is.	Telling	≤ 1

Meetwaardenuitvoer

Bestandsnaam: MetricsOutput.tsv

De meetwaardenuitvoer is een door tabs gescheiden bestand met kwaliteitscontrole-informatie van patiëntmonsters die in de run zijn inbegrepen.

Het uitvoerbestand van de meetwaarden bevat de volgende gedeelten en de eraan gerelateerde velden:

- ▶ **Kop** — Bevat algemene informatie over het bestand en de run.

Veld	Beschrijving
Output Date	Datum waarop dit bestand is aangemaakt.
Output Time	Tijdstip waarop dit bestand is aangemaakt.
Workflow Version	De versie van de analysepijlijn/-workflow.
Module Version	De versie van de TSO Comprehensive-analysemodule.
Run ID	De ID van de sequencing-run.
Run Name	De naam van de sequencing-run.

- ▶ **Run QC Metrics** — Bevat informatie over kwaliteitscontrole voor de sequencing-run. Dit gedeelte komt overeen met de status van de QC Run in het TSO Comprehensive-rapport en bevat één rij per QC-metwaarde die bijdraagt aan de status van de Run QC. Run QC is pas geslaagd als alle QC-metwaarden in dit gedeelte geslaagd zijn. Raadpleeg *Run Quality Control op pagina 9* voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole op pagina 48* voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.

Kolom	Omschrijving
Metric (UOM)	Naam QC-meetwaarde en meeteenheid.
LSL	Onderste specificatiegrens (inclusief).
USL	Bovenste specificatiegrens (inclusief).
Value	Waarde QC-meetwaarde.
PASS/FAIL	Geeft aan of de test van het monster voor de kwaliteitscontrolemeetwaarde geslaagd of mislukt is. Mogelijke waarden zijn PASS, FAIL of NA.

- **Analysis Status** — Bevat informatie over de vraag of de analyse voor elk patiëntmonster is voltooid, en of er monsters zijn mislukt door een softwarefout. Elke kolom in dit gedeelte komt overeen met een patiëntmonster (de naam van de kolom is de monster-ID).

Veld	Beschrijving
COMPLETED_ALL_STEPS	Geeft aan of het monster alle stappen van de analyse heeft doorlopen. Mogelijke waarden zijn TRUE en FALSE. Als de waarde FALSE is, neem dan contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.
FAILED_STEPS	Een lijst van mislukte analysestappen als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.
STEPS_NOT_EXECUTED	Een lijst van analysestappen die niet zijn uitgevoerd als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.

- **QC Metrics Sections for Patient Samples** — Voor elk type kwaliteitscontrole voor de patiëntmonsters is een gedeelte opgenomen. In de volgende tabel wordt aangegeven welke kwaliteitscontrolestatus in het TSO Comprehensive-rapport overeenkomt met een gedeelte.

Gedeelte	Omschrijving	Overeenkomstige QC-categorie in TSO Comprehensive-rapport
DNA-bibliotheek-QC Metrics	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor DNA-monsterbibliotheken. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken</i> op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>Meetwaarden kwaliteitscontrole</i> op pagina 48 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA-bibliotheek-QC
DNA-bibliotheek-QC Metrics for Small Variant Calling and TMB	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor bepaling kleine varianten in een DNA-monsterbibliotheek. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken</i> op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>Meetwaarden kwaliteitscontrole</i> op pagina 48 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA Small Variant & TMB QC
DNA-bibliotheek-QC Metrics for MSI	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor MSI in een DNA-monsterbibliotheek. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken</i> op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>Meetwaarden kwaliteitscontrole</i> op pagina 48 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA MSI QC
DNA-bibliotheek-QC Metrics for CNV	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor genamplificaties in een DNA-monsterbibliotheek. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken</i> op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>Meetwaarden kwaliteitscontrole</i> op pagina 48 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA Copy Number Variant QC

Gedeelte	Omschrijving	Overeenkomstige QC-categorie in TSO Comprehensive-rapport
DNA Expanded Metrics	DNA Expanded Metrics zijn louter informatief en geven geen rechtstreeks beeld van de kwaliteit van de DNA-bibliotheeken. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheeken</i> op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>DNA Expanded Metrics</i> op pagina 49 voor meetwaardebeschrijvingen.	N/A
RNA-bibliotheek-QC Metrics	QC-metwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor RNA-monsterbibliotheeken. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheeken</i> op pagina 15 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>Meetwaarden kwaliteitscontrole</i> op pagina 48 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	RNA-bibliotheek-QC
RNA Expanded Metrics	RNA Expanded Metrics zijn louter informatief en geven geen rechtstreeks beeld van de kwaliteit van de RNA-bibliotheeken. Raadpleeg <i>Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheeken</i> op pagina 15 voor informatie over de analyse. Raadpleeg <i>RNA Expanded Metrics</i> op pagina 50 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	N/A

Elk gedeelte bevat de volgende kolommen:

- ▶ Metric (UOM) — Naam QC-metwaarde en meeteenheid.
- ▶ LSL — Onderste specificatiegrens (inclusief).
- ▶ USL — Bovenste specificatiegrens (inclusief).
- ▶ Eén kolom per monster (aangeduid met monster-ID).

Elk gedeelte bevat de volgende rijen:

- ▶ Eén rij per QC-metwaarde.
- ▶ PASS/FAIL — Geeft aan of de test van het monster voor het type kwaliteitscontrole geslaagd of mislukt is. De status PASS geeft aan dat de monsterwaarden voor de meetwaarden binnen het LSL- en USL-bereik liggen. De status FAIL geeft aan dat de monsterwaarden voor een of meer van de meetwaarden buiten het LSL- of USL-bereik liggen. Deze rij wordt niet opgenomen voor DNA Expanded Metrics of RNA Expanded Metrics.
- ▶ **Notes** — Bevat een lijst van opmerkingen over de inhoud van het bestand.

Low depth-rapport

Bestandsnaam: {SAMPLE_ID}_LowDepthReport.tsv

Het low depth-rapport is een door tabs gescheiden bestand dat voor elk patiëntmonster wordt aangemaakt. Het bevat een lijst van genomische positiebereiken met een totale sequencing-diepte < 100 en waarvoor geen passerende variant werd gedetecteerd. Deze posities hebben onvoldoende sequencing-diepte om de aanwezigheid van een kleine variant te kunnen uitsluiten. Posities op de blokkeerlijst worden niet in het rapport opgenomen.

Het low depth rapport wordt niet geregenereerd tijdens Report Regeneration.

Het Low depth-rapport bevat de volgende gedeelten en de eraan gerelateerde velden:

- ▶ **Kop** — Bevat algemene informatie over het bestand en de run.

Veld	Beschrijving
Sample ID	Monster-ID van het patiëntmonster.
Tumor Type	Tumortype van het patiëntmonster.

Veld	Beschrijving
Report Date	De datum waarop het Low depth-rapport werd gegenereerd.
Run ID	De ID van de sequencing-run.
Run Date	De datum van de sequencing-run.
Knowledge base version	De geïnstalleerde versie van de KB toen het Low depth-rapport werd gegenereerd.
Knowledge base published date	De datum gekoppeld aan de geïnstalleerde kennisbank toen het Low depth-rapport werd gegenereerd.
LRM Module version	De versie van de TSO Comprehensive-analysemodule.

- ▶ **Genomic Range List** — Bevat een lijst van genomische positiebereiken met lage diepte. Aaneengesloten genomische posities met lage diepte die hetzelfde gen overlappen, worden gecombineerd tot één rij.

Kolom	Omschrijving
Chrom	Chromosoom.
Start	Startpositie (hg19).
End	Eindpositie (hg19).
Gene	Gensymbool of gensymbolen die het genomische bereik overlappen op basis van de RefSeq-database in de KB.

Structuur uitvoermap

In deze paragraaf wordt beschreven wat de inhoud is van elke uitvoermap die tijdens de analyse wordt gegenereerd.

- ▶ IVD
 - ▶ IVD_Reports
 - ▶ {SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.pdf — TSO Comprehensive-rapport (pdf-indeling) per patiëntmonster
 - ▶ {SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.json — TSO Comprehensive-rapport (json-indeling) per patiëntmonster
 - ▶ {SampleID}_LowDepthReport.tsv — Low depth-rapport per patiëntmonster
 - ▶ MetricsOutput.tsv — Meetwaarden-uitvoer
 - ▶ ControlOutput.tsv — Controle-uitvoerrapport
- ▶ **Logs_Intermediates** — Logboeken en tussenbestanden die tijdens de analysepijlijn/-workflow worden gegenereerd. Tussenbestanden zijn alleen bedoeld als hulp bij het oplossen van problemen. De informatie in de tussenbestanden is niet bedoeld voor gebruik voor klinische rapportage of behandeling van patiënten. De prestaties van in deze bestanden geïdentificeerde varianten anders dan de gevalideerde varianten zijn niet aangetoond. Gevalideerde varianten zijn varianten met aangetoonde prestatiekenmerken. Elke map correspondeert met een stap in de analyseworkflow/-pijlijn. De TSO Comprehensive-analysemodule voegt tijdens de verwerking RNA of DNA toe aan de Sample ID-mapnamen.

Analyseresultaten weergeven

- 1 Selecteer in het dashboard van Local Run Manager op de runnaam.
- 2 Bekijk op het tabblad Run Overview de meetwaarden van de sequencing-run.

- 3 Om de analysegegevensbestandslocatie voor latere nieuwe uitvoering van de geselecteerde run te wijzigen, selecteert u **Edit** en wijzigt u vervolgens het pad van het uitvoerrunmapbestand. De naam van de uitvoerrunmap kan niet worden gewijzigd.
 - 4 **[Optioneel]** Selecteer **Copy to Clipboard** om naar de uitvoerrunmap te gaan.
 - 5 Selecteer het tabblad Sequencing Information om de runparameters en de informatie over de verbruiksartikelen te bekijken.
 - 6 Selecteer het tabblad Samples & Results om rapporten en kwaliteitscontrole-informatie te bekijken.
 - ▶ Als de analyse is herhaald, opent u het vervolgkeuzemenu Select Analysis en selecteert u de juiste analyse.
 - 7 **[Optioneel]** Selecteer **Copy to Clipboard** om het pad naar het analysemapbestand te kopiëren.
- Raadpleeg de *NextSeq 550Dx-instrumenthandleiding (documentnr. 1000000009513)* voor meer informatie over de tabbladen Run Overview en Sequencing Information, en hoe u een analyse opnieuw kunt uitvoeren.

Samples & Results

Het scherm Samples & Results toont de analyseresultaten van de geselecteerde run en biedt de mogelijkheid om de run met andere parameters opnieuw te analyseren. In een tabel bovenin het scherm staat de begindatum van de op dat moment geselecteerde analyserun en het type run (eerste analyse, analyse opnieuw uitvoeren of rapport opnieuw genereren).

Run Level Metrics

In het gedeelte *Run Level Metrics* van het scherm Samples & Results wordt voor elke Run QC-meetwaarde een Run QC-meetwaardestatus van PASS of FAIL weergegeven. Run QC-meetwaardestatusen worden opgehaald uit het MetricsReport.tsv-bestand (raadpleeg [Meetwaardenuitvoer op pagina 37](#)). Raadpleeg [Meetwaarden kwaliteitscontrole op pagina 48](#) voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.

Controlemonsters

Controlemonsters worden toegewezen in het scherm Run Setup van Local Run Manager. Resultaten voor monsters die als controles zijn toegewezen, worden weergegeven in het gedeelte *Controls* van het scherm Samples & Results. In het gedeelte Controls worden de volgende kolommen weergegeven voor elk monster dat als controle is toegewezen:

- ▶ **Sample ID**
- ▶ **Type** — Type controlemonster. Mogelijke waarden zijn DNA External Control, DNA No-Template Control, RNA External Control en RNA No-Template Control. De beschikbare typen controlemonsters blijven dezelfde en worden niet beïnvloed door de geïnstalleerde kennisbank.
- ▶ **Analysis Complete?** — Mogelijke waarden zijn TRUE en FALSE. Voor controlemonsters die in de kolom Analysis Complete? als TRUE zijn gemarkeerd, is de controlemonsteranalyse voltooid. Als een controlemonster als FALSE is gemarkeerd, is er een softwarefout opgetreden. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.
- ▶ **Outcome** — Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Raadpleeg de volgende tabel voor de interpretatie van de uitkomstwaarden:

Type controlemonster	Uitkomst	Interpretatie
DNA No-Template	PASS	Er is geen kruisverontreiniging tussen bibliotheken aangetoond.
	FAIL	Er is kruisverontreiniging tussen bibliotheken aangetoond. DNA-monsters in de betreffende bibliotheekvoorbereiding en alle daarmee verbonden sequencing-runs zijn ongeldig.
RNA No-Template	PASS	Er is geen kruisverontreiniging tussen bibliotheken aangetoond.
	FAIL	Er is kruisverontreiniging tussen bibliotheken aangetoond. RNA-monsters in de betreffende bibliotheekvoorbereiding en alle daarmee verbonden sequencing-runs zijn ongeldig.
DNA External	PASS	De verwachte varianten zijn gedetecteerd.
	FAIL	Er is niet voldaan aan de variantbepalingsspecificaties en de DNA-monsters in de sequencing-run zijn ongeldig.
RNA External	PASS	De verwachte varianten zijn gedetecteerd.
	FAIL	Er is niet voldaan aan de variantbepalingsspecificaties en de RNA-monsters in de sequencing-run zijn ongeldig.

Sample Level Metrics

In het gedeelte Sample Level Metrics van het scherm Samples & Results wordt kwaliteitscontrole-informatie weergegeven voor patiëntmonsters die in de run zijn opgenomen. Patiëntmonster-kwaliteitscontroleresultaten worden opgehaald uit het **MetricsReport.tsv**-bestand (raadpleeg [Meetwaardenuitvoer op pagina 37](#)). In het gedeelte Sample Level Metrics worden voor elk patiëntmonster de volgende kolommen weergegeven:

- ▶ **Sample** — De monster-ID.
- ▶ **Analysis Complete?** — Mogelijke waarden zijn TRUE en FALSE. Van monsters die in de kolom Analysis Complete? als TRUE zijn gemarkeerd, is de analyse met succes voltooid. Als in deze kolom een monster als FALSE is gemarkeerd, is er een softwarefout opgetreden. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.
- ▶ **DNA-bibliotheek-QC** — Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Geeft aan of de QC van het monster voor de DNA-bibliotheek-QC geslaagd of mislukt is, wat van toepassing is op de DNA-bibliotheek die is gesequencet. Komt overeen met DNA-bibliotheek-QC in het TSO Comprehensive-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-bibliotheek niet is gesequencet of Run QC de waarde FAIL heeft.

- ▶ **DNA Variants and Biomarkers**
 - ▶ **Kleine varianten en TMB** — Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Geeft aan of de QC van het monster voor kleine varianten en TMB in de DNA-bibliotheek geslaagd of mislukt is. Komt overeen met DNA Small Variant & TMB QC in het TSO Comprehensive-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-bibliotheek niet is gesequencet, Run QC de waarde FAIL heeft of DNA-bibliotheek-QC de waarde FAIL heeft.
 - ▶ **MSI**—Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Geeft aan of de QC van het monster voor MSI in de DNA-bibliotheek geslaagd of mislukt is. Komt overeen met DNA MSI QC in het TSO Comprehensive-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-bibliotheek niet is gesequencet, Run QC de waarde FAIL heeft of DNA-bibliotheek-QC de waarde FAIL heeft.
 - ▶ **CNV**—Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Geeft aan of de QC van het monster voor genamplificaties in de DNA-bibliotheek geslaagd of mislukt is. Komt overeen met DNA Copy Number Variant QC in het TSO Comprehensive-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-bibliotheek niet is gesequencet, Run QC de waarde FAIL heeft of DNA-bibliotheek-QC de waarde FAIL heeft.
- ▶ **RNA-bibliotheek-QC**—Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. Geeft aan of de QC van het monster voor de RNA-bibliotheek-QC geslaagd of mislukt is, wat van toepassing is op de RNA-bibliotheek die is gesequencet. Komt overeen met RNA-bibliotheek-QC in het TSO Comprehensive-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een RNA-bibliotheek niet is gesequencet of Run QC de waarde FAIL heeft.

Afzonderlijke monsters kunnen mislukken, zelfs als de runmeetwaarden ervan geslaagd zijn.

Report Regeneration

Met Report regeneration kunt u een of meer rapporten opnieuw genereren zonder herhaling van alle secundaire analysestappen. Report regeneration is veel sneller dan een analyse helemaal opnieuw uitvoeren, maar heeft andere kenmerken:

- ▶ **Scope** — Report regeneration stelt het TSO Comprehensive-rapport opnieuw op, maar sommige analysestappen worden overgeslagen. U kunt het geslacht of het tumortype voor een of meer monsters wijzigen of een nieuwe kennisbank installeren om een nieuw rapport op te stellen waarin deze wijzigingen zijn verwerkt. Bij het opnieuw genereren van een rapport moet elk monster handmatig worden geselecteerd, terwijl bij het opnieuw uitvoeren van een analyse standaard automatisch alle monsters worden geselecteerd. Afzonderlijke monsters kunnen worden verwijderd voor Analyse opnieuw uitvoeren.
- ▶ **Analysis run failure** — Om een rapport opnieuw te kunnen genereren is een succesvolle analyserun als invoer vereist, terwijl de optie Analyse opnieuw uitvoeren kan worden gebruikt als de analyse is mislukt.
- ▶ **Editable fields** — Bij Rapport opnieuw genereren kunnen de velden Sex en Tumor Type worden gewijzigd, terwijl bij Analyse opnieuw uitvoeren alle velden die bij de runinstelling zijn geselecteerd kunnen worden gewijzigd.
- ▶ **TSO Comprehensive analysis module version** — Om een rapport opnieuw te kunnen genereren is een succesvolle analyse met Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive Analysis Module v2.3 of nieuwer vereist. Analyse opnieuw uitvoeren kan worden gestart met een analyse met een eerdere versie van TSO Comprehensive-analysemodule.
- ▶ **Run Input Settings** — De runinvoer voor Rapport opnieuw genereren wordt automatisch ingesteld op de waarden van de meest recente succesvolle secundaire analyserun. De runinvoer voor Analyse opnieuw uitvoeren wordt automatisch ingesteld op de waarden van de meest recente analysepoging (inclusief mislukte analyseruns).

Deze functie is alleen beschikbaar voor LRM-beheerders of niet-beherende gebruikers aan wie rechten voor het opnieuw uitvoeren van een analyse zijn toegewezen. Raadpleeg voor meer informatie over gebruikersbeheer van LRM de *Referentiegids van het NextSeq 550Dx-instrument* (documentnr. 1000000009513).

Een rapport opnieuw genereren of een analyse opnieuw uitvoeren

- 1 Zoek in het run-dashboard een run met de status Analysis Completed. Selecteer het verticaal ellips-pictogram en selecteer **Requeue**.
Het opnieuw koppelen van runs die zijn verwijderd uit de lokale tijdelijke map is vereist om de analyse opnieuw uit te voeren. Raadpleeg voor meer informatie over gebruikersbeheer van LRM de *Referentiegids van het NextSeq 550Dx-instrument* (documentnr. 1000000009513).
- 2 Selecteer **Edit Setup** in het pop-upvenster Requeue Analysis.
- 3 Kies met behulp van het vervolgkeuzemenu bovenin het scherm Requeue Analysis voor rapport opnieuw genereren of analyse volledig opnieuw uitvoeren.

OPMERKING Controleer altijd de runinvoer voor elk monster voordat u een run opslaat. De runinvoer voor Rapport opnieuw genereren wordt automatisch ingesteld op de waarden van de meest recente succesvolle secundaire analyserun.

- 4 Monsters van de eerder uitgevoerde run worden in een tabel weergegeven. Markeer met behulp van de **+**-knoppen aan de rechterzijde van de tabel de monsters waarvoor u opnieuw een rapport wilt genereren. Alle monsters in een run worden standaard uitgesloten van rapport opnieuw genereren en moeten elk afzonderlijk worden toegevoegd. Rapport opnieuw genereren is niet beschikbaar voor monsters die oorspronkelijk als controlemonsters zijn geanalyseerd; hiervoor moet de analyse helemaal opnieuw worden uitgevoerd.
- 5 Wanneer alle monsters waarvoor u opnieuw een rapport wilt genereren zijn gemarkeerd, selecteert u **Requeue Analysis**.

Resultaten Rapport opnieuw genereren weergeven

Opnieuw gegenereerde rapporten voor monsters met de markering Rapport opnieuw genereren, kunnen samen met andere voltooide analyses worden weergegeven in het scherm Samples and Runs in Local Run Manager. Rapporten die als opnieuw gegenereerd rapport zijn gemaakt, worden gemarkeerd als Report Regeneration in het veld Analysis Type bovenin het scherm Samples and Runs.

Problemen oplossen

Wanneer het monsterrapport aangeeft dat de analyse voor het monster mislukt is vanwege een softwarefout, probeer dan het probleem op te lossen aan de hand van de specifieke mislukte stap. In de map IVD_Reports geeft de **MetricsOutput.tsv** onder FAILED_STEPS de specifieke analysestap aan die niet is voltooid.

Gebruik de volgende tabel om problemen in de workflow op te lossen.

Mislukte stap	Aanbevolen actie
FastqValidation	Als de softwarefout het gevolg is van de FastqValidation-stap dan is één mogelijke oorzaak een onjuiste of niet bestaande index resulterend in geen aflezingen voor het monster. Als een onjuiste index wordt vermoed, dan moet de analyse worden herhaald met de juiste indexidentificatie geselecteerd. Anders moet het monster worden herhaald via de TSO Comprehensive-workflow met een nieuwe extractie van nucleïnezuur in overeenstemming met de <i>TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)</i> .
FusionCalling	Als de softwarefout het gevolg is van de FusionCalling-stap, dan zijn de mogelijke oorzaken een monster van slechte kwaliteit (onvoldoende intact RNA), onvoldoende input van RNA, een gebruiksfout tijdens de TSO Comprehensive-workflow of een onjuiste index toegewezen aan het monster. Het monster moet worden herhaald via de TSO Comprehensive-workflow met een nieuwe extractie van nucleïnezuur in overeenstemming met de <i>TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)</i> .

Neem voor andere stappen die als mislukt worden aangegeven contact op met de technische ondersteuning van Illumina.

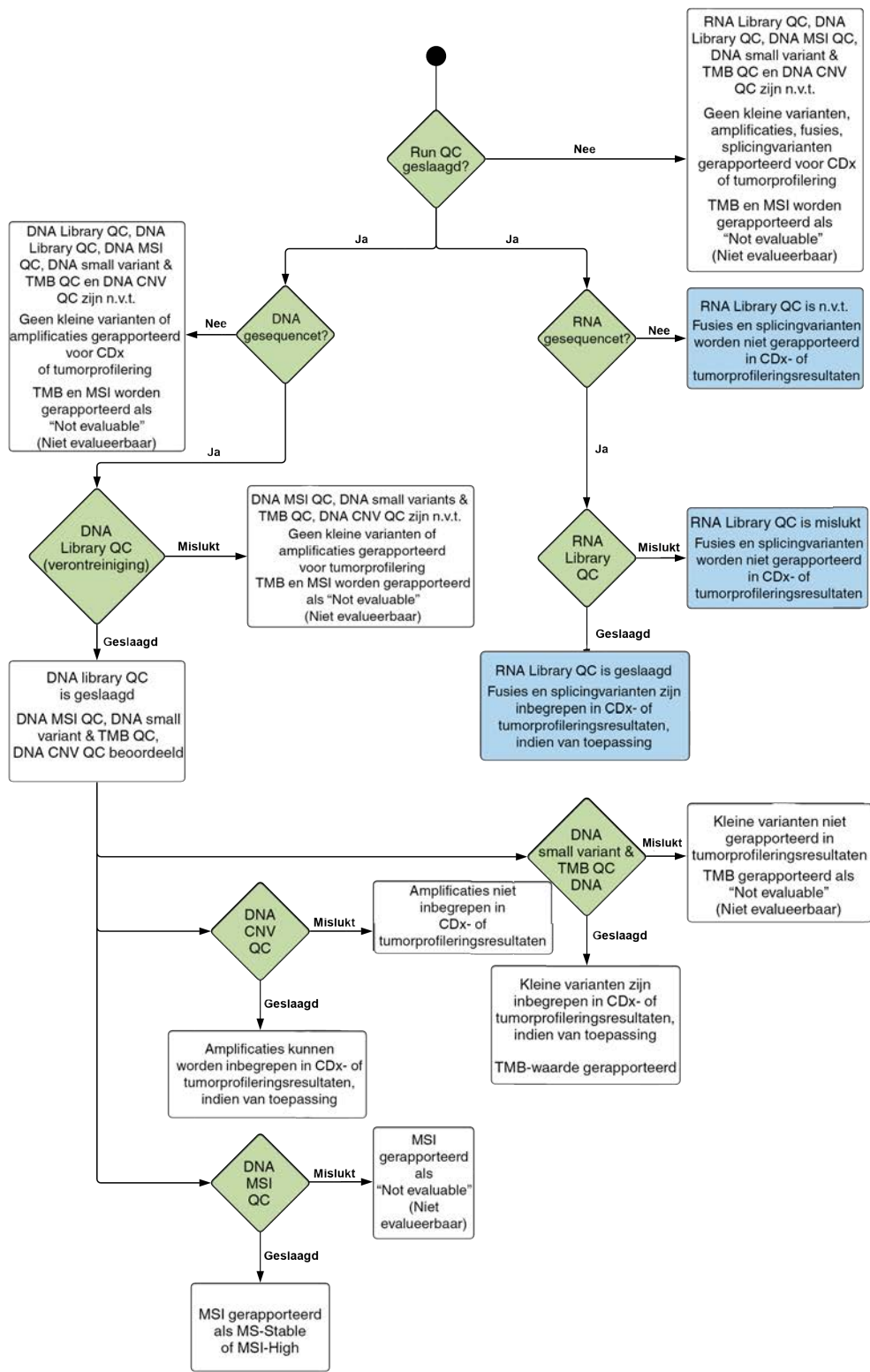
Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens

Het hierna volgende stroomschema beschrijft de metrische QC-gegevens die worden vermeld in het TSO Comprehensive-rapport. Als Run QC mislukt worden er geen andere QC-stappen beoordeeld en worden ze allemaal aangegeven met N/A (N.v.t.). Als er geen DNA of RNA gesequencet is of bibliotheek-QC mislukt, dan worden eventuele overeenkomende varianttypes niet opgenomen in begeleidende diagnostiek of de tumorprofileringsresultaten. DNA-bibliotheek-QC is een meting voor verontreiniging. Als deze niet slaagt, dan worden de stroomafwaartse metrische QC-gegevens voor DNA (DNA MSI QC, DNA kleine varianten & TMB QC, en DNA CNV QC) gemarkeerd als N/A (N.v.t.). Raadpleeg voor meer informatie de volgende gedeeltes en tabellen:

- ▶ [Analysemethoden op pagina 9](#)
- ▶ [Kwaliteitscontroletabel op pagina 20](#)
- ▶ [Tabel Run QC-metwaarden op pagina 37](#)
- ▶ [Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken op pagina 13](#)
- ▶ [Sample Level Metrics op pagina 42](#)
- ▶ [Bijlage B QC-metwaarden op pagina 48](#)

Het stroomschema verwijst niet naar de controlemonsters. Het resultaat van de controlemonsters heeft geen invloed op de metrische QC-gegevens in het TSO Comprehensive pdf- of json-rapport. Het gebruik van controlemonsters wordt beschreven in [Controlemonsters op pagina 7](#). Raadpleeg voor meer informatie over controlemonsters de *TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiter (documentnr. 200007789)*.

Het stroomschema verwijst niet naar de QC-resultaten op positieniveau. Deze resultaten maken deel uit van de QC-resultaten van de begeleidende diagnostiek, die worden beschreven in de tabel 'QC begeleidende diagnostiek' [op pagina 26](#). QC-resultaten op positieniveau voor het gedeelte Tumorprofilering zijn te vinden in het Low depth-rapport, dat wordt beschreven in [Low depth-rapportage voor DNA-monsterbibliotheken op pagina 13](#).



Bijlage B QC-meetwaarden

Meetwaarden kwaliteitscontrole

Tabel 5 TSO Comprehensive-rapportresultaat van metrische QC-gegevens

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Omschrijving	Impact van specificatiefalen*
Sequencing-run	PCT_PF_READS (%)	≥ 80,0	Percentage aflezingen dat door het filter komt (PF).	Sequencing-run ongeldig, geen resultaten gerapporteerd voor monsters in de run.
	PCT_Q30_R1 (%)	≥ 80,0	Gemiddeld percentage basebepalingen met kwaliteitsscore Q30 of hoger voor Aflezing 1.	
	PCT_Q30_R2 (%)	≥ 80,0	Gemiddeld percentage basebepalingen met kwaliteitsscore Q30 of hoger voor Aflezing 2.	
DNA-bibliotheken	CONTAMINATION_SCORE	≤ 3106 OF > 3106 en P_VALUE ≤ 0,049	Een meetwaarde die de kans op besmetting beoordeelt met behulp van de VAF van veelvoorkomende varianten. De verontreinigingsscore op basis van VAF-verdeling van SNP's. De verontreinigings-P-waarde gebruikt bij de beoordeling van sterk herschikte genomen, alleen van toepassing wanneer de verontreinigingsscore boven de bovenste specificatiegrens ligt.	Geen DNA-resultaten gemeld.
	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 70	De mediane fragmentlengte in het monster.	Geen TMB- of kleine DNA-variantresultaten gemeld.
	MEDIAN_EXON_COVERAGE (telling)	≥ 150	Mediane exonfragment coverage van alle exonbasen.	
	PCT_EXON_50X (%)	≥ 90,0	Percentage exonbasen met fragment coverage van 50X.	

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Omschrijving	Impact van specificatiefalen*
DNA-bibliotheken	USABLE_MSI_SITES (aantal)	≥ 40	Het aantal MSI-locaties dat kan worden gebruikt voor MSI-bepaling (aantal microsatellietlocaties met voldoende bestrijkende aflezingen om microsatellietinstabiliteit te identificeren).	Geen MSI-resultaten gemeld.
	COVERAGE_MAD (telling)	$\leq 0,210$	De mediaan van de absolute deviaties van de mediaan van de genormaliseerde telling van elke CNV-targetregio.	Geen genamplificatieresultaten gemeld.
	MEDIAN_BIN_COUNT_CNVTARGET (telling)	$\geq 1,0$	De mediane ruwe bin-telling per CNV-target.	
RNA-bibliotheken	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 80	De mediane fragmentlengte in het monster.	Geen fusies of splicevariantresultaten gemeld.
	MEDIAN_CV_GENE_500X (coëfficiënt)	$\leq 0,93$	MEDIAN_CV_GENE_500X is een maat voor de uniformiteit van de coverage. Voor elk gen met ten minste 500x coverage wordt de variatiecoëfficiënt van de coverage van het genlichaam berekend. Deze meetwaarde is de mediaan van deze waarden. Een hoge waarde duidt op een grote variatie en op een probleem bij de library prep, zoals een lage hoeveelheid ingevoerd monster en/of problemen met de pull-down assay met een probe. Deze meetwaarde wordt berekend uit alle aflezingen (inclusief aflezingen gemarkeerd als duplicaten).	
	TOTAL_ON_TARGET_READS (telling)	$\geq 9.000.000$	Het totale aantal aflezingen dat mapt met de targetregio's. Deze meetwaarde wordt berekend uit alle aflezingen (inclusief aflezingen gemarkeerd als duplicaten).	

*Succesvolle resultaten geven 'PASS' (Geslaagd) weer.

DNA Expanded Metrics

DNA expanded metrics worden alleen ter informatie verstrekt. Deze kunnen nuttig zijn bij probleemoplossing, maar worden geleverd zonder expliciete specificatielimieten en worden niet rechtstreeks gebruikt voor monsterkwaliteitscontrole. Neem voor aanvullende hulp contact op met de technische ondersteuning van Illumina.

Meetwaarde	Omschrijving	Eenheden
TOTAL_PF_READS	Totaal aantal bepalingen dat door het filter komt	Telling
MEAN_FAMILY_SIZE	Het totaal aantal bepalingen in elke familie gedeeld door het aantal families na correctie, collaps en filteren van ondersteunende bepalingen	Telling
MEDIAN_TARGET_COVERAGE	De mediane dekking van basen	Telling
PCT_CHIMERIC_READS	Percentage chimerische bepalingen	%
PCT_EXON_100X	Percentage exonbasen met een dekking groter dan 100x	%
PCT_READ_ENRICHMENT	Percentage bepalingen die enig deel van de doelregio kruisen t.o.v. totaal aantal bepalingen	%
PCT_USABLE_UMI_READS	Het percentage aflezings met bruikbare UMI's	%
MEAN_TARGET_COVERAGE	De gemiddelde dekking van basen	Telling
PCT_ALIGNED_READS	Percentage bepalingen uitgelijnd met het referentiegenoom.	%
PCT_CONTAMINATION_EST	Percentage verontreiniging van het monster	%
PCT_PF_UQ_READS	Percentage unieke bepalingen dat door het filter komt	%
PCT_TARGET_0.4X_MEAN	Percentage doelbasen met doeldekking groter dan 0,4 keer het gemiddelde	%
PCT_TARGET_100X	Percentage doelbasen met een dekking groter dan 100x	%
PCT_TARGET_250X	Percentage doelsbasen met een dekking groter dan 250x	%

RNA Expanded Metrics

RNA expanded metrics worden alleen ter informatie verstrekt. Deze kunnen nuttig zijn bij probleemoplossing, maar worden geleverd zonder expliciete specificatielimiten en worden niet rechtstreeks gebruikt voor monsterkwaliteitscontrole. Neem voor aanvullende hulp contact op met de technische ondersteuning van Illumina.

Meetwaarde	Omschrijving	Eenheden
PCT_CHIMERIC_READS	Percentage bepalingen dat uitgelijnd is als twee segmenten die toegewezen zijn aan niet-opervolgende regio's in het genoom	%
PCT_ON_TARGET_READS	Percentage bepalingen die enig deel van de doelregio kruisen t.o.v. totaal aantal bepalingen. Een bepaling die gedeeltelijk is toegewezen aan een doelregio wordt geteld als 'on target'.	%
SCALED_MEDIAN_GENE_COVERAGE	Mediaan van mediane basedekking van genen geschaald op lengte. Een indicatie van mediane dekkingsdiepte van genen in het panel.	Telling
TOTAL_PF_READS	Totale aantal bepalingen dat door het filter komt	Telling

Bijlage C TruSight Oncology Comprehensive (EU)-rapportreferentie

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) BESTEMD VOOR IN-VITRO DIAGNOSTIEK Rapportdatum 06-04-2022

Monster-ID Monster A	Run QC ✓ PASS	Run-ID 190426_NDX550142_0014_AH3VGVWBKX
Tumortype Medullair schildklier carcinoom	RNA Library QC ✓ PASS	Analyse datum 06-04-2022
Geslacht Vrouwelijk	DNA Library QC ✓ PASS	Knowledge Base Versie 6.8.0.0
	I. DNA MS-OC ✓ PASS	Knowledge Base Published Date 23-12-2021
	I. DNA SmallRNAseq & TMB QC ✓ PASS	Module Versie 2.3.6.113
	I. DNA Copy Number Variant QC ✓ PASS	Claims Package Versie 2.1.0.2

Resultaten begeleidende diagnostiek *

Detecteer varianten/biomarkers	Therapie	Usage	Details
LMNA-NTRK1 Fusie	VITRAKVI® (larotrectinib)	Geïndiceerd	Type: Fusion Breakpoint 1: chr 156100562 Breakpoint 2: chr 156844696 Fusion Supporting Reads: 64

Zie de tabel Companion Diagnostics Intended Users Evaluated, voor meer informatie over de claims voor de begeleidende diagnostiek die zijn geëvalueerd voor dit monster.

Overige geïdentificeerde veranderingen en biomarkers

De hieronder gerapporteerde genomische bevindingen, voor varianten of biomarkers die in dit monster zijn geïdentificeerd, zijn bedoeld voor het bieden van tumorprofielingsinformatie in overeenstemming met FDA-richtlijnen voor next-generation sequencing (NGS) tests voor tumorprofielingsinformatie.

Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie *

No Detected Variants

Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie *

TMB: 3.1 Mut/MB	MSI: MS-stabiel
Detected Variants	Details
APC p.(Arg1450Ter)	Type: SNV VAF: 11.39% Consequenties: Stop verstrekt Wijziging nucleotide: NM_000338.5:c.4348C>T Genomische positie: chr5:112175639 Referentie allel: C Alternatief allel: T
BRAP p.(Val1600Glu)	Type: SNV VAF: 5.17% Consequenties: Missense variant Wijziging nucleotide: NM_004333.4:c.1799T>A Genomische positie: chr7:40931336 Referentie allel: A Alternatief allel: T

*Additional information in Informative Details section

1 of 6

- A Raadpleeg *Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens* op pagina 46 voor details.
- B Een CDx-resultaat geeft aan dat het patiëntmonster een tumortype en biomarker heeft waarop de aangegeven therapie gericht is. Raadpleeg voor details *Begeleidende diagnostische bepaling* op pagina 16. Als er geen CDx-resultaten zijn, dan vermeldt het rapport dat er geen begeleidende diagnostische biomarkers voor het vermelde tumortype van het monster zijn waargenomen.
- C De CDx-biomarker waargenomen in het patiëntmonster. Gebruik kan Indicated (Geïndiceerd) of See Note (Zie opmerking) zijn. Indien van toepassing biedt een opmerking in de kolom Details extra informatie over de variant, zoals informatie over mogelijke geneesmiddelresistentie.
- D Het gedeelte Other Alterations and Biomarkers Identified (Andere veranderingen en geïdentificeerde biomarkers) bevat tumorprofielingsinformatie. Associaties kunnen het gevolg zijn van therapeutisch, diagnostisch of prognostisch bewijs. Indien van toepassing, worden in dit gedeelte ook resistentiemutaties genoemd met een begeleidende opmerking.
- E Volgens de KB is er bewijs van klinische significantie voor deze biomarker in dit tumortype op basis van informatie van therapie, klinische richtlijnen of beide. Raadpleeg voor meer informatie *Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie* op pagina 17 en de tabel Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie op pagina 24.
- F Volgens de KB is er beperkt of geen klinisch bewijs voor een genomische bevinding binnen het tumortype. Er zijn mogelijk preklinische gegevens of gegevens bij andere tumortypes waar de biomarker voorspellend is voor respons op een goedgekeurde of experimentele behandeling. Raadpleeg voor meer informatie *Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie* op pagina 18 en de tabel Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie op pagina 25.
- G TMB en MSI worden vermeld in Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie. Raadpleeg *Tumor Mutational Burden* op pagina 12 en *Microsatellite Instability Status* op pagina 13.
- H Als er in één rij twee varianten worden vermeld (niet afgebeeld), dan is er klinische betekenis voor deze varianten als zij samen worden gedetecteerd. Resistentiemutaties of andere bronnen kunnen de oorzaak zijn. Raadpleeg voorbeelden in *Tumorprofielings van varianten* op pagina 17.

- A Het gedeelte Companion Diagnostic QC biedt informatie over QC-resultaten op positieniveau over CDx-biomarkers. Als er geen posities worden vermeld, dan betekent dit dat er voldoende dekking was bij de doelvarianten en -regio. Raadpleeg voor meer informatie de tabel 'QC voor begeleidende diagnostiek' op pagina 26.
- B Het gedeelte 'Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek' vermeldt al het beoogde gebruik van CDx en geeft aan of ze voor dit monster zijn geëvalueerd. Raadpleeg de TruSight Oncology Comprehensive (EU)-bijsluiters (documentnr. 200007789) voor meer informatie over het beoogd gebruik van de TSO Comprehensive-assay. Tumor type, Biomarker en Therapy zijn afkomstig van de verklaring voor het beoogd gebruik.
- C Evaluatie wordt uitgevoerd als het tumortype geschikt is voor een CDx en het monster is geslaagd voor de vereiste QC-categorieën. Raadpleeg voor meer informatie over criteria die vereist zijn voor monsters die worden geëvalueerd voor een CDx de tabel 'Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek' op pagina 27.
 - ▶ **Yes**— Het monster is beoordeeld voor dit beoogd gebruik. De specifieke resultaten worden geïdentificeerd in het gedeelte Resultaten begeleidende diagnostiek van het rapport.
 - ▶ **No**— Het monster is niet beoordeeld voor dit beoogd gebruik en in een opmerking wordt uitgelegd waarom.

Lumina | TruSight[™] Oncology Comprehensive (EU)

Monster ID: Tumortype: Module Version: Knowledge Base Version: Rapportdatum:
 Monster A: medullair schildklier carcinoom 2.3 & 3.13 6.8.0.0 06-04-2022

QC begeleidende diagnostiek **A**

Begeleidende diagnostische genomische posities met onvoldoende dekking om kleine varianten te kunnen detecteren.

De hieronder genoemde posities hadden niet voldoende dekking voor het opsporen van kleine varianten voor het genoemde beoogde gebruik van begeleidende diagnostiek. Alleen het beoogd gebruik van begeleidende diagnostiek dat is geëvalueerd, zal worden vermeld.

Geen

Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek **B**

De onderstaande tabel bevat een kolom die aangeeft of het beoogde gebruik van de begeleidende diagnostiek voor dit monster is geëvalueerd. Als een beoogd gebruik niet is geëvalueerd, wordt de reden daarvoor vermeld. De grijze gekleurde kolommen hieronder geven de informatie weer die specifiek is voor het monster.

Tumortype	Biomarkers	Therapy	CDx Intended Use Evaluated	Comment (Opmerking)
Solide tumor	NTKI ¹ , NTKI ² en NTKI ³ genfusies	VITRAKVI [®] (larotrectinib)	Ja C	-

2 of 6

Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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	TACGCCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGCCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
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	TACGTCTT	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	TCAGACCT	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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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	TGCGTCTT	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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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	TCCAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)
chr10	43609952	GC	CCAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)

Revisiegeschiedenis

Document	Datum	Omschrijving van wijziging
Documentnr. 200008661 v03	Juli 2022	Informatie over beveiligingscertificaat TSO Comp v2.3.5 toegevoegd. Naam scherm Module Settings bijgewerkt naar Modules & Manifests.
Documentnr. 200008661 v02	April 2022	Content over begeleidende diagnostiek toegevoegd. Content over klinisch NTRK-onderzoek toegevoegd.
Documentnr. 200008661 v01	Februari 2022	Gedeeltes over DNA en RNA Expanded Metrics toegevoegd.
Documentnr. 200008661 v00	November 2021	Eerste uitgave.

Technische ondersteuning

Voor technische ondersteuning neemt u contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina.

Website: www.illumina.com
E-mail: techsupport@illumina.com

Telefoonnummers van klantenondersteuning van Illumina

Regio	Gratis telefoonnummer	Regionaal telefoonnummer
Noord-Amerika	+1 800 809 4566	
Australië	+1.800.775.688	
België	+32 80077160	+32 34002973
China	400.066.5835	
Denemarken	+45 80820183	+45 89871156
Duitsland	+49 8001014940	+49 8938035677
Finland	+358 800918363	+358 974790110
Frankrijk	+33 805102193	+33 170770446
Hongkong, China	800960230	
Ierland	+353 1800936608	+353 016950506
Italië	+39 800985513	+39 236003759
Japan	0800 111 5011	
Nederland	+31 8000222493	+31 207132960
Nieuw-Zeeland	0800 451 650	
Noorwegen	+47 800 16836	+47 21939693
Oostenrijk	+43 800006249	+43 19286540
Singapore	+1.800.579.2745	
Spanje	+34 911899417	+34 800300143
Taiwan, China	00806651752	
Verenigd Koninkrijk	+44 8000126019	+44 2073057197
Zuid-Korea	+82 80 234 5300	
Zweden	+46 850619671	+46 200883979
Zwitserland	+41 565800000	+41 800200442
Overige landen	+44 1799 534 000	

Veiligheidsinformatiebladen (SDS, safety data sheets) – zijn verkrijgbaar op de website van Illumina via support.illumina.com/sds.html.

Productdocumentatie – beschikbaar voor downloaden in pdf-vorm via support.illumina.com.



Illumina
5200 Illumina Way
San Diego, Californië 92122 VS
+1 800 809 ILMN (4566)
+1 858 202 4566 (buiten Noord-Amerika)
techsupport@illumina.com
www.illumina.com



Illumina Netherlands B.V.
Steenoven 19
5626 DK Eindhoven
Nederland

**BESTEMD VOOR IN-VITRODIAGNOSTIEK
UITSLUITEND BEDOELD VOOR EXPORT**

© 2022 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden.

illumina®