illumina®

Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (EU) analysemodule

Workflowhandleiding

BEDRIJFSEIGENDOM VAN ILLUMINA
Documentnr. 200008661 v06
Juli 2025

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 het/de hierin beschreven product(en) en voor geen enkel ander doel. Dit document en de inhoud ervan mogen niet zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Illumina worden gebruikt of gedistribueerd voor welk ander doel dan ook en/of op een andere manier worden gecommuniceerd, geopenbaard of gereproduceerd. Illumina verleent met dit document geen licenties onder zijn octrooi-, handelsmerk-, auteursrecht of gewoonterechten noch soortgelijke rechten van derden.

De instructies in dit document moeten strikt en uitdrukkelijk worden opgevolgd door gekwalificeerd en voldoende opgeleid personeel om een correct en veilig gebruik van het/de hierin beschreven product(en) te waarborgen. Alle inhoud van dit document moet volledig worden gelezen en begrepen voordat dergelijk(e) product(en) 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/DE PRODUCT (EN).

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).

© 2025 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Inhoudsopgave

Overzicht 1
- Toelichting op deze handleiding 1

Runinformatie invoeren 2
- TSO Comprehensive (EU) Informatie analysemodule 2
- Runparameters instellen 3
- Monsters voor de run specificeren 4
- Run bewerken en sequencing starten 8

Analysemethoden 8
- Run Quality Control 9
- FASTQ-bestanden genereren 9
- DNA-uitlijning en foutencorrectie 9
- Kleine-variantbepaling 10
- Kleine-variantannotatie 11
- Genamplificatiebepaling 12
- Tumor Mutational Burden 12
- Microsatellite Instability Status 13
- Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken 13
- Low depth-rapportage voor DNA-monsterbibliotheken 14
- RNA-uitlijning 14
- Bepaling van RNA-fusies 15
- RNA-splicingvariantbepaling 15
- Samenvoeging van RNA-fusies 16
- RNA-splicingvariant-annotatie 16
- Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheken 16
- Transcripten 17
- Controlerapportage 17
- Begeleidende diagnostische bepaling 17
- Tumorprofilering van varianten 18

Analyse-uitvoer 21
- Bestanden 21
- Resultatenrapporten 21
- Samplesheet 45
- Controle-uitvoerrapport 46
- Meetwaardenuitvoer 50

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Structuur uitvoermap 55
Analyseresultaten weergeven 55
Monsters en resultaten 56
Rapport opnieuw genereren 58
Een rapport opnieuw genereren of een analyse opnieuw uitvoeren 59
Resultaten Rapport opnieuw genereren weergeven 60
Problemen oplossen 61
Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens 63
Bijlage B QC-meetwaarden 65
Meetwaarden kwaliteitscontrole 65
DNA uitgebreide meetwaarden 70
RNA uitgebreide meetwaarden 71
Bijlage C TSO Comprehensive (EU)-rapportreferentie 72
Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler 74
Bijlage E Een kennisbank installeren 104
Bijlage F Cyberbeveiliging 106
Antivirus- of antimalwaresoftware 106
TSO Comprehensive Assay Security Certificate (TSO Comprehensive-testbeveiligingscertificaat) 106
Beveiligingscertificaat opnieuw aanmaken 107
Technische ondersteuning 108
Revisiegeschiedenis 109

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Overzicht

De Illumina® Local Run Manager TruSight™ Oncology Comprehensive (EU)-analysemodule (Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU)) analyseert sequencingbepalingen van DNA en RNA libraries die zijn voorbereid met de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) assay. Raadpleeg de *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)* voor het beoogde gebruik van de TSO Comprehensive (EU) assay.

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

- Een TSO Comprehensive (EU)-rapport voor elk patiëntmonster, met de resultaten van de begeleidende diagnostiek, tumorprofilering en kwaliteitscontrole (beschikbaar in pdf- en json-indeling).
- Een Low depth-rapportbestand in tabgescheiden formaat (*.tsv) voor elk patiëntmonster. Het bestand bevat 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 controles genereert de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) een controle-uitvoerrapport (*.tsv) met resultaten van de kwaliteitscontrole voor controles in de sequencing-run.

De TSO Comprehensive (EU) Software Suite wordt gebruikt om de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) en ondersteunende softwarecomponenten te installeren. De KB en het TSO Comprehensive (EU) claimpakket worden geïnstalleerd in de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU). Voor het onderdeelnummer van de analysemodule raadpleegt u *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)*.

Toelichting op deze handleiding

In deze handleiding vindt u instructies voor het instellen van runparameters voor sequencing en analyseparameters met behulp van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU). Voor het gebruik van de software is basiskennis nodig van het Windows-besturingssysteem en van de gebruikersinterface, die werkt in een webbrowser. Voor informatie over het Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module dashboard en de systeeminstellingen raadpleegt u de *Referentiehandleiding van het NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)*.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Runinformatie invoeren

Gebruik de Local Run Manager Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU)-software om TSO Comprehensive-runs in te stellen.

Controleer voordat u met de run begint of er een compatibele kennisbank (KB) is geïnstalleerd. Als er geen compatibele kennisbank is geïnstalleerd, raadpleeg dan *Bijlage E Een kennisbank installeren* op pagina 104.

Voer informatie in over de run- en monsterinstellingen rechtstreeks in de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).

TSO Comprehensive (EU) Informatie analysemodule

De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) omvat analysemodule-, kennisbank- en claimspakketversie-informatie op het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten).

1. Open Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) op uw instrument.
2. Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten).
3. Selecteer **TSO Comp (EU)**.

In het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten) wordt de volgende installatie-informatie weergegeven:

- **Device Identifier** (Apparaatidentificatie) – Een unieke apparaatidentificatie voor de geïnstalleerde Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) en het bijbehorende claimspakket. Deze geïnstalleerde kennisbankversie heeft geen impact op de identificatie.
- **Product Identifier** (Productidentificatie) – De versie van de geïnstalleerde Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
- **Modified On** (Aangepast op) – De datum en het tijdstip waarop de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) zelf voor het laatst is geïnstalleerd of bijgewerkt.
- **Sequencing Run Settings** (Sequencing runinstellingen) – Toont de instellingen met betrekking tot aflezingstype (paired-end) en aflezingslengte van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
- **Claims Installed** (Geïnstalleerde claims) – 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 de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) evalueert.
- **TSO Comprehensive Security Certificate** (Beveiligingscertificaat) – HTTPS-certificaat specifiek voor dit instrument. Vereist voor toegang op afstand via een webbrowser van dit instrument vanaf een ander apparaat in hetzelfde netwerk. Raadpleeg *Bijlage F Cyberbeveiliging* op pagina 106 voor installatie-instructies.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **Knowledge Base Version** (Kennisbankversie) – Raadpleeg *Bijlage E Een kennisbank installeren* op pagina 104 voor instructies over het installeren of bijwerken van de KB. Dit gedeelte omvat informatie over de installatie van de KB voor de volgende velden:

Veld	Beschrijving
Name (Naam)	Naam kennisbank
Version (Versie)	Versie kennisbank
RefSeq Version (RefSeq-versie)	RefSeq-versie in de kennisbank. Voor CDx-annotatie zijn de RefSeq-transcripties afkomstig van de Ensembl Variant Effect Predictor (VEP)[1] en wordt de VEP-versie weergegeven. Voor tumorprofileringsannotatie geeft de getoonde RefSeq-versie aan van welke NCBI Homo sapiens Annotation Release[2] deze afkomstig is.
Published (Gepubliceerd)	Publicatiedatum kennisbank
Installed (Geïnstalleerd)	Installatiedatum kennisbank
State (Status)	Installatiestatus kennisbank. Wordt weergegeven als Ready (gereed) wanneer de installatie voltooid is.

[1] McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The ensembl variant effect predictor. Genom Biol. 2016 Jun 6, 17(1):122.g.
[2] NCBI Homo sapiens Updated Annotation Release 105.20201022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_euk/Homo_sapiens/105.20201022.

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.
   - Een alfanumeriek teken moet vóór en na koppeltekens of underscores staan.
   - Uniek bij alle runs op het instrument.
4. **[Optioneel]** Voer een runbeschrijving in om de run te kunnen identificeren. De beschrijving moet voldoen aan de volgende criteria.
   - 1–150 karakters.
   - Alleen alfanumerieke karakters of spaties.
   - Een alfanumeriek teken moet vóór en na spaties staan.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Monsters voor de run specificeren

Specificeer monsters voor de run aan de hand van de volgende opties:

- **Enter samples manually** (Monsters handmatig invoeren) – Gebruik de lege tabel in het scherm Create Run (Run aanmaken).
- **Import sample sheet** (Monsterblad importeren) – Navigeer naar een extern bestand met een kommagescheiden (*.csv) indeling.

⚠ 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 bibliotheekvoorbereiding 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 (Monster-ID) en pas daarbij de volgende criteria toe. **Voeg alle controles toe voordat monsters voor het beoogde gebruik worden gebruikt.** Raadpleeg *Controles* op pagina 6 voor meer informatie.
   - 1–25 tekens.
   - Alleen alfanumerieke karakters, underscores (lage streepjes) of koppeltekens.
   - Een alfanumeriek teken moet vóór en na koppeltekens of underscores staan.
2. **[Optioneel]** Voer in het veld Sample Description (Monsterbeschrijving) een monsterbeschrijving in en pas daarbij de volgende criteria toe.
   - 1–50 tekens.
   - Alleen alfanumerieke karakters, koppeltekens, underscores of spaties.
   - Een alfanumeriek teken moet vóór en na koppeltekens, spaties of underscores staan.
3. Selecteer een index voor de DNA bibliotheek en/of RNA-bibliotheek 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Raadpleeg naast de samenvatting hier Aantal bibliotheken en indexen selecteren in het deel Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789) voor het selecteren van de index-ID.

- Voor een DNA-bibliotheek selecteert u een unieke index-ID (UPxx- of CPxx-indexen) in de vervolgkeuzelijst DNA Index ID.
- Voor een RNA-bibliotheek selecteert u een unieke index-ID (alleen UPxx) in de vervolgkeuzelijst RNA Index ID.
- Volg, als er in totaal drie bibliotheken in de run zitten, de richtlijnen voor indexselectie in de *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)*.

4. Wijs met behulp van het veld Tumor Type (Tumortype) een tumortype toe voor elk monster, en selecteer daarbij het meest specifieke tumortype dat beschikbaar is.
   - Zoek in de lijst met beschikbare tumortypen. Selecteer uit het vervolgkeuzemenu, gebruik een trefwoordzoekopdracht of gebruik de knop Search (Zoeken). Raadpleeg *Een tumortype selecteren* op pagina 6
5. Wijs het geslacht toe. Voor controles is geslacht onbekend.
6. **[Optioneel]** Selecteer **Export to CSV** (Exporteren naar CSV) om monsterinformatie naar een bestand te exporteren.
7. Controleer de informatie op het scherm Create Run (Run aanmaken). Onjuiste informatie kan de resultaten beïnvloeden.
8. 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 8). Met het veld Tumor Type (Tumortype) kunnen ook monsters als controles worden toegewezen (raadpleeg *Controles* op pagina 6).
   - Gebruik het bestand met monsterinformatie dat is geëxporteerd uit de Local Run Manager met behulp van de functie Export to CSV (Exporteren naar 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).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Controles

TSO Comprehensive (EU) vereist het gebruik van TruSight Oncology Controls. Door een monster toe te wijzen als controle wordt Sex (Geslacht) van het monster automatisch op Unknown (Onbekend) gezet. Om een controlemonster aan te wijzen, selecteert u een van de vier controletypen in het veld Tumor Type (Tumortype):

- DNA External Control (positieve DNA-controle)
- RNA External Control (positieve RNA-controle)
- DNA No-Template Control (DNA-amplificatiereagenscontrole)
- RNA No-Template Control (RNA-amplificatiereagenscontrole)

Raadpleeg *Een tumortype selecteren* op pagina 6 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. DNA of RNA No-Template Controls worden niet meegeteld voor het maximale aantal bibliotheken in een run.

Raadpleeg de *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (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 deze kunnen veranderen met Lung Cancerbijgewerkte versies van de kennisbank.

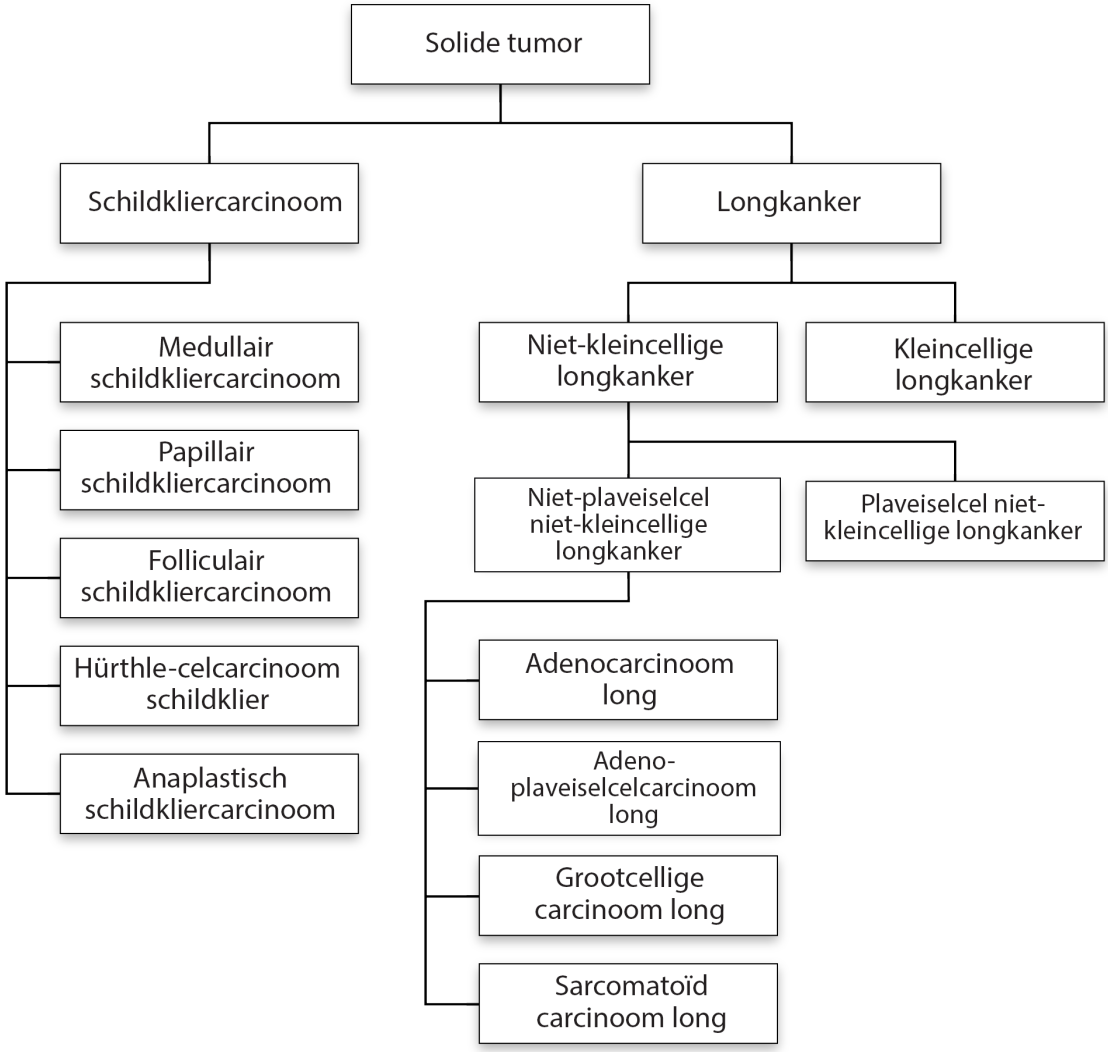
⚠ LET OP

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, omdat 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 kankertypen 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 schildkliercarcinoom is een afstammeling van zowel schildkliercarcinoom als solide tumor.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Afbeelding 1 Voorbeeld van een subset van ziekte-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 afstammeling is van het kankertype voor een voor begeleidende diagnostiek beoogd gebruik zullen worden geëvalueerd voor die claim.
- Welke tumorprofilerende varianten worden opgenomen in het TSO Comprehensive (EU)-rapport. Raadpleeg *Tumorprofilering van varianten* op pagina 18.

Selecteer een tumortype met behulp van 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 5).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

1. Dubbelklik op de cel Tumor Type (Tumortype) om de beschikbare tumortypen te bekijken. Beschikbare tumortypen worden weergegeven in een alfabetische hiërarchische lijst. Met het veld Tumor Type (Tumortype) kan ook een controletype voor controlemonsters worden toegewezen (raadpleeg *Controles* op pagina 6).
2. Gebruik de lijst of zoekbalk boven aan het venster Tumor Type (Tumortype) om het gewenste tumortype te selecteren.

Tumortypes downloaden

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

- De term tumortype die zichtbaar is in de gebruikersinterface.
- Het volledige pad van het tumortype binnen de tumortypenhiërarchie (ziekte-ontologie).
- De code waarmee de Local Run Manager het tumortype identificeert.

Run bewerken en sequencing starten

Raadpleeg voor instructies voor het bewerken van de runinformatie en het starten van een sequencing-run, de *Referentiehandleiding 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

Na het verzamelen van de sequencinggegevens, verwerkt de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) deze om:

- Kwaliteitscontrole uit te voeren.
- Varianten te detecteren.
- De status te bepalen van tumormutatielast (TMB) en microsatellietinstabiliteit (MSI).
- Resultaten te bepalen van begeleidende diagnostiek.
- De klinische significantie en mogelijke klinische significantie te beoordelen van gedetecteerde varianten.
- Resultaten te rapporteren.

In de volgende paragrafen staan de analysemethoden beschreven.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 ≥ 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 de analyse wordt 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 65.

FASTQ-bestanden genereren

Sequencing-gegevens die zijn opgeslagen in BCL-indeling, worden gedemultiplexed via 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). De combinatie van deze indexsequenties wordt gebruikt om de samengevoegde bibliotheken te demultiplexen.

Na demultiplexing worden FASTQ-bestanden gegenereerd. Deze bestanden bevatten de sequencing reads voor elke individuele monsterbibliotheek en de daaraan gerelateerde kwaliteitsscores voor elke basebepaling, met uitsluiting van reads van clusters die niet door het filter zijn gekomen.

DNA-uitlijning en foutencorrectie

DNA-uitlijning en foutencorrectie betreft het uitlijnen van sequencing-aflezingen afkomstig van DNA-monsterbibliotheken met een referentiegenoom en het corrigeren van fouten in de sequencing-aflezingen voorafgaand aan 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). Aflezingen die afkomstig zijn van hetzelfde unieke DNA-molecuul worden tot één representatieve sequentie samengevoegd, waarbij gebruik gemaakt wordt van hun unieke moleculaire identificatie (UMI) die tijdens de bibliotheekvoorbereiding in de bibliotheekfragmenten is opgenomen.

Met de UMI-samengevoegde aflezingen 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 bepalingsparen aan elkaar gehecht (bioinformatisch gecombineerd) tot een enkele consensusbepaling. Alle aflezingen 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 (raadpleeg *Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler* op pagina 74). 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). gVCF-bestanden bevatten referentie- of variantbepalingen voor elke locus waarop de TSO Comprehensive (EU)-assay is gericht.

Kleine varianten filteren

Kandidaat-varianten worden vervolgens gefilterd op terugkerende (assay-specifieke) artefacten en artefacten van monsterverwerking (zoals deaminatie of oxidatie). 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 van het profileren van een reeks normale monsters die overeenkomen met de beoogde gebruikspopulatie (Solid-FFPE) van uiteenlopende kwaliteit met de TSO Comprehensive (EU)-assay. Om monsterspecifieke artefacten aan te pakken, worden de aflezingen die de variantbepaling ondersteunen, gestratificeerd naar foutpercentage. Aflezingen afkomstig van duplex/stitched aflezingen hebben de laagste foutsnelheid en aflezingen afkomstig van simplex (nonduplex/unstitched) aflezingen hebben de hoogste foutpercentages Deze foutenpercentages worden geschat door alle loci

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

met gerapporteerde variantallelfrequenties van minder dan 5% te evalueren. Niet-referentie-aflezingen op deze locaties zijn grotendeels te wijten aan fouten. Echte somatische gebeurtenissen, vanwege hun relatieve zeldzaamheid, beïnvloeden deze schattingen van het foutenpercentage niet significant. 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 referentiebepalingen 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

Een gefaseerde variantbepaler identificeert bepaalde MNV's, indels en deleties in de EGFR- en RET-genen. 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 (in fase met elkaar). Overlappende aflezingen worden in de buurt geclusterd 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. Raadpleeg *Bijlage D MNV's, indels en deleties in EGFR en RET detecteerbaar met de gefaseerde variantbepaler* op pagina 74. MNV's, indels en deleties afkomstig van de gefaseerde variantbepaler hebben voorrang op die welke mogelijk 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,

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

zoals beschreven in de volgende paragrafen.

Statische annotatiedatabases voor TMB-berekening

Nirvana annoteert gefilterde kleine-variantbepalingen met statische (niet bijwerkbare) annotatie-databases voor gebruik door latere TMB-berekening (raadpleeg *Tumor Mutational Burden* op pagina 12). Het gVCF-bestand uit de stap Kleine-variantbepaling wordt gebruikt als invoer (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

Nirvana annoteert gefilterde kleine-variantbepalingen met statische (niet bijwerkbare) annotatie-databases voor gebruik door latere begeleidende diagnostische bepaling (raadpleeg *Begeleidende diagnostische bepaling* op pagina 17). Het gVCF-bestand uit de stap Kleine-variantbepaling wordt gebruikt als invoer (raadpleeg *Kleine-variantbepaling* op pagina 10).

Bijwerkbare RefSeq-database voor tumorprofilering

Nirvana annoteert gefilterde kleine-variantbepalingen met een bijwerkbare RefSeq-database als onderdeel van latere Tumorprofilering van varianten (raadpleeg *Tumorprofilering van varianten* op pagina 18). De bijwerkbare 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 (exclusief 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 TSO Comprehensive (EU) is gericht. Een fold change voor een bepaald gen wordt afgeleid uit de genormaliseerde read depth van het gen in het monster ten opzichte van de genormaliseerde read depth 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 het assay is gericht.

Tumor Mutational Burden

TMB wordt berekend voor DNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van DNA No-Template Controls). Een TMB-score wordt gegenereerd uit het gVCF-bestand dat is gegenereerd door de stap Kleine-variantfilter (raadpleeg *Kleine-variantbepaling* op pagina 10) en de annotaties die zijn gegenereerd tijdens 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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

somatische varianten per megabase (te evalueren regio). Driver-mutaties worden geïdentificeerd en gefilterd op basis van COSMIC-telling. TSO Comprehensive (EU) maakt geen onderscheid tussen varianten van somatische of kiemlijnoorsprong voor kleine-variantbepalingen. Varianten worden gemarkeerd als waarschijnlijke kiemlijn voor het berekenen van de TMB-score, waarbij een combinatie van populatiedatabase en filterstrategieën na de database wordt toegepast. Varianten die frequent worden waargenomen in een populatiedatabase zijn waarschijnlijk van kiemlijnoorsprong. Na databasefiltering, labelt het nabijheidsfilter 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 ≥ 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 (locaties met voldoende dekking). Een monster wordt beschouwd als MSI-High als de MSI-score ≥ 20,00% is en MS-Stable als de MSI-score < 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 verontreinigingsscore 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 verontreinigingsscore, 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. Als zowel de verontreinigingsscore als de herschikkings-p-waarde boven vooraf vastgestelde kwaliteitsdrempelwaarden liggen, wordt het monster als verontreinigd beschouwd. Bij detectie van verontreiniging wordt de DNA Library QC gerapporteerd als FAIL en zijn er geen resultaten voor kleine varianten, genamplificaties, MSI en TMB. Het kan ook zijn dat een begeleidende diagnostiek- of tumorprofileringsresultaat niet beschikbaar is als hiervoor de QC van de DNA-bibliotheek geslaagd dient te zijn.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Op basis van de QC-meetwaarden wordt de validiteit bepaald van de kleine-variantbepaling, genamplificaties, MSI en TMB 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. De bijbehorende QC-categorie in de rapportkop wordt weergegeven als FAIL. Het kan ook 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 50.

Low depth-rapportage voor DNA-monsterbibliotheken

Voor elk patiëntmonster met een DNA-bibliotheek wordt een Low depth-rapport gegenereerd. Het rapport bevat een lijst 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. Als er voldoende sequencing-diepte van het variantallel is, is het nog steeds mogelijk om varianten met een totale sequencing-diepte van < 100 te detecteren.

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 54 voor uitgebreidere informatie.

RNA-uitlijning

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

1. Eerst worden RNA-sequenties in FASTQ-bestanden gedownsampled tot ongeveer 30 miljoen aflezingen per RNA-monsterbibliotheek. Downsampling gebeurt door willekeurige selectie van aflezingen uit de invoer-FASTQ-bestanden volgens een waarschijnlijkheidsverdeling. Vervolgens worden de uiteinden van de RNA-sequenties bijgesneden tot een maximale lengte van 76 basenparen.
2. Voorbewerkte aflezingen worden vervolgens uitgelijnd met het hg19-referentiegenoom en kandidaat-splicingjuncties worden geïdentificeerd. Deze stap genereert BAM-bestanden en BAM-indexbestanden voor uitgelijnde aflezingen, en een door tabs gescheiden tekstbestand voor kandidaat-splicingjuncties.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

3. Tenslotte worden dubbele aflezingen 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).

Bepaling van RNA-fusies

Bepaling van fusies wordt uitgevoerd voor RNA-monsterbibliotheken (met uitzondering van RNA No-Template Controls). Kandidaat-fusies worden geïdentificeerd op basis van afwijkende aflezingsparen (aflezingen die met verschillende chromosomen of in onverwachte richtingen zijn uitgelijnd) in de BAM-bestanden (gegenereerd tijdens RNA Alignment) voor de fusiegenen waarop de TSO Comprehensive (EU) is gericht. Fusie-ondersteunende aflezingen worden samengevoegd tot kandidaat-fusiecontigs. Kandidaat-fusiecontigs worden vervolgens weer uitgelijnd met het referentiegenoom. Deze kandidaat-fusiecontigs worden vervolgens aan de hand van verschillende 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. Dit filter geeft primair aan dat de aflezingen 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 aflezingen zijn lager dan een vooraf gedefinieerde drempelwaarde (drempelwaarde is 5 voor 9-16 miljoen aflezingen; 6 voor 16-26 miljoen aflezingen; 7 voor 26-30 miljoen aflezingen).

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 16).

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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 16).

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). De samengevoegde fusies worden vervolgens geannoteerd met gensymbolen of namen die overeenkomen met een statische database van transcripten (GENCODE Release 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

Nirvana annoteert gedetecteerde RNA-splicingvariantbepalingen met een statische (niet bijwerkbare) RefSeq-database voor gebruik door latere begeleidende diagnostische bepaling (raadpleeg *Begeleidende diagnostische bepaling* op pagina 17). Splicingvarianten worden geannoteerd met wijzigingen op transcriptniveau (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).

Bijwerkbare RefSeq-database voor tumorprofilering

Nirvana annoteert gedetecteerde RNA-splicingvariantbepalingen met een bijwerkbare RefSeq-database als onderdeel van latere tumorprofilering van varianten (raadpleeg *Tumorprofilering van varianten* op pagina 18). Splicingvarianten worden geannoteerd met wijzigingen op transcriptniveau (betrokken exonen in het transcript van een gen) in vergelijking met RefSeq. De bijwerkbare 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-meetwaarden wordt de validiteit van RNA-Solid-FFPE-monsterbibliotheken bepaald. Als een QC-meetwaarde niet binnen het aanvaardbare bereik valt, wordt RNA Library QC gerapporteerd als FAIL en zijn er geen resultaten voor fusies of splicingvarianten beschikbaar. Een

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

begeleidende diagnostiek- of tumorprofileringsresultaat is niet beschikbaar als hiervoor de QC van de RNA-bibliotheek geslaagd dient te zijn.

Resultaten van de RNA library QC zijn te vinden in het `MetricsOutput.tsv`-bestand. Raadpleeg *Meetwaardenuitvoer* op pagina 50.

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 (bijvoorbeeld 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 van invloed is op een coderingssequentie worden vermeld met verwijzing naar een transcript. De eerste letter geeft het wildtype allel aan en de tweede letter geeft het variantallel aan. 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 elke controle die in de run is opgenomen. De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) maakt patiëntmonsters niet automatisch ongeldig op basis van resultaten van controlemonsters.

Raadpleeg *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)* voor richtlijnen over de validiteit van de run en de validiteit van het patiëntmonster op basis van de resultaten voor controles.

Het controle-uitvoerrapport is beschikbaar in het `ControlOutput.tsv`-bestand. Raadpleeg *Controle-uitvoerrapport* op pagina 46.

Begeleidende diagnostische bepaling

Voor elk beoogd gebruik van de geïnstalleerde companion diagnostic (CDx) bepaalt Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) 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 6. 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

Als 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, dan wordt het beoogd 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. De evaluatie 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 (EU)-rapport (raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport* op pagina 22). Positief beoogd gebruik van CDx wordt gerapporteerd in het gedeelte Resultaten begeleidende diagnostiek (niveau 1) van het TSO Comprehensive (EU)-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 van deze bevindingen 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.(Gly595R) is aangegeven als oorzaak van resistentie voor een of meer TRK-remmers bij patiënten met een kwalificerende TRK-fusie (voorschriftinformatie Larotrectinib 211710s000lbl).
- 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).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- 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.(Val600E)-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 (Level 2) (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie [niveau 2]) van het TSO Comprehensive (EU)-rapport (raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport* op pagina 22). Genomische bevindingen worden gerapporteerd in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2) (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie [niveau 2]) 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 ziektenontologie *Een tumortype selecteren* op pagina 6.
- De genomische bevinding is geassocieerd met voordeel of gebrek aan voordeel van een therapie, is diagnostisch relevant of is prognostisch relevant zoals blijkt uit gepubliceerde ESMO-richtlijnen, ASCO-richtlijnen of andere belangrijke Amerikaanse klinische praktijkrichtlijnen. 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 ziektenontologie *Een tumortype selecteren* op pagina 6.

Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie

Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie worden gerapporteerd in het gedeelte Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]) van het TSO Comprehensive (EU)-rapport (raadpleeg *TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport* op pagina 22). Genomische bevindingen worden gerapporteerd in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]) als zij voldoen aan de volgende criteria:

- De genomische bevinding voldoet aan de criteria van Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 2) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 2]) (bijvoorbeeld productinformatie van een door de EMA goedgekeurd geneesmiddel, productinformatie van een door de FDA goedgekeurd geneesmiddel, ESMO-richtlijnen, ASCO-richtlijnen of andere belangrijke Amerikaanse richtlijnen), maar alleen als het tumortype van het

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

monster niet overeenkomt met het tumortype van de kennisbankassociatie. Het tumortype van het monster moet 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 (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]), 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 Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2) (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie [niveau 2]) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie [niveau 3]) door middel van een KB-update. Op dezelfde manier kunnen varianten van niveau 2 naar 3 gaan of omgekeerd wanneer KB-content wordt bijgewerkt. 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 targeted 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 (niveau 1) worden uitgesloten van vermelding als genomische bevindingen met één variant in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2) (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie [niveau 2]) en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]). Genomische bevindingen met meerdere varianten kunnen echter nog steeds worden gemeld in Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2) (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie [niveau 2]) en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]), ook als slechts een van de varianten wordt gemeld in de resultaten van begeleidende diagnostiek (niveau 1).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

COSMIC-annotaties

Varianten gemeld in de Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie) of Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 2 or 3) (Genomische bevindingen met potentiële klinische significantie [niveau 2 of 3]) 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 Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) een analysemap in de geconfigureerde uitvoermap voor het systeem. Raadpleeg de *Referentiehandleiding van het NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)* 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 # (nummer) standaard op 1 staat en deze 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 (bijvoorbeeld `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 (EU)-rapporten in pdf- en json-indeling geproduceerd. De resultaten worden als voorbeeld weergegeven op het tabblad Samples and Results (Monsters en Resultaten) in het deel Results Reports (Resultatenrapporten). Monsters waarvan de analyse niet succesvol is voltooid, worden vermeld met een foutmelding. Selecteer **Export Report** (Rapport exporteren) om een TSO Comprehensive (EU)-rapport in pdf-indeling te downloaden. Raadpleeg de analyse-uitvoermap voor TSO Comprehensive (EU)-rapporten voor alle voltooide monsters.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport

In de volgende tabellen worden de verschillende gedeelten in de TSO Comprehensive (EU)-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 (niveau 1) of die niet voldoen aan de inclusiecriteria in de 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) (niveau 2 of 3) worden niet opgenomen in de rapporten.

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

Raadpleeg het json-schema op de TSO Comprehensive (EU)-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** (Informatie over monster, run en analyse) – Bevat algemene informatie over het patiëntmonster en het rapport.

Tabel 1 Informatie over monster, run en analyse

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Report Date (Rapportdatum)	reportDate	De datum waarop het rapport werd gegenereerd.
N/A (N.v.t.)	reportTime	Het tijdstip waarop het rapport werd gegenereerd.
Sample ID (Monster-id)	sampleInformation / sampleId	Monsteridentificatie. De demografische gegevens van de patiënt zijn niet opgenomen.
Tumor Type (Tumortype)	sampleInformation / tumorType	Tumortype gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A (N.v.t.)	sampleInformation / tumorTypeCode	Tumortypecode gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A (N.v.t.)	sampleInformation / tumorTypePath	Pad tumortype (met betrekking tot de ziektenontologie) gekoppeld aan het patiëntmonster.
N/A (N.v.t.)	sampleInformation / tumorTypeCodePath	Codepad tumortype (met betrekking tot de ziektenontologie) gekoppeld aan het patiëntmonster.
Sex (Geslacht)	sampleInformation / sex	Geslacht patiënt (Male, Female of Unknown).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Analysis Date (Analysedatum)	sampleInformation / analysisDate	Datum waarop de secundaire analyse werd voltooid.
N/A (N.v.t.)	sampleInformation / analysisTime	Tijdstip waarop de secundaire analyse werd voltooid.
Run-ID	sampleInformation / analysisRunId	Sequencing-run-ID.
N/A (N.v.t.)	sampleInformation / analysisRunName	Naam sequencing-run.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **Quality Control** (Kwaliteitscontrole) — Bevat informatie over kwaliteitscontrole. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meer informatie over hoe kwaliteitscontrole wordt geëvalueerd.

Tabel 2 Kwaliteitscontrole

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Run QC (Kwaliteitscontrole run)	qualityControl / status / (array item having label = "Run QC")	Run QC (PASS, FAIL of N/A) geldt voor alle monsters in één sequencing-run. • **PASS** – De run is geldig. • **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 & TMB QC, DNA Copy Number Variant QC en RNA-bibliotheek QC) en er staan geen varianten of biomarkers in het rapport vermeld. Raadpleeg de Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789) voor richtlijnen over de validiteit van de run en de validiteit van het patiëntmonster op basis van de resultaten voor controles.
RNA Library QC (RNA-bibliotheek-QC)	qualityControl / status / (array item having label = "RNA Library QC")	RNA-bibliotheek-QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de RNA-bibliotheek die is gesequencet. • **PASS** – de RNA-bibliotheek is op alle punten geslaagd voor de RNA-specifieke QC-meetwaarden. • **FAIL** – de RNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de RNA-specifieke QC-meetwaarden. • **N/A** – de RNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet of Run QC had de waarde FAIL. Als de waarde FAIL of N/A is, bevat het rapport geen RNA-varianttypes (fusie- of splicingvarianten).
DNA Library QC (DNA-bibliotheek-QC)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA-bibliotheek-QC")	DNA-bibliotheek-QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet. • **PASS** – de DNA-bibliotheek is geslaagd voor de QC-meetwaarde voor verontreiniging. • **FAIL** – de DNA-bibliotheek is niet geslaagd voor de QC-meetwaarde voor verontreiniging. • **N/A** – de DNA-bibliotheek voor het monster is niet gesequencet, of Run QC had de waarde FAIL. Als de waarde FAIL of N/A is, worden geen DNA-varianttypen (kleine varianten, copynumbervarianten) of DNA-biomarkers (TMB, MSI) gerapporteerd.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
DNA MSI QC	qualityControl / status / (array item having label = "DNA MSI QC")	DNA-MSI QC (PASS, FAIL of N/A) is van toepassing op de Solid-FFPE DNA-bibliotheek die is gesequencet. • **PASS** – de DNA-bibliotheek is geslaagd voor de MSI-specifieke QC-meetwaarde en de stroomopwaartse QC-meetwaarde van de DNA-bibliotheek. • **FAIL** – de DNA-bibliotheek is niet geslaagd voor de MSI-specifieke QC-meetwaarde. • **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, wordt de biomarker-MSI niet gerapporteerd en vermeld als Not evaluable (Niet evalueerbaar).
DNA Small Variant and TMB QC (DNA kleine variant en TMB QC)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Small Variant & TMB QC")	DNA kleine variant en TMB QC (PASS, FAIL of N/A) zijn van toepassing op de DNA-bibliotheek die is gesequencet. • **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. • **FAIL** – de DNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de specifieke QC-meetwaarden voor kleine varianten en TMB. • **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 kleine varianten en wordt de biomarker-TMB vermeld als Not evaluable (Niet evalueerbaar).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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-Solid-FFPE-bibliotheek die is gesequencet. • **PASS** – de DNA-bibliotheek is op alle punten geslaagd voor de copy number variant-specifieke QC-meetwaarden en de stroomopwaartse QC-meetwaarde van de DNA-bibliotheek. • **FAIL** – de DNA-bibliotheek is op een of meer punten niet geslaagd voor de copy number variant-specifieke QC-meetwaarden. • **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 (EU) Analysis Module and Knowledge Base Configuration (Analysemodule en kennisbankconfiguratie)** – Bevat informatie over de software- en kennisbankversies die werden gebruikt op het moment dat het rapport werd gegenereerd.

Tabel 3 TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysemodule en KB-configuratie

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

- **Companion Diagnostic Results (Level 1)** (Begeleidende diagnostische resultaten, niveau 1) – 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. Het beoogd

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

gebruik van aanvullende begeleidende diagnostiek wanneer geen geassocieerde variant of biomarker werd gedetecteerd of geëvalueerd, wordt alleen in het json-rapport vermeld. Raadpleeg *Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek* op pagina 33.

Tabel 4 Resultaten begeleidende diagnostiek

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
[Message box] (Berichtenbox)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / noEntryText	**Geen begeleidende diagnostische biomarkers voor het vermelde tumortype van het monster zijn gedetecteerd. Raadpleeg de tabel Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek.** Dit bericht wordt opgenomen wanneer een van de volgende beweringen geldt voor alle beoogde toepassingen van CDx: • 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] (Berichtenbox)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / message	**Een of meer biomarkers of varianttypen hebben de QC niet doorstaan of het juiste nucleïnezuur is niet uitgevoerd.** Dit bericht wordt opgenomen wanneer ten minste één beoogde toepassing van CDx dat van toepassing is op het tumortype van het monster niet kon worden geëvalueerd vanwege een QC-fout of omdat er geen gesequencete DNA- of RNA-bibliotheek is. Gedetecteerde CDx-biomarkers verschijnen in een tabel onder dit bericht. Raadpleeg *Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek* op pagina 33 voor redenen waarom een beoogd gebruik van CDx niet is geëvalueerd.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	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 (Gedetecteerde varianten/biomarkers)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / variants	Een lijst van gedetecteerde varianten of biomarkers die geassocieerd zijn met het beoogde 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 (Therapie)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / therapy	De therapie gekoppeld aan het beoogde gebruik van CDx.
Usage (Gebruik)	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 wanneer het resultaat gedetecteerd is. **Indicated** (Geïndiceerd) —de gekoppelde therapie is geïndiceerd voor gebruik. **See Note** (Zie notitie) —het gebruik van de therapie wordt in een opmerking beschreven.
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. Zie Tabel 11, Tabel 12, Tabel 13 en Tabel 14 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	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** (Gedetecteerd) – 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** (Niet gedetecteerd) – 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** (Tumortype komt niet overeen) – Het beoogde gebruik van CDx is niet van toepassing op het tumortype van het monster. **nucleicAcidNA** (Nucleïnezuur n.v.t.) – Van het monster is geen DNA- of RNA-bibliotheek gesequencet, wat vereist is voor het beoogde gebruik van CDx. **qcFail** (QC mislukt) – Het beoogde gebruik van CDx is niet geëvalueerd wegens een mislukte QC. **didNotCompleteAnalysis** (Analyse niet voltooid) – De analyse is niet met succes voltooid voor het monster. **negative** (negatief) – Tijdelijke aanduiding voor toekomstig gebruik.

- **Other Alterations and Biomarkers Identified** (Andere geïdentificeerde veranderingen en biomarkers) – Dit gedeelte bevat informatie over tumorprofilering voor gedetecteerde varianten, gecategoriseerd in genomische bevindingen met bewijs van klinische significantie (niveau 2) of TMB, MSI, en gedetecteerde varianten gecategoriseerd in genomische bevindingen met potentiële klinische significantie (niveau 3). Raadpleeg *Tumorprofilering van varianten* op pagina 18 voor informatie over hoe een niveau wordt bepaald voor gedetecteerde varianten.
- **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2)** (Genomische bevindingen met aanwijzingen van klinische significantie, niveau 2) – Elke vermelding in dit gedeelte is een genomische bevinding, dat wil zeggen een enkele variant met aanwijzingen voor klinische

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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.

Tabel 5 Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie)

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Detected Variants (Gedetecteerde varianten)	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWith EvidenceOfClinicalSignificance / 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, bijvoorbeeld NRAS p.(Gln61Arg). Voor genamplificaties omvat dit het gensymbool gevolgd door Gain, bijvoorbeeld 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 exonen (indien van toepassing), bijvoorbeeld MET Exon 14 overgeslagen.
Details	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWith EvidenceOfClinicalSignificance / 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 *Kleine variantdetails in rapport* op pagina 36, *Genamplificatiedetails in rapport* op pagina 40, *Fusion Details in Report (Fusiedetails in rapport)* op pagina 41 en *Splice Variant Details in Report (Splicevariantdetails in rapport)* op pagina 42 voor een lijst met variantdetailvelden.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3)** (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]) – TMB en MSI worden beide in dit gedeelte gerapporteerd als er een gesequencete DNA library 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.

Tabel 6 Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie

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 te beoordelen) gerapporteerd als het niet kon worden geëvalueerd wegens een mislukte QC of als een DNA library voor het monster niet is gesequencet. TMB wordt altijd opgenomen in Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]).
MSI	reportFindings / otherFindings / biomarkers / microsatelliteInstability	MSI-status. Mogelijke waarden zijn: **MS-Stable** – Microsatelliet stabiel. **MSI-High** – Hoge microsatellietinstabiliteit. **Not evaluable** (Niet te beoordelen) – 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 (Level 3) (Genomische bevindingen met mogelijke klinische significantie [niveau 3]).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Detected Variants (Gedetecteerde varianten)	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWith PotentialClinicalSignificance / 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, bijvoorbeeld NRAS p.(Gln61Arg). Voor genamplificaties omvat dit het gensymbool gevolgd door Gain, bijvoorbeeld 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 exonen (indien van toepassing), bijvoorbeeld MET Exon 14 overgeslagen.
Details	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWith PotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants	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 *Kleine variantdetails in rapport* op pagina 36, *Genamplificatiedetails in rapport* op pagina 40, *Fusion Details in Report (Fusiedetails in rapport)* op pagina 41 en *Splice Variant Details in Report (Splicevariantdetails in rapport)* op pagina 42 voor een lijst met variantdetailvelden.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

Tabel 7 QC begeleidende diagnostiek

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
[Position list] (Positielijst)	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** (Begeleidende diagnostiek beoogd gebruik) – 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.

Tabel 8 Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Tumor Type (Tumortype)	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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Therapy (Therapie)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / therapy	Conform de verklaring voor het beoogd gebruik.
CDx Intended Use Evaluated (Beoogde gebruik van CDx geëvalueerd)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / intendedUseEvaluated	Geeft aan of het beoogde gebruik van CDx voor het monster is geëvalueerd (Geëvalueerd/Niet geëvalueerd). 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. 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: • Run QC (Kwaliteitscontrole run) • DNA Library QC (DNA-bibliotheek-QC) • DNA Small Variant & TMB QC (DNA kleine variant, TMB QC) 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: • Run QC (Kwaliteitscontrole run) • RNA Library QC (RNA-bibliotheek-QC) 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 6

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Comment (Opmerking)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / comment	Als het veld CDx Intended Use Evaluated (Beoogd gebruik van CDx geëvalueerd) Evaluated is en aanvullende opmerkingen niet nodig zijn, dan verschijnt in dit veld een streepje. Als het veld CDx Intended Use Evaluated (Beoogd gebruik van CDx geëvalueerd) Evaluated is en er moeten aanvullende opmerkingen worden vermeld, dan kan een opmerking zoals de volgende worden weergegeven. Voorbeeld: • 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. Als het veld CDx Intended Use Evaluated (Beoogd gebruik van CDx geëvalueerd) Not Evaluated is, dan wordt een opmerking zoals de volgende weergegeven. Voorbeelden: • 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** (Over de test, informatiedetails, beperkingen) – Bevat algemene informatie over de test en een lijst van beperkingen.

Tabel 9 Over de test, informatiedetails, beperkingen

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **TruSight Oncology Comprehensive (EU) Gene Panel** (Genpaneel) – Bevat informatie over het genpaneel.

Tabel 10 TruSight Oncology Comprehensive (EU) Genpaneel

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport	Beschrijving
Gene Panel (Genpaneel)	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.

- **Details in Report** (Details in rapport) – Bevat informatie over kleine varianten, genamplificaties, fusievarianten en splicevarianten.

Tabel 11 Kleine variantdetails in rapport

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** (Insertie) – Toevoeging van nucleotiden van maximaal 25 bp. **Deletion** (Deletie) – 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).
Consequence (Gevolg)	additionalInfo / (array item having label property = “Consequence”) / value	Variant-gevolg op basis van de sequentie-ontologie.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json -rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Protein Change (Eiwitverandering)	additionalInfo / (array item having label property = “Protein Change”) / value	Wijziging in de eiwitreferentiesequentie in de HGVS-nomenclatuur, indien van toepassing.
Nucleotide Change (Nucleotideverandering)	additionalInfo / (array item having label property = “Nucleotide Change”) / value	Wijziging in de coderende DNA-referentiesequentie (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 (Genomische positie)	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 (Referentie-allel)	additionalInfo / (array item having label property = “Reference Allele”) / value	Referentie-allel.
Alternate Allele (Alternatief allel)	additionalInfo / (array item having label property = “Alternate Allele”) / value	Alternatief allel.
N/A (N.v.t.)	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 (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / vcfChromosome	Chromosoom.
N/A (N.v.t.)	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 (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / vcfRefAllele	Het referentie-allel.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / vcfVariantFrequency	Frequentie variant-allel.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json -rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts	Gedetailleerde annotaties op transcriptniveau voor een transcript (indien van toepassing). Er wordt slechts één voorkeurstranscript opgenomen.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / transcript	Transcript-ID.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / source	Transcriptiebron (bijvoorbeeld RefSeq).
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / bioType	Een Ensembl-biotype-indeling voor het transcript.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / aminoAcids	De wijziging in aminozuren, indien van toepassing (bijvoorbeeld G/D).
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdnaPos	cDNA-positie.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / codons	Wijziging in codonsequentie (bijvoorbeeld gGt/gAt), indien van toepassing.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdsPos	Positie coderende sequentie, indien van toepassing.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / exons	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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json -rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / introns	De intronen waarop de variant betrekking heeft, indien van toepassing.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / geneId	National Center for Biotechnology Information (NCBI) -gen-ID.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgnc	HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)-gensymbool
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / consequence	Array van variant-gevolgen op basis van de sequentie-ontologie.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvsc	Wijziging in de coderende DNA-referentiesequentie (RefSeq-transcript) in de HGVS-nomenclatuur, indien van toepassing.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvsp	Wijziging in de eiwitsequentie in de HGVS-nomenclatuur, indien van toepassing.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json -rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	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- & NR-transcripten worden opgenomen. De transcripten voor een gen worden in de volgende volgorde gesorteerd: • 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 (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinId	Eiwit-ID.
N/A (N.v.t.)	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinPos	Eiwitpositie.

Tabel 12 Genamplificatiedetails in rapport

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).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
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 (N.v.t.)	detailedCopyNumberVariantData / copyNumberType	Waarde is <DUP> voor alle genamplificaties.
N/A (N.v.t.)	detailedCopyNumberVariantData / gene	Gensymbool .
N/A (N.v.t.)	detailedCopyNumberVariantData / chromosome	Chromosoom van het gen.
N/A (N.v.t.)	detailedCopyNumberVariantData / startPosition	Startpositie (hg19) van het gen.
N/A (N.v.t.)	detailedCopyNumberVariantData / endPosition	Eindpositie (hg19) van het gen.

Annotaties (positionele informatie, consequenties, enz.) in Tabel 13 zijn gebaseerd op varianten die links uitgelijnd zijn met het genoom in overeenstemming met de volgende generatie sequencingnormen. De enige uitzondering op deze regel is dat de HGVS-notatie correct is uitgelijnd met de betreffende referentiesequentie volgens de HGVS-norm. Wanneer inserties en deleties plaatsvinden in genomische gebieden met lage complexiteit, kunnen de links uitgelijnde en rechts uitgelijnde representaties verwijzen naar verschillende locaties.

Tabel 13 Fusion Details in Report (Fusiedetails in rapport)

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 (Fusie)**
Breakpoint (Breekpunt) 1	additionalInfo / (array item having label property = “Breakpoint 1”)	Waargenomen fusiebreekpunt 1 in RNA. Chromosoom:positie-indeling (hg19).
Breakpoint (Breekpunt) 2	additionalInfo / (array item having label property = “Breakpoint 2”)	Waargenomen fusiebreekpunt 2 in RNA. Chromosoom:positie-indeling (hg19).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Fusion Supporting Reads (Fusie-ondersteunende aflezingen)	additionalInfo / (array item having label property = “Fusion Supporting Reads”)	Aantal fusie-ondersteunende aflezingen.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / fusionDirectionalityKnown AndIndiciatedByGeneOrder	Is true als gen-/breekpuntvolgorde overeenkomt met de transcriptierichting (5′ naar 3′). Is false als de richting niet kon worden bepaald.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / fusionSupportingReads	Aantal fusie-ondersteunende aflezingen.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner1 / gene	Symbolen of naam (uit GENCODE Release 19) van genen die breekpunt 1 overlappen. Meerdere genen die hetzelfde breekpunt overlappen, worden afgebakend door puntkomma's.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome	Chromosoom van breekpunt 1.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner1 / position	Positie (hg19) van breekpunt 1.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner2 / gene	Symbolen of naam (uit GENCODE Release 19) van genen die breekpunt 2 overlappen. Meerdere genen die hetzelfde breekpunt overlappen, worden afgebakend door puntkomma's.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome	Chromosoom van breekpunt 1.
N/A (N.v.t.)	detailedGeneFusionData / partner1 / position	Positie (hg19) van breekpunt 1.

Tabel 14 Splice Variant Details in Report (Splicevariantdetails in rapport)

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: **Splice Variant (Splicevariant)**

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
Affected Exons (Getroffen exonen)	additionalInfo / (array item having label property = “Affected Exons”)	De exonen waarop de splicingvariant betrekking heeft, indien van toepassing. Zo zou 4-6 bijvoorbeeld aangeven dat de splicingvariant betrekking heeft op de exonen 4, 5 en 6.
Affected Introns (Getroffen intronen)	additionalInfo / (array item having label property = “Affected Introns”)	De intronen waarop de splicingvariant betrekking heeft, indien van toepassing. Zo zou 3 bijvoorbeeld aangeven dat de splicingvariant betrekking heeft op intron 3.
Transcript	additionalInfo / (array item having label property = “Transcript”)	Transcript ID (RefSeq).
Breakpoint Start (Start breekpunt)	additionalInfo / (array item having label property = “Breakpoint Start”)	Waargenomen start breekpunt van splicingvariant in RNA. Chromosoom:positie-indeling (hg19).
Breakpoint End (Einde breekpunt)	additionalInfo / (array item having label property = “Breakpoint End”)	Waargenomen einde breekpunt van splicingvariant in RNA. Chromosoom:positie-indeling (hg19).
Splice Supporting Reads (Splicing-ondersteunende aflezingen)	additionalInfo / (array item having label property = “Splice Supporting Reads”)	Aantal splicing-ondersteunende aflezingen.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / breakPointStartChromosome	Chromosoom van start breekpunt.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / breakPointStartPosition	Positie (hg19) van start breekpunt.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / breakPointEndChromosome	Chromosoom van einde breekpunt.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / breakPointEndPosition	Positie (hg19) van einde breekpunt.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / spliceSupportingReads	Aantal splicing-ondersteunende aflezingen.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / annotation / source	Transcriptiebron (bijvoorbeeld RefSeq).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld in pdf-rapport	Veld in json-rapport (relatief pad in variant-json-object)	Beschrijving
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / annotation / gene	Gensymbool .
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedExons	De exonen waarop de splicingvariant betrekking heeft, en het totale aantal exonen, indien van toepassing. Zo zou 4-6/7 bijvoorbeeld betekenen dat de variant betrekking heeft op de exonen 4, 5 en 6 en dat dit transcript in totaal 7 exonen bevat.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedIntrons	De intronen waarop de splicingvariant betrekking heeft, en het totale aantal intronen, indien van toepassing. Zo zou 3/6 betekenen dat de variant betrekking heeft op intron 3 en dat dit transcript in totaal 6 intronen bevat.
N/A (N.v.t.)	detailedSpliceVariantData / annotation / transcript	Transcript-ID .

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Samplesheet

Bestandsnaam: `SampleSheet.csv`

Voor elke analyse maakt de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) 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 zorgt downstream voor nadelige gevolgen, waaronder onjuiste resultaten of mislukte analyses.

Tabel 15 Gegevens monsterblad

Kolomnaam	Beschrijving
Sample_ID	Monster-ID met `-DNA` toegevoegd voor DNA-bibliotheken of `-RNA` toegevoegd voor RNA-bibliotheken.
I7_Index_ID	Naam i7-index. Raadpleeg *Illumina-adaptersequenties (documentnr. 1000000002694)* 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 *Illumina-adaptersequenties (documentnr. 1000000002694)* 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 (Monster_type)	DNA of RNA.
Pair_ID (Paar_ID)	Monster-ID (dezelfde ID wordt gebruikt voor een DNA-bibliotheek en RNA-bibliotheek van hetzelfde monster).
Sample_Description (Monster_beschrijving)	Beschrijving van monster.
Tumor_Type (Tumortype)	Tumor type voor patiëntmonsters. Controletype voor controles.
Sex (Geslacht)	Geslacht (Male, Female of Unknown).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Controle-uitvoerrapport

Bestandsnaam: `ControlOutput.tsv`

Het controle-uitvoerrapport is een door tabs gescheiden bestand met kwaliteitscontrole-informatie van alle controles die in de run zijn opgenomen. De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) maakt patiëntmonsters niet automatisch ongeldig op basis van resultaten van controlemonsters.

Raadpleeg *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)* voor richtlijnen over de validiteit van de run en de validiteit van het patiëntmonster op basis van de resultaten voor controles.

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

- **Control Types** (Controletypen)—Bevat informatie over elke controle die in de run is opgenomen.

Tabel 16 Control Types (Controletypen)

Veld	Beschrijving
Control Type (Controletype)	Het controletype van de controle. Mogelijke waarden zijn: • DNA External Control (DNA-externe controle) • DNA No-Template Control (DNA-amplificatiereagenscontrole) • RNA External Control (RNA-externe controle) • RNA No-Template Control (RNA-amplificatiereagenscontrole)
Sample_ID	Sample ID of the control (Monster-ID van de controle). De waarde is (Not Run) als dit controletype niet in de run was opgenomen.
AnalysisComplete (AnalyseVoltooid)	Geeft aan of de analyse voor deze controle is voltooid. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, Not Applicable.
Overall Result (Totaalresultaat)	Het QC-resultaat voor de controle. Mogelijke waarden zijn PASS, FAIL, N/A.
Sensitivity Value (Sensitiviteitswaarde)	De berekende sensitiviteitswaarde voor de controle. Geeft de verhouding weer tussen het aantal gedetecteerde controlevarianten en het totale aantal verwachte controlevarianten in de controle. Alleen van toepassing op de volgende controletypes: • DNA External Control (DNA-externe controle) • RNA External Control (RNA-externe controle)
Sensitivity Threshold (Sensitiviteitsdrempel)	De vereiste minimale sensitiviteitswaarde waarbij de controle het QC-resultaat PASS (GESLAAGD) krijgt. Alleen van toepassing op de volgende controletypes: • DNA External Control (DNA-externe controle) • RNA External Control (RNA-externe controle)

- **Analysis Details** (Analysedetails) — Bevat informatie over de analyse.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Tabel 17 Analysis Details (Analysedetails)

Veld	Beschrijving
Report Date (Rapportdatum)	De datum waarop het controlerapport werd gegenereerd.
Report Time (Tijd rapport)	Het tijdstip waarop het controlerapport werd gegenereerd.
Module Version (Moduleversie)	De versie van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
Pipeline Version (Pijplijnversie)	De versie van de analysepijplijn/-workflow.
Claims Package Version (Versie van claimspakket)	De versie van het claimspakket dat op de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) is geïnstalleerd.

- **Sequencing Run Details** (Details sequencing-run) – Bevat informatie over de sequencing-run.

Tabel 18 Sequencing Run Details (Details sequencing-run)

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

- **Analysis Status** (Analysestatus) – Bevat informatie over de vraag of de analyse voor elke controle is voltooid, en of er monsters zijn mislukt door een softwarefout.

Tabel 19 Analysestatus

Veld	Beschrijving
Sample_ID	Monster-ID van de controle. De waarde is (Not Run) voor controletypes die niet in de run zijn opgenomen.
COMPLETED_ALL_STEPS	Geeft aan of de controle alle stappen van de analyse heeft doorlopen. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, N/A. Als de waarde FALSE is, neem dan contact op met de technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld	Beschrijving
FAILED_STEPS	Een lijst van mislukte analysestappen als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de 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 technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.

- **Small Variants Truth Table Results** (Informatietabel resultaten kleine varianten) – Bevat informatie over de controle-DNA-kleine varianten in de DNA-externe controle die al dan niet werden gedetecteerd (één rij per controlevariant). De waarde N/A wordt vermeld als de DNA-externe controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Tabel 20 Small Variants Truth Table Results (Informatietabel resultaten kleine varianten)

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

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

Tabel 21 Splice Variants Truth Table Results (Informatietabel resultaten splicingvarianten)

Veld	Beschrijving
Detected (Gedetecteerd)	Geeft aan of de controle-RNA-splicingvariant werd gedetecteerd in de controle. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, N/A.
HGNC Gene Name (HGNC-gennaam)	HGNC-gensymbool gekoppeld aan de controle-RNA-splicingvariant.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Veld	Beschrijving
Breakpoint (Breekpunt) 1	Chromosoom en positie (hg19) van het eerste breekpunt van de controle-RNA-splicingvariant.
Breakpoint (Breekpunt) 2	Chromosoom en positie (hg19) van het tweede breekpunt van de controle-RNA-splicingvariant.

- **Fusions Truth Table Results** (Informatietabel resultaten fusies) – Bevat informatie over de controle-RNA-fusievarianten in de RNA-externe controle die al dan niet werden gedetecteerd (één rij per controlevariant). De waarde N/A wordt vermeld als de RNA-externe controle niet in de sequencing-run was opgenomen.

Tabel 22 Fusions Truth Table Results (Informatietabel resultaten fusies)

Veld	Beschrijving
Detected (Gedetecteerd)	Geeft aan of de controle-RNA-fusievariant werd gedetecteerd in de controle. Mogelijke waarden zijn TRUE, FALSE, N/A.
HGNC Gene Name (HGNC-gennaam) 1	HGNC-gensymbool gekoppeld aan het eerste breekpunt van de controle-RNA-fusievariant.
HGNC Gene Name (HGNC-gennaam) 2	HGNC-gensymbool gekoppeld aan het tweede breekpunt van de controle-RNA-fusievariant.

- **DNA NTC Library QC Metrics** (DNA-NTC bibliotheek QC-meetwaarden) – 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 waarden N/A worden vermeld als de DNA No-Template Control niet in de sequencing-run was opgenomen.

Tabel 23 DNA NTC Library QC Metrics (DNA-NTC bibliotheek QC-meetwaarden)

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

- **RNA NTC Library QC Metrics** (RNA NTC bibliotheek QC-meetwaarden) – Bevat informatie over de kwaliteitscontrolemeetwaarde die is geëvalueerd voor de RNA 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 waarden N/A worden vermeld als de RNA No-Template Control niet in de sequencing-run was opgenomen.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Tabel 24 RNA NTC Library QC Metrics (RNA-NTC bibliotheek QC-meetwaarden)

Meetwaarde	Beschrijving	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.

Tabel 25 Koptekst uitvoerbestand statistieken

Veld	Beschrijving
Output Date (Datum output)	Datum waarop dit bestand is aangemaakt.
Output Time (Tijd output)	Tijdstip waarop dit bestand is aangemaakt.
Workflow Version (Workflowversie)	De versie van de analysepijplijn/-workflow.
Module Version (Moduleversie)	De versie van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
Run-ID	De ID van de sequencing-run.
Run Name (Runnaam)	De naam van de sequencing-run.

- **Run QC Metrics** (Run QC-meetwaarden) — Bevat informatie over kwaliteitscontrole voor de sequencing-run. Dit gedeelte komt overeen met de status van de QC Run in het TSO Comprehensive (EU)-rapport en bevat één rij per QC-meetwaarde die bijdraagt aan de status van de Run QC. Run QC is pas geslaagd als alle QC-meetwaarden in dit gedeelte geslaagd zijn. Raadpleeg *Run Quality Control* op pagina 9 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Tabel 26 Run QC-meetwaarden

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

- **Analysis Status** (Analysestatus) – 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).

Tabel 27 Analysestatus

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 (Mislukte stappen)	Een lijst van mislukte analysestappen als gevolg van een softwarefout. Neem contact op met de 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 technische ondersteuning van Illumina als hier een stap wordt vermeld.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Tabel 28 QC-meetwaardesecties voor patiëntmonsters

Gedeelte	Beschrijving	Overeenkomstige QC-categorie in TSO Comprehensive (EU)-rapport
DNA Library QC Metrics (QC-meetwaarden DNA-bibliotheek)	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor DNA-monsterbibliotheken. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA Library QC (DNA-bibliotheek-QC)
DNA Library QC Metrics for Small Variant Calling and TMB (DNA-bibliotheek-QC voor kleine-variantbepaling en TMB)	QC-meetwaarden die worden gebruikt als een validiteitscriteria voor bepaling kleine varianten in een DNA-Solid-FFPE-monsterbibliotheek. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA Small Variant & TMB QC (DNA kleine variant en TMB QC)
DNA Library QC Metrics for MSI (DNA-bibliotheek-QC-meetwaarden voor MSI)	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor MSI in een DNA-Solid-FFPE monsterbibliotheek. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA MSI QC
DNA Library QC Metrics for CNV (DNA-bibliotheek-QC-meetwaarden voor CNV)	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor genamplificaties in een DNA-Solid-FFPE-monsterbibliotheek. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	DNA Copy Number Variant QC (DNA-kopieaantal variant QC)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Gedeelte	Beschrijving	Overeenkomstige QC-categorie in TSO Comprehensive (EU)-rapport
DNA Expanded Metrics (DNA uitgebreide meetwaarden)	DNA uitgebreide meetwaarden zijn louter informatief en geven geen rechtstreeks beeld van de kwaliteit van de DNA-bibliotheken. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *DNA uitgebreide meetwaarden* op pagina 70 voor meetwaardebeschrijvingen.	N/A (N.v.t.)
RNA Library QC Metrics (RNA-bibliotheek-QC-meetwaarden)	QC-meetwaarden die worden gebruikt als validiteitscriteria voor RNA-monsterbibliotheken. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheken* op pagina 16 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	RNA Library QC (RNA-bibliotheek-QC)
RNA Expanded Metrics (RNA uitgebreide meetwaarden)	RNA uitgebreide meetwaarden zijn louter informatief en geven geen rechtstreeks beeld van de kwaliteit van de RNA-bibliotheken. Raadpleeg *Kwaliteitscontrole voor RNA-monsterbibliotheken* op pagina 16 voor informatie over de analyse. Raadpleeg *RNA uitgebreide meetwaarden* op pagina 71 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.	N/A (N.v.t.)

Elk gedeelte bevat de volgende kolommen:

- Metric (UOM) – Naam QC-meetwaarde 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-meetwaarde.
- 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **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 bestand 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.

Tabel 29 Header Information (Kopinformatie)

Veld	Beschrijving
Sample ID (Monster-id)	Monster-ID van het patiëntmonster.
Report Date (Rapportdatum)	De datum waarop het Low depth-rapport werd gegenereerd.
Run-ID	De ID van de sequencing-run.
Run Date (Rundatum)	De datum van de sequencing-run.
Knowledge base version (Kennisbankversie)	De geïnstalleerde versie van de KB toen het Low depth-rapport werd gegenereerd.
Knowledge base published date (Publicatiedatum kennisbank)	De datum gekoppeld aan de geïnstalleerde KB toen het Low depth-rapport werd gegenereerd.
Local Run Manager Module version (Local Run Manager-moduleversie)	De versie van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).

- **Genomic Range List** (Lijst genomische bereiken) – Bevat een lijst van genomische positiebereiken met lage diepte. Aaneengesloten genomische posities met lage diepte die dezelfde genen overlappen, worden gecombineerd tot één rij.

Tabel 30 Lijst genomische bereiken

Kolom	Beschrijving
Chrom	Chromosoom.
Start	Startpositie (hg19).
End	Eindpositie (hg19).
Gen	Eén of meer gensymbolen die het genomische bereik overlappen op basis van de RefSeq-database in de KB.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 (EU) rapport (pdf-indeling) per patiëntmonster
    - `{SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.json` –TSO Comprehensive (EU) 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 analysepijplijn/-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 analysepijplijn/-workflow. De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) voegt tijdens de verwerking RNA of DNA toe aan de Sample ID (Monster-ID)-mapnamen.

Analyseresultaten weergeven

1. Selecteer de runnaam in het Local Run Manager-dashboard.
2. Bekijk op het tabblad Run Overview (Runoverzicht) de meetwaarden van de sequencing-run.
3. Als u de locatie van de analysegegevens voor toekomstige uitvoeringen van de geselecteerde run wilt wijzigen, selecteert u het pictogram **Edit** (Bewerken) en wijzigt u vervolgens het bestandspad van de uitvoerrunmap.
   Het bestandspad dat naar de uitvoerrunmap leidt, kan worden bewerkt. De naam van de uitvoerrunmap kan niet worden gewijzigd.
4. **[Optioneel]** Selecteer het pictogram **Copy to Clipboard** (Naar klembord kopiëren) om het bestandspad naar de outputrunmap te kopiëren.
5. Selecteer het tabblad Sequencing Information (Sequencing-informatie) om de runparameters en de informatie over de verbruiksartikelen te bekijken.
6. Selecteer het tabblad Samples & Results (Monsters en resultaten) om het analyserapport te bekijken.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- Als de analyse opnieuw in de wachtrij is geplaatst, selecteert u de juiste analyse in de vervolgkeuzelijst Select Analysis (Analyse selecteren).

7. **[Optioneel]** Selecteer het pictogram **Copy to Clipboard** (Naar klembord kopiëren) om het bestandspad naar de analysemap te kopiëren.

Monsters en resultaten

Het scherm Samples & Results (Monsters en resultaten) 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).

Meetwaarden op runniveau

In het gedeelte Run Level Metrics (Meetwaarden op runniveau) van het scherm Samples & Results (Monsters en resultaten) wordt voor elke Run QC-meetwaarde een Run QC-meetwaardestatus van PASS of FAIL weergegeven. Run QC-meetwaardestatussen worden opgehaald uit het `MetricsOutput.tsv`-bestand (raadpleeg *Meetwaardenuitvoer* op pagina 50). Raadpleeg *Meetwaarden kwaliteitscontrole* op pagina 65 voor meetwaardebeschrijvingen en drempelwaarden.

Controles

De controles worden aangegeven in het scherm Run Setup (Run instelling) van de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU). Resultaten voor controles worden weergegeven in het gedeelte Controls van het scherm Samples & Results (Monsters en resultaten). In het gedeelte Controls worden de volgende kolommen weergegeven voor elk monster dat als controle is toegewezen:

- **Sample ID (Monster-id)**
- **Type** (Controletype) - Mogelijke waarden zijn DNA External Control, DNA No-Template Control, RNA External Control en RNA No-Template Control. De geïnstalleerde kennisbank heeft geen invloed op de beschikbare controletypen.
- **Analysis Complete?** (Analyse voltooid) – Mogelijke waarden zijn TRUE en FALSE. Voor controles die in de kolom Analysis Complete? (Analyse voltooid) als TRUE zijn gemarkeerd, is de controle-analyse voltooid. Als een controle als FALSE is gemarkeerd, is er een softwarefout opgetreden. Neem contact op met de afdeling technische ondersteuning van Illumina voor meer informatie.
- **Outcome** (Uitkomst) – Mogelijke waarden zijn PASS en FAIL. DNA- en RNA-controles worden onafhankelijk geëvalueerd. Raadpleeg de volgende tabel voor de interpretatie van de uitkomstwaarden:

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

Meetwaarden op monsterniveau

In het gedeelte Sample Level Metrics (Meetwaarden op monsterniveau) van het scherm Samples & Results (Monsters en resultaten) 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 50). In het gedeelte Sample Level Metrics (Monsterniveau meetwaarden) worden voor elk patiëntmonster de volgende kolommen weergegeven:

- **Sample** (Monster) – De monster-ID.
- **Analysis Complete?** (Analyse voltooid) – Mogelijke waarden zijn TRUE en FALSE. Van monsters die in de kolom Analysis Complete? (Analyse voltooid) 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

- **DNA Library QC** (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 (EU)-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-bibliotheek niet is gesequencet of Run QC de waarde FAIL heeft.
- **DNA Variants and Biomarkers (DNA-varianten en biomarkers)**
  - **Small Variants and TMB** (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-Solid-FFPE-bibliotheek geslaagd of mislukt is. Komt overeen met DNA Small Variant & TMB QC (DNA kleine variant en TMB QC) in het TSO Comprehensive (EU)-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 (EU)-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-Solid-FFPE-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-Solid-FFPE-bibliotheek geslaagd of mislukt is. Komt overeen met DNA Copy Number Variant QC (DNA kopie nummer variant QC) in het TSO Comprehensive (EU)-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een DNA-Solid-FFPE-bibliotheek niet is gesequencet, Run QC de waarde FAIL heeft of DNA-bibliotheek-QC de waarde FAIL heeft.
- **RNA Library QC** (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-Solid-FFPE-bibliotheek die is gesequencet. Komt overeen met RNA-bibliotheek-QC in het TSO Comprehensive (EU)-rapport. Er wordt een streepje (–) weergegeven als een RNA-bibliotheek niet is gesequencet of Run QC de waarde FAIL heeft.

Rapport opnieuw genereren

Met Report Regeneration (Rapport opnieuw genereren) kunt u een of meer rapporten opnieuw genereren zonder herhaling van alle secundaire analysestappen.

Rapport opnieuw genereren is veel sneller dan een analyse helemaal opnieuw uitvoeren, maar heeft andere kenmerken:

- **Scope** (Bereik) – Rapport opnieuw genereren stelt het TSO Comprehensive (EU) 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. Controlemonsters kunnen niet worden geselecteerd voor het genereren van een rapport. Bij het opnieuw genereren van een rapport moet elk monster

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 in de wachtrij plaatsen.

- **Analysis run failure** (Analyserun mislukt) – Om een rapport opnieuw te kunnen genereren is een succesvolle analyserun als invoer vereist, terwijl de optie Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen kan worden gebruikt als de analyse is mislukt.
- **Editable fields** (Bewerkbare velden) – 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.
- **Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU)-versie** – Rapport opnieuw regenereren vereist een succesvolle analyse van TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module v2.3 of hoger. Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen kan worden gestart met een analyse met een eerdere versie van Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
- **TSO Comprehensive (EU)-KB-versie** – Rapport opnieuw genereren vereist een succesvolle analyse met behulp van een KB met een overeenkomende versie van de RefSeq-database.
- **Run Input Settings** (Instellingen voor runinvoer) – De runinvoer voor Rapport opnieuw genereren wordt automatisch ingesteld op de waarden van de meest recente succesvolle secundaire analyserun. De runinvoer voor Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen wordt automatisch ingesteld op de waarden van de meest recente analysepoging (inclusief mislukte analyseruns).

Deze functie is alleen beschikbaar voor Local Run Manager-beheerders of niet-beherende gebruikers aan wie rechten voor het opnieuw uitvoeren van een analyse zijn toegewezen. Voor meer informatie over Local Run Manager Gebruikers beheren, raadpleeg *Referentiehandleiding 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 (Analyse voltooid). Selecteer het verticaal ellips-pictogram en selecteer **Requeue** (Opnieuw in de wachtrij plaatsen).
   Het opnieuw koppelen van runs die zijn verwijderd uit de lokale tijdelijke map is vereist om de analyse opnieuw uit te voeren. Voor meer informatie over Local Run Manager-gebruikers beheren, raadpleeg *Referentiehandleiding van het NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)*.
2. Selecteer **Edit Setup** (Instellingen bewerken) in het pop-upvenster Requeue Analysis (Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen).
3. Kies met behulp van het vervolgkeuzemenu bovenin het scherm Requeue Analysis (Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen) voor rapport opnieuw genereren of analyse volledig opnieuw uitvoeren.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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 controles 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** (Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen).

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 (Monsters en runs) in TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module. Rapporten die als opnieuw gegenereerd rapport zijn gemaakt, worden gemarkeerd als Report Regeneration (Rapport opnieuw genereren) in het veld Analysis Type (Analysetype) bovenin het scherm Samples and Runs (Monsters en runs).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Problemen oplossen

De volgende tabel bevat een lijst met softwareproblemen die u kunt tegenkomen bij het gebruik van TSO Comprehensive (EU) assaysoftware. Het omvat de mogelijke oorzaak van het probleem en de aanbevolen actie die moet worden ondernomen.

Waargenomen probleem of mislukte stap	Mogelijke oorzaak	Aanbevolen handeling
Foutmelding tijdens het stadium Analyse kopiëren: `Local output file path exceeds the 260-character limit` (Het lokale pad van de uitvoermap overschrijdt de limiet van 260 tekens).	Het voor het instrument geconfigureerde pad van de uitvoermap is langer dan 40 tekens.	Wijzig het pad van de uitvoermap in maximaal 40 tekens. Plaats analyse opnieuw in de wachtrij.
Time-outprobleem voorkomt dat de analyse start.	Er zijn meerdere browservensters van Chromium geopend om toegang te krijgen tot de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).	Sluit de standalone browsersessie. Gebruik de NOS-interface om toegang te krijgen tot de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
Uitzonderingsbericht voor onbevoegde toegang	Er zijn meerdere browservensters van Chromium geopend om toegang te krijgen tot de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).	Sluit de standalone browsersessie. Gebruik de NOS-interface om toegang te krijgen tot de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU).
Foutmelding: `Analysis Unsuccessful (Analyse mislukt)`	Het voor het instrument geconfigureerde pad van de uitvoermap is langer dan 40 tekens.	Wijzig het pad van de uitvoermap in maximaal 40 tekens. Plaats analyse opnieuw in de wachtrij.
Foutmelding: `Analysis Crashed (Analyse gecrasht)`	Time-outs van verbinding	Plaats analyse opnieuw in de wachtrij.

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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Waargenomen probleem of mislukte stap	Mogelijke oorzaak	Aanbevolen handeling
FastqValidation of FastqDownsample	Onjuiste of niet-bestaande index, wat resulteert in geen aflezingen voor het monster.	Als u vermoedt dat er sprake is van een onjuiste index, herhaalt u de analyse met de juiste index-ID geselecteerd. Anders herhaalt u de TSO Comprehensive (EU) workflow met een nieuwe monsterextractie van nucleïnezuur in overeenstemming met de *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)*.
FusionCalling	Mogelijke oorzaken zijn: • Monster van slechte kwaliteit (onvoldoende intact RNA) • Onvoldoende RNA-invoer • Gebruiksfout tijdens de TSO Comprehensive (EU) workflow • Onjuiste index toegewezen aan het monster	Herhaal de TSO Comprehensive (EU) workflow in overeenstemming met de *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)*.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens

Het hierna volgende stroomschema beschrijft de metrische QC-gegevens die worden vermeld in het TSO Comprehensive (EU)-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:

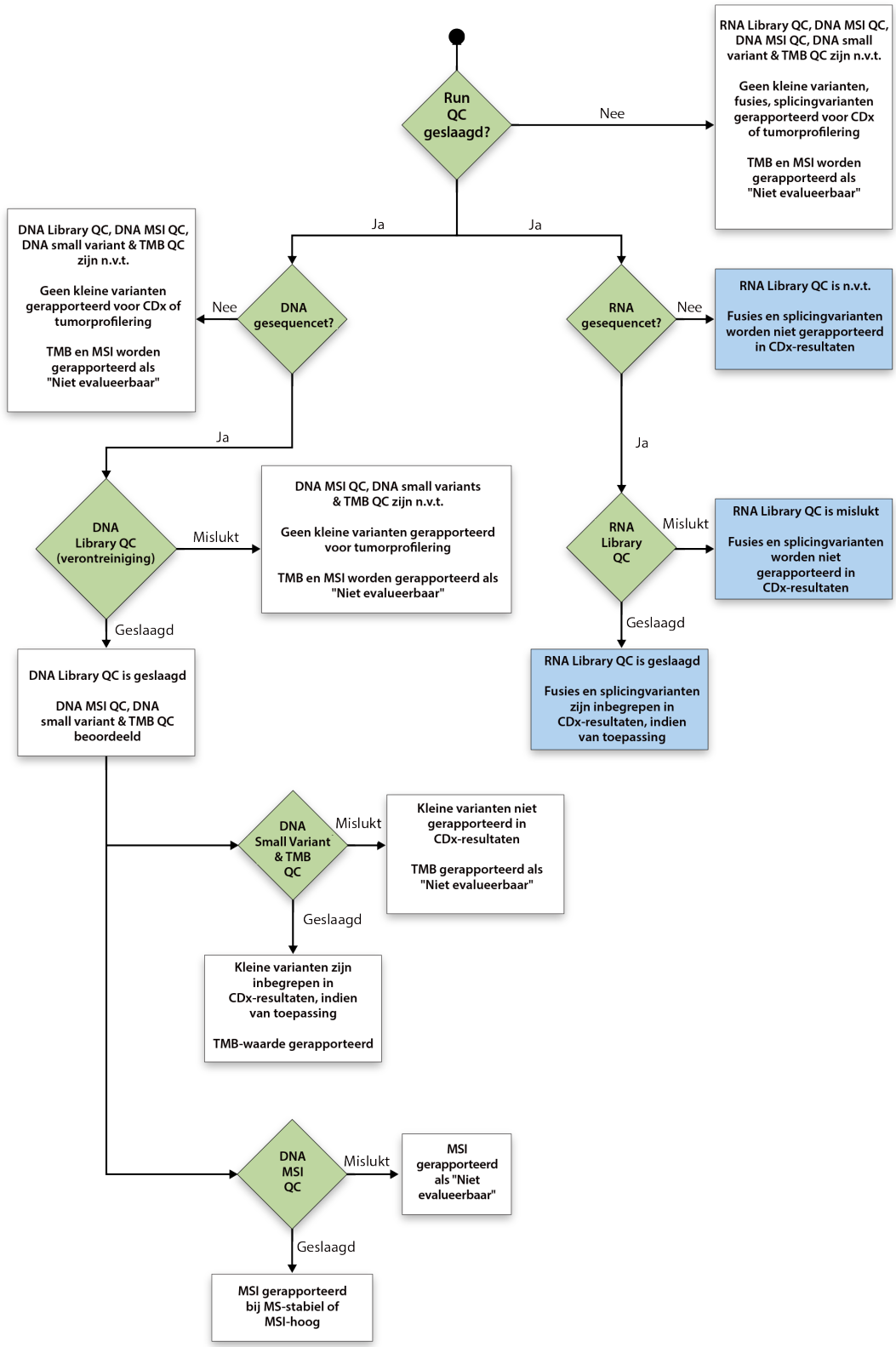
- *Analysemethoden* op pagina 8
- *TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport* op pagina 22
- *Run QC-meetwaarden* op pagina 51
- *Kwaliteitscontrole voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 13
- *Meetwaarden op monsterniveau* op pagina 57
- *Bijlage B QC-meetwaarden* op pagina 65

Het stroomschema verwijst niet naar de controles. Het resultaat van de controles heeft geen invloed op de metrische QC-gegevens in het TSO Comprehensive (EU) pdf- of json-rapport. Als controles niet worden uitgevoerd, worden de monsterresultaten ongeldig, los van de QC-resultaten, zoals beschreven in *TruSight Oncology Comprehensive (EU) Rapport* op pagina 22. Het gebruik van controles wordt beschreven in *Controles* op pagina 6. Raadpleeg het *Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789)* voor aanvullende informatie over controles.

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 *QC begeleidende diagnostiek* op pagina 33. QC-resultaten op positieniveau voor het gedeelte Tumor Profiling (Tumorprofilering) zijn te vinden in het Low depth-rapport (raadpleeg *Low depth-rapportage voor DNA-monsterbibliotheken* op pagina 14).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Afbeelding 2 Metrische QC-gegevens stroomschema.



VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Bijlage B QC-meetwaarden

Meetwaarden kwaliteitscontrole

Tabel 31 TSO Comprehensive-rapportresultaat van metrische QC-gegevens

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Beschrijving	Impact van specificatiefalen*
Sequencing-run	PCT_PF_READS (%)	≥ 80,0	Percentage bepalingen 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 Bepaling 1.	
	PCT_Q30_R2 (%)	≥ 80,0	Gemiddeld percentage basebepalingen met kwaliteitsscore Q30 of hoger voor Bepaling 2.	

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Beschrijving	Impact van specificatiefalen*
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 de VAF-verdeling van SNP's. De P-waarde voor besmetting gebruikt bij de beoordeling van sterk herschikte genomen, alleen van toepassing wanneer de besmettingscore boven de bovenste specificatiegrens ligt.	Geen DNA-resultaten gemeld.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Beschrijving	Impact van specificatiefalen*
	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 70	De mediane fragmentlengte in het monster.	Geen TMB- of kleine DNA-variantresultaten gemeld.
	MEDIAN_EXON_COVERAGE (telling)	≥ 150	Mediane exonfragmentdekking van alle exonbasen.	
	PCT_EXON_50X (%)	≥ 90,0	Percentage exonbasen met fragmentdekking van 50X.	
	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)	≤ 0,210	De mediaan van de absolute deviaties van de mediaan van de genormaliseerde telling van elk CNV-doelgebied.	Geen genamplificatieresultaten gemeld.
	MEDIAN_BIN_COUNT_CNV_DOEL (telling)	≥ 1,0	De mediane ruwe bin-telling per CNV-doel.	

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Beschrijving	Impact van specificatiefalen*
RNA-bibliotheken	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 80	De mediane fragmentlengte in het monster.	Geen fusie- of splicingvariantresultaten gemeld.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Outputtype	Metrisch gegeven	Specificatie	Beschrijving	Impact van specificatiefalen*
	MEDIAN_CV_GENE_500X (coëfficiënt)	≤ 0,93	MEDIAN_CV_GENE_500X is een maat voor de uniformiteit van de dekking. Voor elk gen met ten minste 500x dekking wordt de variatiecoëfficiënt van de dekking 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 bibliotheekpreparatie, zoals een lage hoeveelheid ingevoerd monster en/of problemen met het afschakelen van de probe. Deze meetwaarde wordt berekend uit alle aflezingen (inclusief aflezingen gemarkeerd als duplicaten).	
	TOTAL_ON_TARGET_READS (telling)	≥ 9.000.000	Het totale aantal bepalingen die zijn toegewezen aan de doelgebieden. Deze meetwaarde wordt berekend uit alle aflezingen (inclusief aflezingen gemarkeerd als duplicaten).	

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

DNA uitgebreide meetwaarden

DNA uitgebreide meetwaarden 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.

Metrisch gegeven	Beschrijving	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 aflezingen 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 doelbasen met een dekking groter dan 250x.	%

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

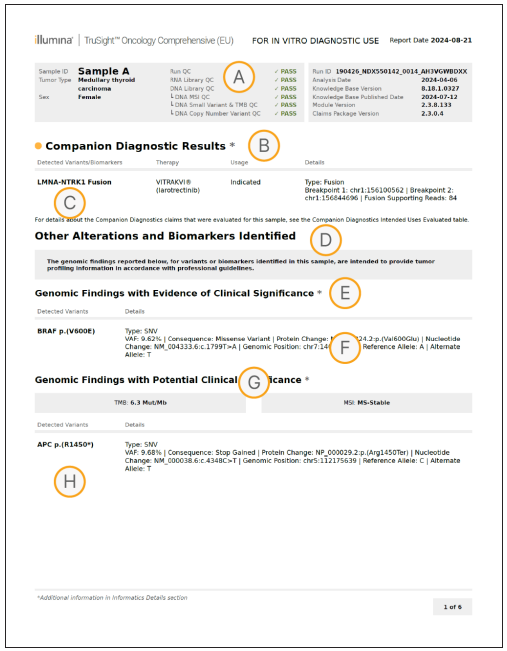
RNA uitgebreide meetwaarden

RNA uitgebreide meetwaarden 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.

Metrisch gegeven	Beschrijving	Eenheden
PCT_CHIMERIC_READS	Percentage bepalingen dat uitgelijnd is als twee segmenten die toegewezen zijn aan niet-opeenvolgende 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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Bijlage C TSO Comprehensive (EU)-rapportreferentie



A. Raadpleeg *Bijlage A Stroomschema metrische QC-gegevens* op pagina 63 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 17. 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.

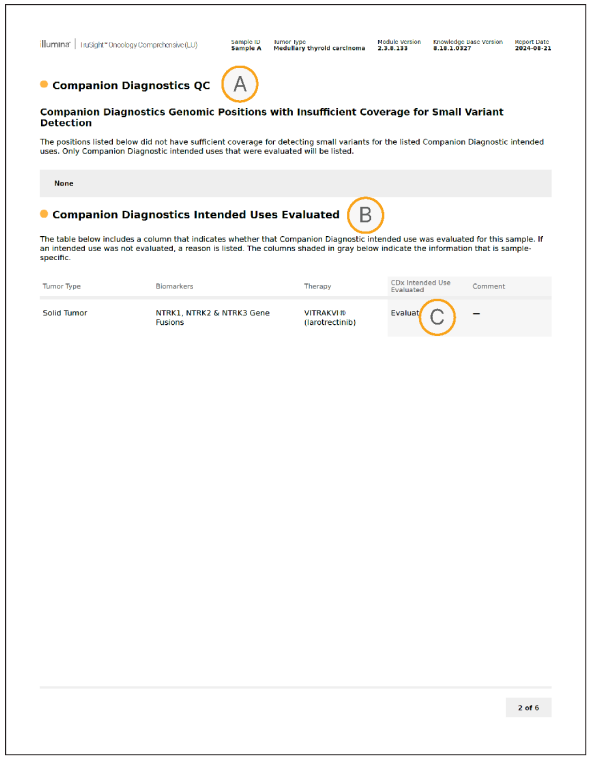
D. Het gedeelte Other Alterations and Biomarkers Identified (Andere veranderingen en geïdentificeerde biomarkers) bevat tumorprofileringsinformatie. Associaties kunnen het gevolg zijn van therapeutisch, diagnostisch of prognostisch bewijs. Indien van toepassing, worden in dit gedeelte ook resistentiemutaties 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 19 en de tabel *Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Genomische bevindingen met aanwijzingen voor klinische significantie)* op pagina 30.

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 19 en Tabel 6.

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 *Tumorprofilering van varianten* op pagina 18.



Illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU)

Sample ID	Tumor type	Module version	Knowledge base version	Report Date
Sample A	Medullary thyroid carcinoma	2.3.0.133	8.10.1.0327	2024-08-21

Companion Diagnostics QC A

Companion Diagnostics Genomic Positions with Insufficient Coverage for Small Variant Detection

The positions listed below did not have sufficient coverage for detecting small variants for the listed Companion Diagnostic intended uses. Only Companion Diagnostic intended uses that were evaluated will be listed.

None

Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated B

The table below includes a column that indicates whether that Companion Diagnostic intended use was evaluated for this sample. If an intended use was not evaluated, a reason is listed. The columns shaded in gray below indicate the information that is sample-specific.

Tumor Type	Biomarkers	Therapy	CDx Intended Use Evaluated	Comment
Solid Tumor	NTRK1, NTRK2 & NTRK3 Gene Fusions	VITRAKVI® (larotrectinib)	Evaluated C	–

2 of 6

A. Het gedeelte Companion Diagnostic QC (Begeleidende diagnostiek 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 *QC begeleidende diagnostiek* op pagina 33.

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 Bijsluiter TruSight Oncology Comprehensive (EU) (documentnr. 200007789) voor meer informatie over het beoogde gebruik van de TSO Comprehensive (TSO uitgebreid). Tumor Type (Tumortype), Biomarker (Biomarker) en Therapy (Therapie) 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 het *Geëvalueerd beoogd gebruik begeleidende diagnostiek* op pagina 33.

- **Evaluated** (Geëvalueerd) – Het monster is beoordeeld voor dit beoogd gebruik. Specifieke resultaten zouden worden geïdentificeerd in het gedeelte FDA Level 1 van het rapport.
- **Not Evaluated** (Niet geëvalueerd) – Het monster is niet beoordeeld voor dit beoogd gebruik en in een opmerking wordt uitgelegd waarom.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr7	55242469	TTAAGAGAAG	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Ala750delinsPro)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAA	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsPro)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCT	CAA	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Ser752delinsGln)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCTCC	CA	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Pro753delinsGln)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCTC	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Pro753delinsSer)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAA	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsSer)
chr7	55242482	CATCTCCGAAAGCCAACAAGGAAAT	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Ser752_Ile759del)
chr7	55249011	AC	CCAGCGTGGAT	EGFR	NP_005219.2:p.(Ala767_Val769dup)
chr10	43604549	CTCAGACTTCCAGGGCCCAGGA	G	RET	NP_066124.1:p.(Asp378_Gly385delinsGlu)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CACAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CACAT	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CCCAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)

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

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CACAG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CATAG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CATCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCAAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCAAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
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	TCCGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TTAGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TTAGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609944	GCTGT	CGTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	CGTGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	CGTTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCCGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)

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

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609945	CTGTGC	GTGTGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)
chr10	43609945	CTGTGC	GTTTGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)
chr10	43609948	TGC	CCA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634Pro)
chr10	43609948	TGC	CCG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634Pro)
chr10	43609950	CCGC	GGGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	GGGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	GGGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
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	TCCCAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAAAGG	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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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)

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

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

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

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

Chromosoom	Positie (hg19)	Referentie-allel	Alternatief allel	Gen	Wijziging aminozuur
chr10	43609952	GC	CTAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43613904	TTG	ACT	RET	NP_066124.1:p.(Leu790Thr)
chr10	43615630	TTCC	ACCA	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	ACCG	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	ACCT	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	GCCA	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	GCCG	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	GCCT	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)

Bijlage E Een kennisbank installeren

Om te kunnen analyseren heeft de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) een geïnstalleerde kennisbank (Knowledge Base, KB) nodig. Kennisbanken zijn zip-bestanden die kunnen worden gedownload 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 Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU). Bij het updaten van een KB wordt de eerder geïnstalleerde KB verwijderd tijdens het installatieproces. Installeer geen KB tijdens een lopende sequencing-run, analyse of ander installatieproces.

⚠ LET OP

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

⚠ LET OP

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

1. Download de gewenste KB (*.zip) naar een lokale directory op uw instrument of een netwerkcomputer. Station D is de voorkeurslocatie.
2. Voer de KB-checksumverificatie als volgt uit.
   a. Voer een Windows-zoekopdracht uit voor PowerShell. Klik met de rechtermuisknop op het programma en selecteer **Run as administrator** (Uitvoeren als beheerder).
   b. Voer `Get-FileHash <KB filepad>\<kbfilename.zip> -Algorithm MD5` in een PowerShell-venster in om de MD5 checksum voor de KB te genereren.
   c. Vergelijk de output MD5 checksum met de KB checksum van Illumina Lighthouse portal. Als de checksums niet overeenkomen, verwijdert u dit KB-bestand en downloadt u het opnieuw vanuit het portaal.
3. Open Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) op uw instrument of de netwerkcomputer (lokaal netwerk). Voor meer informatie over Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) Gebruikers beheren, raadpleeg *Referentiehandleiding van het NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009513)*.
4. Meld u aan als een beheerder of een niet-beherende gebruiker met toestemming om module-instellingen te bewerken.
5. Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten).
6. Selecteer **TSO Comp (EU)**.
7. Selecteer **Install New** (Nieuwe installeren) 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 in stap 1 is gedownload.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

De wizard toont ook informatie over de KB, met inbegrip van de naam, versie, versie van de RefSeq-database en publicatiedatum.

9. Selecteer **Continue** (Doorgaan) in de installatiewizard.
   Het installatieprogramma controleert of de KB compatibel is met de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) en of de KB niet beschadigd is. Tijdens de installatie van de KB is het niet mogelijk een nieuwe TSO Comprehensive (EU)-analyse te starten. Nadat de installatie is voltooid, wordt de nieuwe KB weergegeven op het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten). De naam en versie van de KB worden ook weergegeven op de schermen Create Run (Run aanmaken), Requeue Analysis (Analyse opnieuw in de wachtrij plaatsen) en Edit Run (Run bewerken).

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Bijlage F Cyberbeveiliging

Antivirus- of antimalwaresoftware

De volgende antivirus- (AV) of antimalwaresoftware (AM) is door Illumina Illumina bevestigd compatibel te zijn met het netwerkbesturingssysteem en Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) indien geconfigureerd volgens de Handleiding voor voorbereiding locatie:

- Windows Defender/Windows Security
- BitDefender
- CrowdStrike

Neem voor meer informatie over netwerk-, firewall- en opslagconfiguraties contact op met de technische ondersteuning van Illumina.

TSO Comprehensive Assay Security Certificate (TSO Comprehensive-testbeveiligingscertificaat)

De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) gebruikt HTTPS om gegevensverbindingen te versleutelen om ervoor te zorgen dat de rungegevens afgeschermd en veilig is. HTTPS is vereist voor externe toegang tot het instrument met behulp van een webbrowser van een andere machine in hetzelfde netwerk. De Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) vereist de installatie van een TSO Comprehensive (EU) beveiligingscertificaat naast het NextSeq 550Dx-instrument Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU) beveiligingscertificaat.

OPMERKING Als de Local Run Manager beveiligingspatch op een NextSeq 550Dx instrument is geïnstalleerd, is externe toegang vanaf de door de klant geleverde pc via de webbrowser met behulp van HTTPS tot het webportaal NextSeq 550Dx van Local Run Manager uitgeschakeld.

Om het TSO Comprehensive (EU) beveiligingscertificaat opnieuw te installeren, doet u het volgende:

1. Open TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module op uw instrument.
2. Ga via het menu Tools naar het scherm Modules & Manifests (Modules en manifesten).
3. Selecteer **TSO Comp (EU)-module**.
4. Download het TSO Comprehensive 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Beveiligingscertificaat opnieuw aanmaken

Als de instrumentnaam onlangs is gewijzigd of het instrument naar een nieuw domein is verplaatst, moet u het beveiligingscertificaat opnieuw aanmaken om weer toegang te krijgen tot de NextSeq 550Dx-instrument en de Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU). Voor instructies over het regenereren van het NextSeq 550Dx-instrument TruSight Oncology Comprehensive (EU) Analysis Module beveiligingscertificaat raadpleegt u de *Handleiding voorbereiding locatie NextSeq 550Dx-instrument (documentnr. 1000000009869)*.

Om het TSO Comprehensive (EU) beveiligingscertificaat opnieuw te genereren, doet u het volgende:

1. Meld u op het instrument aan bij het Windows-besturingssysteem.
2. Navigeer met behulp van Windows File Explorer naar de directory 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 vanaf een ander apparaat verbinding moet maken met Analysemodule voor TSO Comprehensive (EU), downloadt en installeert u het opnieuw gegenereerde certificaat op het externe apparaat.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Technische ondersteuning

Voor technische ondersteuning neemt u contact op met de Illumina Technische ondersteuningsdienst.

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

Veiligheidsinformatiebladen (VIB) – zijn verkrijgbaar op de website van Illumina via support.illumina.com/sds.html.

Productdocumentatie – beschikbaar voor downloaden via support.illumina.com.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Revisiegeschiedenis

Document	Datum	Omschrijving van wijziging
Documentnr. 200008661 v06	juli 2025	• Gecorrigeerde bestandstypen en bestandsnamen. • Een rij toegevoegd om de Claims Package Version (versie van claimpakket) in de tabel Analysedetails te beschrijven • De rij Tumortype verwijderd uit de tabel die beschrijft wat is opgenomen in de koptekst van het Low depth-rapport
Documentnr. 200008661 v05	april 2025	Bijgewerkt • Het veld CDx Intended Use Evaluated (Beoogd gebruik van CDx geëvalueerd) van Ja/Nee naar Geëvalueerd/Niet geëvalueerd. • Verwijzing naar status van microsatellietinstabiliteit van MSI-H naar MSI-High en van MSI-Stable naar MS-Stable. • Voorbeelden van varianten.
Documentnr. 200008661 v04	januari 2024	• Specifieke inhoud voor v2.3.6 verwijderd. • Verwijzingen naar specifieke TSO Comprehensive (EU)-softwareversies verwijderd. • Kleine updates van taal en grammatica gemaakt voor consistentie-/kwaliteitsnormen.
Documentnr. 200008661 v03	juni 2022	• Informatie over beveiligingscertificering TSO Comp v2.3.5 toegevoegd. • Schermnaam module-instellingen 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.

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

Illumina, Inc.
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

IVD

EC REP
Illumina Netherlands B.V.
Steenoven 19
5626 DK Eindhoven
The Netherlands

VOOR GEBRUIK BIJ IN-VITRODIAGNOSTIEK. UITSLUITEND BEDOELD VOOR DE EXPORT.

© 2025 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden.