

Módulo de análise do Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Manual do fluxo de trabalho

Este documento e respetivo conteúdo são propriedade da Illumina, Inc. e das suas filiais ("Illumina") e destinam-se unicamente a utilização contratual por parte dos clientes, relativamente à utilização do(s) produto(s) descrito(s) no presente documento e para nenhum outro fim. Este documento e respetivo conteúdo não podem ser utilizados ou distribuídos para qualquer outro fim e/ou de outra forma transmitidos, divulgados ou reproduzidos por qualquer via, seja de que natureza for, sem a autorização prévia por escrito da Illumina. A Illumina não concede qualquer licença ao abrigo da sua patente, marca comercial, direito de autor ou direitos de jurisprudência nem direitos semelhantes de quaisquer terceiros por via deste documento.

As instruções contidas neste documento têm de ser estrita e explicitamente seguidas por pessoal qualificado e com a devida formação para garantir a utilização adequada e segura dos produtos aqui descritos. Todo o conteúdo deste documento tem de ser integralmente lido e compreendido antes da utilização do(s) referido(s) produto(s).

A NÃO OBSERVÂNCIA DA RECOMENDAÇÃO PARA LEITURA INTEGRAL E SEGUIMENTO EXPLÍCITO DE TODAS AS INSTRUÇÕES AQUI CONTIDAS PODE RESULTAR EM DANOS NO(S) PRODUTO(S), LESÕES EM PESSOAS, INCLUINDO NOS UTILIZADORES OU OUTROS, E EM DANOS MATERIAIS, E IRÁ ANULAR QUALQUER GARANTIA APLICÁVEL AO(S) PRODUTO(S).

A ILLUMINA NÃO ASSUME QUALQUER RESPONSABILIDADE RESULTANTE DA UTILIZAÇÃO INADEQUADA DO(S) PRODUTO(S) AQUI DESCRITO(S) (INCLUINDO PARTES DOS MESMOS OU DO SOFTWARE).

© 2025 Illumina, Inc. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas comerciais são propriedade da Illumina, Inc. ou dos respetivos proprietários. Para obter informações específicas sobre marcas comerciais, consulte www.illumina.com/company/legal.html.

Índice

Descrição geral	1
Sobre este guia	1
Introduzir informações do ensaio	2
Informações do módulo de análise TSO Comprehensive (UE)	2
Configurar parâmetros de ensaio	3
Especificar amostras para o ensaio	4
Editar ensaio e iniciar sequenciação	8
Métodos de análise	8
Controlo de qualidade de ensaio	9
Produção de FASTQ	9
Alinhamento do ADN e correção de erros	9
Identificação de variantes pequenas	10
Anotação de variante pequena	11
Identificação de amplificação genética	12
Carga tumoral mutacional	12
Estado de instabilidade de microssatélites	13
Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN	13
Relatórios de baixa profundidade para Bancos de Amostras de ADN	14
Alinhamento de ARN	14
Identificações de fusão de ARN	15
Identificação de variantes de união exão-intrão de ARN	15
Incorporação de fusões de ARN	16
Anotação da variante de união exão-intrão de ARN	16
Controlo de qualidade para bancos de amostras de ARN	17
Transcrições	17
Relatórios de controlo	17
Identificações de diagnósticos complementares	17
Perfil tumoral de variantes	18
Resultados da análise	21
Ficheiros	21
Relatórios de resultados	21
Fichas de amostras	48
Relatório de saída de controlo	49
Saída de indicadores	53

Estrutura da pasta de saída	58
Ver resultados da análise	58
Amostras e resultados	59
Recuperação de relatórios	62
Recuperar um relatório ou recolocar a análise em fila de espera	63
Ver resultados da recuperação de relatórios	63
Resolução de problemas	64
Anexo A Fluxograma de indicadores de CQ	66
Anexo B – Indicadores de CQ	68
Indicadores de controlo de qualidade	68
Indicadores ampliados de ADN	75
Indicadores ampliados de ARN	76
Anexo C – Referência do relatório TSO Comprehensive (UE) ...	78
Anexo D – MNV, indels e deleções no EGFR e RET detetáveis por identificador de variantes faseado	80
Anexo E – Instalar uma Base de Conhecimentos	110
Anexo F – Cibersegurança	112
Software antivírus ou antimalware	112
Certificado de segurança de ensaio TSO Comprehensive	112
Recuperar certificado de segurança	113
Assistência Técnica	114
Histórico de revisões	115

Descrição geral

O módulo de análise (Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE)) do Illumina® Local Run Manager TruSight™ Oncology Comprehensive (UE) analisa leituras de sequenciação de bancos de ADN e ARN preparadas utilizando o ensaio TruSight Oncology Comprehensive (UE) (TSO Comprehensive (UE)). Consulte o *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789) para obter informações sobre a utilização prevista para o ensaio TSO Comprehensive (UE).

O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) suporta a configuração, sequenciação, análise e relatório de ensaio para os bancos de ADN e ARN preparadas. Para amostras de doentes, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) gera:

- Um relatório TSO Comprehensive (UE) para cada amostra de doente, que inclui diagnóstico complementar, perfil tumoral e resultados de controlo de qualidade (disponíveis nos formatos PDF e JSON).
- Um ficheiro de relatório de baixa profundidade em formato separado por tabulações (*.tsv) para cada amostra de doente. O ficheiro inclui uma lista de posições genómicas (anotadas com símbolos genéticos), com profundidade de sequenciação insuficiente para excluir a presença de uma variante pequena num banco de ADN.
- Um ficheiro de indicadores de controlo de qualidade (*.tsv) que inclui o estado da análise e indicadores de controlo de qualidade para todas as amostras de doentes num ensaio de sequenciação.

Para controlos, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) gera um relatório de saída de controlo (*.tsv), que inclui resultados de controlo de qualidade para quaisquer amostras de controlo no ensaio de sequenciação.

O Software Suite TSO Comprehensive (UE) é utilizado para instalar o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) e os componentes de software. A KB e o Claims Package TSO Comprehensive (UE) estão instalados no Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE). Para obter o número de peça do módulo de análise, consulte *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789).

Sobre este guia

Este guia fornece instruções para a definição de parâmetros de ensaio para sequenciação e análise de parâmetros para o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE). A utilização do software requer um conhecimento básico do sistema operativo Windows atual e da interface do utilizador baseada em navegador Web. Para obter informações sobre o painel Local Run Manager Módulo de análise TruSight Oncology Comprehensive (UE) e as configurações do sistema, consulte *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx* (documento n.º 1000000009513).

Introduzir informações do ensaio

Utilize o software Local Run Manager Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) para configurar ensaios TSO Comprehensive.

Antes de iniciar o ensaio, certifique-se de que está instalada uma Base de Conhecimentos (KB) compatível. Se não estiver instalada uma KB compatível, consulte o [Anexo E – Instalar uma Base de Conhecimentos na página 110](#).

Introduza as informações de configuração do ensaio e da amostra diretamente no Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

Informações do módulo de análise TSO Comprehensive (UE)

O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) inclui informações sobre o módulo de análise, KB e versão do pacote de pedidos no ecrã Module & Manifests (Módulos e Manifestos).

1. Abra Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) no seu instrumento.
2. Utilize o menu Tools (Ferramentas) para navegar até ao ecrã Modules & Manifests (Módulos e Manifestos).
3. Selecione **TSO Comp (UE)**.

O ecrã Modules & Manifests (Módulos e Manifestos) apresenta as seguintes informações de instalação:

- **Device Identifier** (Identificador do dispositivo) – Um identificador único do dispositivo do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) instalado e do Pacote de Pedidos associado. A versão KB instalada não tem impacto neste identificador.
- **Product Identifier** (Identificador do produto) – A versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) instalado.
- **Modified On** (Modificado em) – A data e hora em que o próprio Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) foi instalado ou atualizado pela última vez.
- **Sequencing Run Settings** (Definições do ensaio de sequenciação) – Apresenta o tipo de leitura (extremidade emparelhada) e as definições de comprimento de leitura associadas ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
- **Claims Installed** (Pedidos instalados) – Apresenta a versão do pacote de pedidos instalado e os pedidos associados ao Diagnóstico Complementar. O pacote de pedidos inclui os pedidos de utilização prevista de diagnóstico complementar, que serão avaliados pelo Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

- **TSO Comprehensive Certificado de Segurança** – certificado HTTPS específico deste instrumento. Necessário para acesso remoto utilizando um navegador web deste instrumento a partir de outra máquina na mesma rede. Consulte o [Anexo F – Cibersegurança na página 112](#) para obter instruções de instalação.
- **Knowledge Base Version** (Versão da Base de Conhecimentos) – Consulte o [Anexo E – Instalar uma Base de Conhecimentos na página 110](#) para obter instruções sobre como instalar ou atualizar a KB. Esta secção inclui informações de instalação da KB para os seguintes campos:

Campo	Descrição
Nome	Nome da KB
Versão	Versão da KB
Versão RefSeq	A versão do RefSeq incluída na KB. Para a anotação CDx, as transcrições RefSeq têm origem no Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) ¹ , sendo apresentada a versão VEP. Para a anotação do perfil tumoral, a versão RefSeq apresentada indica de que NCBI Homo sapiens Annotation Release ² provém.
Publicada	Data de publicação da KB
Instalada	Data de instalação da KB
Estado	Estado de instalação da KB. É apresentado como Ready (Pronto), quando a instalação estiver concluída.

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

² NCBI Homo sapiens Atualização da versão de anotação 105.20201022.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_euk/Homo_sapiens/105.20201022.

Configurar parâmetros de ensaio

1. Inicie a sessão em Local Run Manager no instrumento ou a partir de um computador em rede.
2. Selecione **Create Run** (Criar ensaio) e, em seguida, selecione **TSO Comp (EU)** (TSO Comp (UE)).
3. Introduza um nome para o ensaio que o identifique a partir da sequenciação, através da análise com os seguintes critérios.
 - 1–40 caracteres.
 - Apenas caracteres alfanuméricos, traços inferiores ou traços.
 - Um carácter alfanumérico tem de preceder e seguir-se a traços ou traços inferiores.
 - Exclusivo em todos os ensaios no instrumento.
4. **[Opcional]** Introduza a descrição do ensaio, para ajudar a identificá-lo, com os seguintes critérios.
 - 1–150 caracteres.
 - Apenas caracteres alfanuméricos ou espaços.
 - Um carácter alfanumérico tem de preceder e seguir-se a espaços.

Especificar amostras para o ensaio

Especifique amostras para o ensaio utilizando as seguintes opções:

- **Introduzir amostras manualmente** – Utilize a tabela em branco, na parte inferior do ecrã Create Run (Criar ensaio).
- **Importar ficha de amostras** – Aceda a um ficheiro externo no formato de valores separados por vírgulas (*.csv).



ATENÇÃO

As divergências entre as amostras e os primers de indexação resultam na comunicação incorreta de resultados, devido à perda da identificação positiva da amostra. Introduza ID de amostras e atribua índices no Local Run Manager antes de iniciar a preparação do banco. Registe os ID de amostras, índices e orientação do poço da placa, para referência durante a preparação do banco.



ATENÇÃO

Para evitar a perda de dados, certifique-se de que a instalação da KB não está em curso, antes de guardar um ensaio.

Introduzir amostras manualmente

1. Introduza um ID único de amostra no campo Sample ID (ID da amostra), com os seguintes critérios. **Adicione todos os controlos antes das amostras para utilização prevista.** Consulte [Controlos na página 6](#) para obter mais informações.
 - 1–25 caracteres.
 - Apenas caracteres alfanuméricos, traços inferiores ou traços.
 - Um carácter alfanumérico tem de preceder e seguir-se a traços ou traços inferiores.
2. **[Opcional]** Introduza a descrição da amostra no campo Sample Description (Descrição da amostra), com os seguintes critérios.
 - 1–50 caracteres.
 - Apenas caracteres alfanuméricos, traços, traços inferiores ou espaços.
 - Um carácter alfanumérico tem de preceder e seguir-se a traços, espaços ou traços inferiores.
3. Selecione um índice para o banco de ADN e/ou de ARN preparada a partir da amostra.
 - Certifique-se de que as amostras de ARN e ADN estão em colunas separadas.
 - O campo DNA i7+i5 Sequence (Sequência i7+i5 de ADN) é automaticamente preenchido após selecionar um ID de Índice de ADN. O campo RNA i7+i5 Sequence (Sequência i7+i5 de ARN) é automaticamente preenchido após selecionar um ID de Índice de ARN.

Além do resumo aqui, consulte a secção Número de bancos e seleção de índices no Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE) (documento n.º 200007789), para a seleção de ID de índice.

- Para um banco de amostras de ADN, selecione um ID único de índice (índices UPxx ou CPxx) a partir do menu pendente de ID de índice de ADN.
 - Para um banco de amostras de ARN, selecione um ID único de índice (apenas UPxx) a partir do menu pendente de ID de índice de ARN.
 - Se existirem três bancos no total no ensaio, siga as diretrizes de seleção de índice e *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789).
4. Utilize o campo Tumor Type (Tipo de tumor) para atribuir um tipo de tumor a cada amostra, selecionando o tipo de tumor mais específico disponível.
 - Pesquise a lista de tipos de tumor disponíveis. Selecione no menu pendente, utilize uma pesquisa por palavra-chave ou utilize o botão Pesquisar. Consulte [Selecionar um tipo de tumor na página 6](#).
 5. Atribuir sexo. Para controlos, o sexo é desconhecido.
 6. **[Opcional]** Selecione **Export to CSV** (Exportar para CSV) para exportar as informações da amostra para um ficheiro.
 7. Reveja as informações no ecrã Create Run (Criar ensaio). Informações incorretas podem afetar os resultados.
 8. Selecione **Save Run** (Guardar ensaio).

Importar amostras

1. Selecione **Import CSV** (Importar CSV) e aceda à localização do ficheiro de informações da amostra. Existem dois tipos de ficheiros que pode importar.
 - Selecione **Download CSV** (Descarregar CSV) no ecrã Create Run (Criar ensaio) para descarregar um novo modelo de informação relativa a amostras. O ficheiro CSV contém os cabeçalhos das colunas necessários e o formato para importação. Introduza informações relativas a amostras em cada coluna do ensaio. Para a coluna Tumor Type (Tipo de tumor), introduza o termo do tipo de tumor ou código associado (consulte [Descarregar tipos de tumor na página 8](#)). O campo Tumor Type (Tipo de tumor) também é utilizado para designar amostras como controlos (consulte [Controlos na página 6](#)).
 - Utilize o ficheiro com informações relativas a amostras, que tenha sido exportado do Local Run Manager através da função Export to CSV (Exportar para CSV).
2. No ecrã Create Run (Criar ensaio), reveja as informações importadas. Informações incorretas podem afetar os resultados.
3. **[Opcional]** Selecione **Export to CSV** (Exportar para CSV) para exportar as informações da amostra para um ficheiro externo.
4. Selecione **Save Run** (Guardar ensaio).

Controlos

TSO Comprehensive (UE) requer a utilização de Controlos do TruSight Oncology. A designação de uma amostra como controlo define automaticamente o Sexo da amostra como Desconhecido. Para designar uma amostra de controlo, selecione um dos quatro tipos de controlo, a partir do campo Tumor Type (Tipo de tumor):

- DNA External Control (positive DNA control) [Controlo externo de ADN (controlo positivo de ADN)]
- RNA External Control (positive RNA control) [Controlo externo de ARN (controlo positivo de ARN)]
- DNA No-Template Control (Controlo sem modelo de ADN)
- RNA No-Template Control (Controlo sem modelo de ARN)

Consulte [Selecionar um tipo de tumor na página 6](#), para obter mais informações sobre como definir tipos de tumor para todos os tipos de amostras, durante a configuração do ensaio.

Apenas um de cada tipo de controlo pode ser especificado num ensaio. Apenas pode ser especificada um banco de ADN para um controlo externo de ADN ou um controlo sem modelo de ADN. Apenas pode ser especificada um banco de ARN para um controlo externo de ARN ou um controlo sem modelo de ARN. Os controlos sem modelo de ADN ou ARN não são contabilizados, em relação ao número máximo de bancos num ensaio.

Consulte o *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789) para obter mais informações sobre a utilização de amostras de controlo.

Selecionar um tipo de tumor

Tem de ser especificado um tipo de tumor para cada amostra. Exceto para tipos de controlo, os tipos de tumor disponíveis são derivados da KB instalada e podem mudar com versões atualizadas da KB.

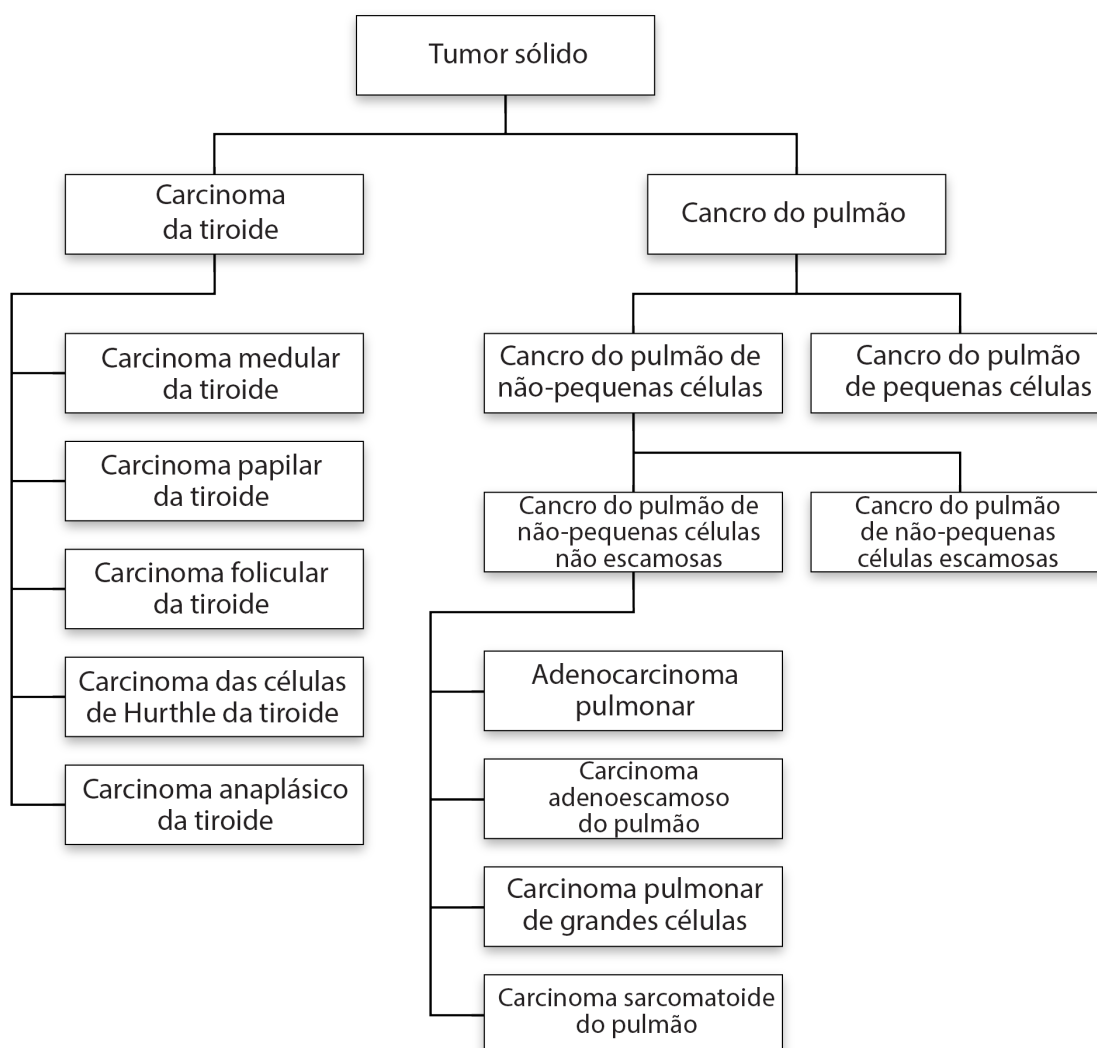


ATENÇÃO

A seleção incorreta do tipo de tumor pode causar resultados incorretos. Resolva quaisquer avisos que apareçam ao especificar tipos de tumor, para evitar a falha da análise.

Os termos do tipo de tumor fazem parte de uma ontologia da doença hierárquica na KB, que é construída como um conjunto de relações pai-filho. Por exemplo, o termo cancro do pulmão de não-pequenas células é um filho do cancro do pulmão, porque aquele é um tipo deste. A [Figura 1](#) representa um subconjunto de um exemplo de ontologia da doença, mostrando o tumor sólido como o termo raiz e os termos associados ao cancro do pulmão e cancro da tiroide (outros tipos de cancro não são mostrados). Um termo que está ligado, através de relações pai-filho, a termos de nível inferior é chamado de ascendente. Os termos de nível inferior ligados são descendentes do termo ascendente. Por exemplo, o cancro do pulmão é um ascendente do adenocarcinoma pulmonar e do cancro do pulmão de pequenas células, e o carcinoma medular da tiroide é descendente tanto do carcinoma da tiroide como do tumor sólido.

Figura 1 Subconjunto de um exemplo de ontologia da doença



O tipo de tumor selecionado para uma amostra de doente afeta:

- Que utilizações previstas para o diagnóstico complementar são avaliadas para a amostra. Apenas serão avaliadas amostras de doentes com um tipo de tumor que seja uma correspondência exata ou descendente do tipo de tumor para uma utilização prevista de diagnóstico complementar, para esse pedido.
- Que variantes de perfil tumoral estão incluídas no relatório TSO Comprehensive (UE)? Consulte o [Perfil tumoral de variantes na página 18](#).

Selecione um tipo de tumor utilizando o ecrã Create Run (Criar ensaio). O tipo de tumor também pode ser definido importando um ficheiro CSV contendo um tipo de tumor (consulte [Importar amostras na página 5](#)).

1. Clique duas vezes na célula Tumor Type (Tipo de tumor) para visualizar os tipos de tumor disponíveis. Os tipos de tumor disponíveis são apresentados numa lista hierárquica organizada por ordem alfabética. O campo Tumor Type (Tipo de tumor) também é utilizado para designar um tipo de controlo para amostras de controlo (consulte [Controlos na página 6](#)).
2. Utilize a lista ou a barra de pesquisa na parte superior da janela Tumor Type (Tipo de tumor) para seleccionar o tipo de tumor pretendido.

Descarregar tipos de tumor

Pode ser descarregada uma lista completa de tipos de tumor disponíveis no formato TSV a partir do ecrã Create Run (Criar ensaio) utilizando o botão **Download Tumor Types TSV** (Descarregar tipos de tumor TSV). A lista contém as seguintes informações:

- O termo do tipo de tumor visível na interface do utilizador.
- A via completa do tipo de tumor dentro da hierarquia de tipos de tumor (ontologia da doença).
- O código utilizado pelo Local Run Manager para identificar o tipo de tumor.

Editar ensaio e iniciar sequenciação

Para obter instruções sobre como editar as informações do ensaio e iniciar um ensaio de sequenciação, consulte *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx (documento n.º 1000000009513)*. A análise e o relatório começam assim que um ensaio de sequenciação estiver concluído.

Para efeitos de armazenamento, um ensaio de sequenciação pode produzir 40–100 GB de saída. A análise secundária de um ensaio de sequenciação pode produzir 100–200 GB de saída.

Métodos de análise

Depois de recolher os dados de sequenciação, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) processa-os para:

- Realizar o controlo de qualidade.
- Detetar variantes.
- Determinar a Pontuação de Carga Tumoral Mutacional (TMB) e estado de Instabilidade de Microsatélites (MSI).
- Determinar resultados de diagnósticos complementares.
- Avaliar o significado clínico e o potencial significado clínico das variantes detetadas.
- Relatório de resultados.

As secções seguintes descrevem os métodos de análise.

Controlo de qualidade de ensaio

Os indicadores de qualidade do ensaio de sequenciação são avaliados para determinar se estão dentro de um intervalo aceitável. A percentagem global de leituras que passam no filtro é comparada com um limiar mínimo. Para a Leitura 1 e Leitura 2, a percentagem média de bases $\geq Q30$, que fornece uma previsão da probabilidade de uma identificação de base incorreta (pontuação-Q), também são comparadas com um limiar mínimo. Se os valores para cada um destes três indicadores cumprirem as especificações, o CQ do ensaio é comunicado como PASS (PASSOU) e a análise continuará. Se um valor para qualquer um dos indicadores não cumprir a especificação, o CQ do ensaio é comunicado como FAIL (NÃO PASSOU) e a análise não prosseguirá. Para obter mais informações, consulte [Indicadores de controlo de qualidade na página 68](#).

Produção de FASTQ

Os dados de sequenciação armazenados no formato BCL são desmultiplexados utilizando as sequências de índice, únicas para cada amostra que foi adicionada durante o passo de preparação do banco, para atribuir clusters ao banco da qual foram originados. Cada cluster contém dois índices (sequências i5 e i7, um em cada extremidade do fragmento do banco). A combinação dessas sequências de índice é utilizada para desmultiplexar os bancos agrupados.

Após a desmultiplexação, são gerados ficheiros FASTQ. Estes ficheiros contêm as leituras de sequenciação para cada banco de amostras individual e as pontuações de qualidade associadas a cada identificação de base, excluindo leituras de quaisquer clusters que não passaram no filtro.

Alinhamento do ADN e correção de erros

O alinhamento do ADN e a correção de erros envolvem o alinhamento de leituras de sequenciação, derivadas de bancos de amostras de ADN com um genoma de referência, e a correção de erros nas leituras de sequenciação, antes da identificação de variantes.

O passo de alinhamento utiliza o alinhador Burrows-Wheeler (BWA-MEM) com o algoritmo utilitário SAMtools para alinhar sequências de ADN nos ficheiros FASTQ, com o genoma de referência hg19, gerando ficheiros BAM (*.bam) e ficheiros de índice BAM (*.bam.bai).

Os ficheiros BAM iniciais são ainda processados para remover erros (incluindo erros introduzidos durante a amplificação ou sequenciação de PCR). As leituras derivadas da mesma molécula de ADN única são recolhidas numa única sequência representativa, utilizando o seu identificador molecular único (UMI) incorporado nos fragmentos do banco, durante a preparação do banco.

É realizada uma segunda ronda de alinhamento utilizando o BWA-MEM e o SAMtools nas leituras com colapso de UMI, resultando num segundo conjunto de ficheiros BAM com ficheiros de índice BAM correspondentes. Estes ficheiros BAM são utilizados como entrada para Identificações de amplificação genética.

As inserções e deleções de candidatos são identificadas a partir dos alinhamentos de BAM colapsados e os pares de leitura são realinhados, em relação às inserções e deleções de candidatos para resgatar sinais de inserções e deleções, que possam ter sido perdidos devido a desalinhamento.

Simultaneamente, os pares de leitura sobrepostos são unidos (combinados bioinformaticamente) numa única leitura de consenso. Todas as leituras são então enviadas como um terceiro conjunto de ficheiros BAM, com ficheiros de índice BAM correspondentes. Estes ficheiros BAM são utilizados como entrada para pequenas identificações de variantes, determinação do estado de instabilidade de microssatélites (MSI) e controlo de qualidade do banco de ADN.

Identificação de variantes pequenas

A identificação de variantes pequenas é realizada para bancos de amostras de ADN (excluindo controlos sem modelo de ADN) para detetar variantes pequenas, incluindo variantes de nucleótido único (SNV), variantes de nucleótidos múltiplos (MNV) até 3 pares de bases (bp) em comprimento e inserções e deleções até 25 bp em comprimento. Determinados MNV, indels (um ou mais nucleótidos substituídos por um ou mais nucleótidos e não é um SNV ou MNV) e deleções podem exigir que seja detetada uma abordagem de faseamento. Um conjunto predefinido de MNV, indels e deleções é detetado para os genes EGFR e RET (consulte [Anexo D – MNV, indels e deleções no EGFR e RET detetáveis por identificador de variantes faseado na página 80](#)) utilizando uma abordagem de faseamento. A abordagem de faseamento para a identificação de variantes pequenas está limitada apenas a estas variantes. Os algoritmos de identificação de variantes não diferenciam entre variantes de origem somática ou germinativa.

Deteção de variantes pequenas

Os ficheiros BAM corrigidos de erros (colapsados e inserções e deleções realinhadas) são utilizados como entrada por um algoritmo de identificação inicial de variantes para detetar variantes pequenas. O passo de identificação inicial de variantes resulta em ficheiros de formato de identificação da variante do genoma (gVCF) não filtrados. Os ficheiros gVCF contêm referências ou identificações de casos de variantes para cada locus-alvo do ensaio TSO Comprehensive (UE).

Filtragem de variantes pequenas

As variantes candidatas são então filtradas em relação a artefactos recorrentes (específicos do ensaio) e artefactos do processamento da amostra (como desaminação ou oxidação). Para lidar com artefactos específicos do ensaio, é calculada uma pontuação de qualidade ajustada comparando a frequência da variante observada com uma distribuição de ruído da linha de base para o mesmo centro. Esta distribuição foi derivada do estabelecimento de perfil de um conjunto de amostras normais que correspondem à população de utilização prevista (FFPE-Sólido) de qualidades variáveis, através do ensaio TSO Comprehensive (UE). Para abordar artefactos específicos da amostra, as leituras que suportam a identificação da variante são estratificadas por taxa de erro. As leituras provenientes de duplex/combinadas têm a taxa de erro mais baixa e as leituras provenientes de simplex (não duplex/sem composição) têm a taxa de erro mais alta. Estas taxas de erro são estimadas avaliando

todos os loci com frequências de alelos de variantes comunicadas abaixo de 5%. As leituras sem referência nestes centros devem-se, em grande parte, a erro. Eventos somáticos verdadeiros, devido à sua raridade relativa, não têm impacto significativo nestas estimativas de taxa de erro. Uma vez que estas classes de leitura, duplex/combinações e simplex, têm taxas de erro diferentes e específicas da amostra, a detecção confiável de uma variante candidata pode exigir mais ou menos leituras, em função dessa taxa de erro. Por exemplo, a uma profundidade de cobertura de 200 leituras, uma variante pode ser identificada com confiança com três leituras de apoio de alta qualidade ou com cinco leituras de apoio de menor qualidade.

As variantes candidatas que não têm suporte de leitura suficiente com base neste modelo consciente de erro ou que têm pontuações de qualidade ajustadas baixas são marcadas com um sinalizador de filtro LowSupport e são consideradas identificações de referência. Se o local também tiver cobertura insuficiente para identificação de variantes (menos de 100x), a variante é marcada com um sinalizador de filtro LowSD e é considerada como não identificada. As variantes com elevada prevalência no COSMIC3 têm limiares mais baixos para cada um destes indicadores de qualidade, em comparação com as variantes não COSMIC. Este passo de filtragem resulta em ficheiros gVCF filtrados.

Faseamento de variante pequena

Um identificador de variantes faseado identifica determinados MNV, indels e deleções nos genes EGFR e RET. O algoritmo identifica variantes nos genes EGFR e RET, que são candidatos para faseamento nos ficheiros gVCF filtrados do passo anterior, e organiza as variantes em centros de vizinhança. Em seguida, mina o ficheiro BAM corrigido de erros para encontrar qualquer evidência de que estas variantes pequenas ocorrem nas mesmas subpopulações clonais umas das outras (em fase entre si). As leituras sobrepostas são agrupadas na vizinhança, num conjunto mínimo de clusters que contêm as mesmas variantes. As variantes são detetadas examinando as cadeias do Concise Idiosyncratic Gapped Alignment Report (CIGAR) no ficheiro BAM e comparando as sequências de leitura com a sequência do genoma de referência.

Incorporação de variantes pequenas

Por fim, os MNV, indels e deleções detetados pelo identificador de variantes faseado são incorporados nos ficheiros gVCF filtrados. Apenas os MNV, indels e deleções de uma lista predefinida de variantes nos genes EGFR e RET são elegíveis para incorporação no gVCF. Consulte [Anexo D – MNV, indels e deleções no EGFR e RET detetáveis por identificador de variantes faseado na página 80](#). Os MNV, indels e deleções do identificador de variantes faseado têm precedência sobre os que possam existir no gVCF desde o passo de identificação inicial de variantes. Esta etapa resulta em ficheiros gVCF incorporados.

Anotação de variante pequena

As variantes pequenas detetadas são anotadas utilizando o motor de anotação Nirvana com informações da base de dados RefSeq, e várias bases de dados de população (COSMIC, ClinVar, dbSNP, 1000 Genomes e gnomAD). A anotação das variantes pequenas é realizada várias vezes de

forma independente, conforme descrito nas secções seguintes.

Bases de dados de anotação estática para cálculo de TMB

O Nirvana anota pequenas identificações de variantes filtradas com bases de dados de anotação estáticas (não atualizáveis) para utilização no cálculo da TMB a jusante (ver [Carga tumoral mutacional na página 12](#)). O gVCF do passo de faseamento de variante pequena é utilizado como dados de entrada (consulte [Identificação de variantes pequenas na página 10](#)). As variantes detetadas pelo identificador de variantes faseado não são utilizadas para o cálculo da TMB.

Bases de dados de anotações estáticas para identificações de diagnóstico complementar

O Nirvana anota as identificações de variantes pequenas filtradas com bases de dados de anotação estáticas (não atualizáveis) para utilização pelas identificações de diagnóstico complementar a jusante (consulte [Identificações de diagnósticos complementares na página 17](#)). O gVCF do passo de faseamento de variante pequena é utilizado como dados de entrada (consulte [Identificação de variantes pequenas na página 10](#)).

Base de dados RefSeq atualizável para perfil tumoral

O Nirvana anota as identificações de variantes pequenas filtradas, com uma base de dados RefSeq atualizável como parte de um processo de perfil tumoral de variantes a jusante (consulte [Perfil tumoral de variantes na página 18](#)). A base de dados RefSeq atualizável está incluída como parte da KB e pode ser atualizada periodicamente, para ser compatível com outros conteúdos da KB.

Identificação de amplificação genética

A identificação de amplificação genética é realizada para bancos de amostras de ADN (excluindo controlos sem modelo de ADN). É utilizado um algoritmo para identificar genes amplificados e calcular o valor de fold change para os genes de amplificação visados do TSO Comprehensive (UE). Um fold change para um determinado gene é derivado da profundidade de leitura normalizada do gene na amostra, em relação à profundidade de leitura normalizada das regiões diploides da mesma amostra. Um fold change que exceda um limiar específico do gene é considerado uma amplificação do gene. Esta etapa de análise resulta num ficheiro VCF, resumindo o estado da amplificação do gene e o fold change calculado para cada gene de amplificação visado.

Carga tumoral mutacional

A TMB é calculada para bancos de amostras de ADN (excluindo controlos sem modelo de ADN). É gerada uma pontuação de TMB a partir do ficheiro gVCF gerado pelo passo Small Variant Filter (Filtro de variantes pequenas) (consulte [Identificação de variantes pequenas na página 10](#)) e as anotações geradas durante anotações de variantes pequenas. As SNV e as variantes de inserções e deleções são

incluídas no cálculo da pontuação de TMB, que é derivada da contagem de variantes somáticas non-driver por megabase (região avaliável). As mutações driver são identificadas e filtradas com base na contagem COSMIC. TSO Comprehensive (UE) O não diferencia entre variantes de origem somática ou germinativa para fins de identificação de variantes pequenas. As variantes são assinaladas como provavelmente linhagem germinativa para calcular a pontuação TMB, aplicando uma combinação de estratégias de filtragem de bases de dados populacionais e pós-base de dados. As variantes que são observadas frequentemente na base de dados da população são provavelmente de origem germinativa. Após a filtragem da base de dados, o filtro de proximidade rotula as variantes como linha germinal, se estiverem rodeadas por variantes rotuladas com linha germinal na base de dados. As variantes identificadas como provavelmente germinativas são excluídas do cálculo da pontuação de TMB. A região avaliável é ajustada dinamicamente por amostra, com base na profundidade de sequenciação. As regiões genómicas com um elevado nível de ruído de fundo são excluídas do cálculo da TMB. A TMB é calculada como o número de variantes somáticas sem "hotspot" com VAF $\geq 5\%$ dividido pela dimensão da região avaliável.

Estado de instabilidade de microssatélites

Para determinar o estado de MSI de uma amostra, é avaliado um total de 130 centros MSI predefinidos. Para cada centro, a distribuição da extensão de repetição é comparada com um painel de amostras normais, para ver se a distribuição de repetição é significativamente alterada. A pontuação de MSI final é calculada como o número de locais instáveis dividido pelo número total de locais utilizáveis (locais com cobertura suficiente). Uma amostra é considerada MSI-High se a sua pontuação MSI for $\geq 20,00\%$ e MS-Stable se a sua pontuação MSI for $< 20,00\%$.

Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN

Os bancos de amostras de ADN (apenas amostras de doentes) são avaliadas quanto à potencial contaminação pelo ADN de outras amostras (ADN dador) utilizando uma combinação de uma pontuação e um valor de p de contaminação. Em amostras contaminadas, existem variantes de linhagem germinativa (polimorfismos de nucleótido único ou SNP) que têm desvios de VAF dos valores esperados de 0%, 50% ou 100%. O algoritmo calcula uma pontuação de logaritmo de verosimilhança em todas as posições comuns de SNP, onde as identificações de SNV são comunicadas. Quanto maior for a pontuação de contaminação, maior é a probabilidade de haver contaminação por ADN dador. O valor de p de rearranjo resume uma pontuação de desequilíbrio cromossómico, que representa a verosimilhança geral das identificações de variantes observadas em cada cromossoma. Se a pontuação de contaminação e o valor de p de rearranjo estiverem acima dos limiares de qualidade predefinidos, uma amostra é considerada contaminada. Se for detetada contaminação, o CQ do banco de ADN será comunicado como FAIL (NÃO PASSOU) e não estarão disponíveis resultados para variantes pequenas, amplificações de genes, MSI e TMB. Além disso, não está disponível um resultado de diagnóstico complementar ou perfil tumoral, se depender da passagem do CQ do banco de ADN.

Os indicadores de CQ são utilizados para avaliar a validade de pequenas identificações de variantes, TMB, MSI e amplificações de genes para bancos de amostras de ADN, que passam no controlo de qualidade da contaminação. Se o banco de amostras falhar um ou mais indicadores de qualidade, o tipo de variante ou biomarcador correspondente não é comunicado. A categoria de CQ associada no cabeçalho do relatório é apresentada como FAIL (NÃO PASSOU). Além disso, pode não estar disponível um resultado de diagnóstico complementar ou perfil tumoral, se depender da passagem do CQ de uma ou mais das categorias de CQ abaixo.

Os resultados de CQ do banco de ADN estão disponíveis no ficheiro `MetricsOutput.tsv`. Consulte [Saída de indicadores na página 53](#).

Relatórios de baixa profundidade para Bancos de Amostras de ADN

É gerado um relatório de baixa profundidade para cada amostra de doente com um banco de ADN. O relatório inclui uma listagem de posições genómicas com uma profundidade de sequenciação total < 100 e para os quais não foi detetada uma variante pequena de passagem. Estas posições têm profundidade de sequenciação insuficiente, para excluir a presença de uma variante pequena. Se existir profundidade de sequenciação suficiente dos alelos de variantes ainda é possível detetar variantes com uma profundidade de sequenciação total < 100.

As posições contíguas de baixa profundidade, sobrepostas aos mesmos genes, são combinadas em intervalos genómicos no relatório de baixa profundidade. Cada intervalo genómico no relatório é anotado com um ou mais símbolos do gene RefSeq. A anotação RefSeq baseia-se na base de dados RefSeq incluída como parte da KB e pode ser alterada com uma atualização da mesma.

Consulte [Relatório de baixa profundidade na página 57](#), para obter detalhes sobre o conteúdo.

Alinhamento de ARN

O alinhamento de ARN é realizado para bancos de amostras de ARN Solid-FFPE. O alinhamento de ARN inclui o pré-processamento de leituras de sequenciação não alinhadas, o alinhamento de leituras de sequenciação com um genoma de referência e o pós-processamento de leituras de sequenciação alinhadas.

1. Primeiro, as sequências de ARN nos ficheiros FASTQ são reduzidas para aproximadamente 30 milhões de leituras por banco de amostras de ARN. A amostragem descendente é feita selecionando aleatoriamente leituras dos ficheiros FASTQ de entrada, após uma distribuição de probabilidade. Em seguida, as extremidades das sequências de ARN são cortadas para um comprimento máximo de 76 pares de bases.
2. As leituras pré-processadas são então alinhadas com o genoma de referência hg19 e as zonas de união exão-intrão candidatas são identificadas. Este passo gera ficheiros BAM e ficheiros de índice BAM para leituras alinhadas e um ficheiro de texto delimitado por tabulação para zonas de união exão-intrão candidatas.

- Finalmente, as leituras duplicadas são marcadas nos ficheiros BAM, de modo a poderem ser excluídas dos passos a jusante. Este passo gera ficheiros BAM e ficheiros de índice BAM, que são utilizados como entrada para a identificação de fusão de ARN e de variantes de união exão-intrão de ARN.

Identificações de fusão de ARN

A identificação de fusões é realizada para bancos de amostras de ARN (excluindo controlos sem modelo de ARN). As fusões candidatas são identificadas a partir de pares de leitura anómalos (leituras alinhadas com diferentes cromossomas ou em orientações inesperadas) nos ficheiros BAM (gerados durante o Alinhamento de ARN) para os genes-alvo de fusão de TSO Comprehensive (UE). Os fragmentos de apoio às fusões são montados em contigs de fusão candidatos. Os contigs de fusão candidatos são então alinhados de volta no genoma de referência. Estes contigs de fusão candidatos são então avaliados em relação a vários filtros, antes de serem comunicados como detetados. Estes filtros estão resumidos na tabela seguinte.

Filtro	Descrição
Impreciso	Um candidato de baixa resolução, não uma identificação de fusão montada.
RepeatOverlap	A fusão é marcada como sobreposta a uma região de repetição. Utilizado apenas como filtro para o mapeamento não exclusivo de candidatos a fusão.
WeakBreakend	A evidência de leitura/alinhamento num lado da fusão é fraca. Este filtro indica principalmente que os fragmentos apenas se sobrepõem à fusão por alguns pares de bases. Em alternativa, pode indicar demasiada homologia.
DuplicateContig	Os dois meios-contigs da fusão são compostos pela mesma sequência.
ContigIntragenic	O realinhamento de meios-contigs produz alinhamentos que mapeiam para o mesmo gene em ambos os lados (ou dentro de 1 kb, se não anotado).
LowQ	As leituras de fragmentos únicos de apoio às fusões são inferiores a um limiar predefinido (o limiar é de 5 para 9–16 milhões de fragmentos; 6 para 16–26 milhões de fragmentos; 7 para 26–30 milhões de fragmentos).

Podem ser detetadas fusões adicionais através do processo de identificação de variantes de união exão-intrão de ARN (consulte [Identificação de variantes de união exão-intrão de ARN na página 15](#) e [Incorporação de fusões de ARN na página 16](#)).

Identificação de variantes de união exão-intrão de ARN

A identificação de variantes de união exão-intrão de ARN é realizada para bancos de amostras de ARN (excluindo controlos sem modelo de ARN). As variantes de união exão-intrão candidatas (zonas) do Alinhamento de ARN são comparadas com uma base de dados de transcrições conhecidas e uma linha de base de variante de união exão-intrão de zonas não tumorais geradas a partir de um conjunto de

amostras FFPE normais de diferentes tipos de tecido. Quaisquer variantes de união exão-intrão que correspondam à base de dados ou à linha de base são filtradas, a menos que estejam num conjunto de zonas com função oncológica conhecida. Se houver apoio de leitura suficiente, a variante de união exão-intrão candidata é mantida. Este processo também identifica fusões de ARN candidatas (consulte [Incorporação de fusões de ARN na página 16](#)).

Incorporação de fusões de ARN

Fusões identificadas durante a identificação da fusão de ARN são incorporadas a fusões de genes proximais, identificados durante a identificação de variantes de união exão-intrão de ARN. As fusões incorporadas são então anotadas com símbolos ou nomes de genes, em relação a uma base de dados estática de transcrições (GENCODE versão 19). O resultado deste processo é um conjunto de identificações de fusão que são elegíveis para comunicação.

Anotação da variante de união exão-intrão de ARN

As variantes de união exão-intrão de ARN detetadas são anotadas utilizando o motor de anotação Nirvana, com informações da base de dados RefSeq. A anotação das variantes de união exão-intrão é realizada várias vezes de forma independente, conforme descrito nas secções seguintes.

Base de dados RefSeq estática para identificações de diagnóstico complementar

O Nirvana anota as identificações de variantes de união exão-intrão de ARN detetadas com bases de dados RefSeq estáticas (não atualizáveis) para utilização pelas Identificações de diagnóstico complementar a jusante (consulte [Identificações de diagnósticos complementares na página 17](#)). As variantes de união exão-intrão são anotadas com alterações ao nível da transcrição (exões afetados na transcrição de gene), em relação ao RefSeq. Esta base de dados RefSeq é a mesma que a base de dados RefSeq estática utilizada pelo processo de Anotação de Variante Pequena.

Base de dados RefSeq atualizável para perfil tumoral

O Nirvana anota as identificações de variantes de união exão-intrão de ARN detetadas, com uma base de dados RefSeq atualizável como parte de um processo de perfil tumoral de variantes a jusante (consulte [Perfil tumoral de variantes na página 18](#)). As variantes de união exão-intrão são anotadas com alterações ao nível da transcrição (exões afetados na transcrição de gene), em relação ao RefSeq. A base de dados RefSeq atualizável está incluída como parte da KB e pode ser atualizada periodicamente, para ser compatível com outros conteúdos da KB.

Controlo de qualidade para bancos de amostras de ARN

Os indicadores de CQ são utilizados para avaliar a validade dos bancos de amostras de ARN FFPE-Sólido. Se um indicador de CQ não estiver dentro do intervalo aceitável, o CQ do banco de ARN é comunicado como FAIL (NÃO PASSOU) e não estão disponíveis resultados para fusões ou variantes de união exão-intrão. Além disso, não está disponível um resultado de diagnóstico complementar ou perfil tumoral, se depender da passagem do CQ do banco de ARN.

Os resultados de CQ do banco de ARN estão disponíveis no ficheiro `MetricsOutput.tsv`. Consulte [Saída de indicadores na página 53](#).

Transcrições

Uma transcrição é uma cadeia de ARN que é transcrita do ADN. Esse ARN pode então ser traduzido para criar uma proteína. Um gene pode ter múltiplas transcrições (por exemplo, se forem utilizados promotores diferentes ou existem diferentes padrões de união exão-intrão de exões). Cada transcrição tem um número único. Na nomenclatura HGVS, uma alteração de nucleotídeo que afeta uma sequência de codificação pode ser listada com referência a uma transcrição. A primeira letra indica o alelo do tipo selvagem e a segunda letra indica o alelo da variante. Por exemplo, NM_004333.4:c.1799T>A significa que na posição 1799 da transcrição NM_004333.4, o ARN codifica um T no genoma de referência, mas é alterado para um A nesta variante.

Relatórios de controlo

É gerado um relatório de saída de controlo para cada análise e inclui uma avaliação de cada controlo incluído no ensaio. O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) não invalida automaticamente as amostras de doentes, com base nos resultados da amostra de controlo.

Consulte o *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789) para obter orientação sobre a validade do ensaio e a validade das amostras do doente, com base nos resultados dos controlos.

O relatório de saída de controlo está disponível no ficheiro `ControlOutput.tsv`. Consulte [Relatório de saída de controlo na página 49](#).

Identificações de diagnósticos complementares

Para cada utilização prevista de diagnóstico complementar (CDx) instalada, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) determina a aplicabilidade da utilização prevista de CDx para cada amostra de doente, com base no respetivo tipo de tumor da amostra. Se o tipo de tumor da amostra do doente for uma correspondência exata ou descendente do tipo de tumor para uma utilização prevista de CDx, é

considerado aplicável a essa utilização prevista de CDx. Consulte [Selecionar um tipo de tumor na página 6](#), para obter mais informações sobre a ontologia da doença. Se o tipo de tumor do doente não for aplicável a uma utilização prevista de CDx, esta não será avaliada para essa amostra.

Se um banco de sequenciação necessário (ADN ou ARN) para uma utilização prevista de CDx não estiver sequenciado ou falhar o CQ, a amostra do doente não será avaliada para essa utilização prevista de CDx. Se um tipo de variante (como variantes pequenas) ou biomarcador necessário para uma utilização prevista de CDx falhar o CQ, a amostra do doente não será avaliada para essa utilização prevista de CDx.

Assim que for determinado que uma utilização prevista de CDx é aplicável a uma amostra de doente, os bancos necessários são sequenciados e as medidas de CQ necessárias são aprovadas, a utilização prevista de diagnóstico complementar será avaliada para a amostra de doente. As variantes e/ou biomarcadores detetados na amostra do doente são avaliados para determinar o resultado para a utilização prevista de CDx. A avaliação é feita através de um algoritmo específico para a utilização prevista de CDx, que avalia a presença e/ou ausência de variantes/biomarcadores que correspondam à utilização prevista de CDx.

Resultados de diagnósticos complementares

Os resultados das identificações CDx são disponibilizados no TSO Comprehensive (UE) relatório (consulte o Relatório [Relatório TruSight Oncology Comprehensive \(UE\) na página 21](#)). As utilizações previstas de CDx positivo são apresentadas na secção Resultados de diagnósticos complementares (Nível 1) do relatório TSO Comprehensive (UE).

Perfil tumoral de variantes

Após a determinação dos resultados de diagnósticos complementares, todas as variantes que passaram e que foram detetadas numa amostra de doente são comparadas com a KB instalada, para determinar os achados genómicos que têm evidência de significância clínica ou potencial significância clínica. Este processo é chamado de perfil tumoral de variantes. Um achado genómico é uma variante única com evidência de significância clínica ou potencial significância clínica, ou um agrupamento de variantes que, quando detetadas em conjunto, têm evidência de significância clínica ou potencial significância clínica.

Quando múltiplas variantes são listadas em conjunto como um achado genómico, significa que existem evidências de significância clínica ou potencial significância clínica para essas variantes em conjunto, em pelo menos uma das fontes listadas nos detalhes informáticos do relatório. Se existirem vários achados genómicos e uma variante estiver incluída em mais do que um destes achados, essa variante pode ser listada mais do que uma vez num relatório. Uma variante única só será listada ao mais alto nível, quando cumprir os critérios para comunicação. Cada um dos seguintes exemplos de significância clínica envolveu múltiplas variantes:

- NTRK1 p.(Gly595R) está indicada para causar resistência a um ou mais inibidores de TRK, em doentes com uma fusão de TRK elegível (informação de prescrição de Larotrectinib 211710s000IbI).

- Foi observado que um doente no ensaio clínico LIBRETTO-001 tinha RET D898_E901del e RET D903_S904delinsEP. O doente apresentou resposta tumoral ao tratamento com um inibidor RET (PMID 32846061).
- Uma análise exploratória dos ensaios BOLERO-1 e -3 sugeriu que as doentes, com cancro da mama com amplificação de ERBB2, beneficiaram clinicamente da inibição de mTOR se os tumores apresentassem ativação da via PI3K ou mutações AKT1 E17K (PMID 27091708).
- Uma mutação BRAF p.(Val600E) co-ocorrendo com a mutação do promotor TERT está associada a um prognóstico desfavorável no carcinoma papilar da tireoide, de acordo com as principais diretrizes dos EUA.

Achados genómicos com evidência de significância clínica

Os achados genómicos com evidência de significância clínica são comunicados na secção Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) do relatório TSO Comprehensive (UE) (consulte o Relatório [Relatório TruSight Oncology Comprehensive \(UE\) na página 21](#)). Os achados genómicos são comunicados nos Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2), se cumprirem os seguintes critérios:

- O achado genómico está associado a benefício ou falta de benefício de uma terapêutica, conforme evidenciado por um rótulo do medicamento aprovado pela EMA ou rótulo do medicamento aprovado pela FDA. O tipo de tumor da amostra tem de ser igual ou descendente do tipo de tumor da associação na KB na ontologia da doença. Consulte [Selecionar um tipo de tumor na página 6](#), para obter mais informações sobre a ontologia da doença.
- O achado genómico está associado ao benefício ou à falta de benefício de uma terapêutica, tem relevância diagnóstica ou tem relevância prognóstica, conforme evidenciado por uma ESMO, ASCO ou outras diretrizes publicadas de prática clínica importantes dos EUA. O tipo de tumor da amostra tem de ser igual ou descendente do tipo de tumor da associação na KB na ontologia da doença. Consulte [Selecionar um tipo de tumor na página 6](#), para obter mais informações sobre a ontologia da doença.

Achados genómicos com potencial significância clínica

Os achados genómicos com potencial significância clínica são relatados na secção Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3) do relatório TSO Comprehensive (UE) (ver [Relatório TruSight Oncology Comprehensive \(UE\) na página 21](#)). Os achados genómicos são comunicados nos Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3), se cumprirem os seguintes critérios:

- O achado genómico cumpre os critérios dos Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) (por exemplo, rótulo do medicamento aprovado pela EMA, rótulo do medicamento aprovado pela FDA, diretrizes da ESMO, diretrizes da ASCO ou outra diretriz principal dos EUA), mas apenas quando o tipo de tumor da amostra não corresponder ao tipo de tumor na associação à KB. O tipo de tumor da amostra não pode, portanto, ser igual e não ser descendente do tipo de tumor da associação à KB.

- A variante tem uma associação terapêutica, diagnóstica ou prognóstica, na literatura clínica que descreve um estudo clínico. O tipo de tumor da amostra tem de ser igual ou descendente do tipo de tumor da associação à KB.
- A variante está incluída nos critérios de elegibilidade para um ensaio clínico de inclusão (fase I/II, II, II/III, III ou IV) registado em clinicaltrials.gov ou no registo de ensaios clínicos da UE (EUCTR). O tipo de tumor da amostra tem de ser igual a, ou descendente do tipo de tumor do ensaio clínico.

A TMB e a MSI são sempre comunicadas em Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3), independentemente do tipo de tumor da amostra.

Alterações de nivelamento devido a atualizações de KB

À medida que as evidências clínicas se acumulam para variantes na oncologia de precisão, as atualizações de KB são disponibilizadas para refletir as alterações. Variantes que inicialmente não eram comunicáveis, devido à falta de evidências clínicas, podem ser comunicadas posteriormente em Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) ou Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3), através de uma atualização do conteúdo de KB. Da mesma forma, as variantes podem passar do Nível 2 para o 3 ou vice-versa quando o conteúdo da KB é atualizado. As variantes detetadas que não cumprem os critérios para qualquer nível não são comunicadas. As associações de suscetibilidade ou risco de cancro são excluídas da KB e não têm impacto no nivelamento. As associações terapêuticas utilizadas para nivelamento estão limitadas a terapêuticas oncológicas e imunoterapias direcionadas (não incluindo imunoterapias baseadas em células).

Resultados positivos de CDx

As variantes de diagnóstico complementar comunicadas nos resultados de diagnóstico complementar (Nível 1) são excluídas de serem comunicadas como achados genómicos de variante única em Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) e Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3). No entanto, os Achados genómicos que envolvem múltiplas variantes podem ainda ser comunicados em Achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) e Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3), mesmo que uma das variantes seja comunicada em resultados de diagnósticos complementares (Nível 1).

Anotações COSMIC

As variantes comunicadas nos Achados genómicos com evidência de significância clínica ou Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 2 ou 3) são anotadas com um ID COSMIC, conforme aplicável, a partir da base de dados do Catálogo de Mutações Somáticas no Cancro (COSMIC), que é incluída como parte da KB.

Resultados da análise

Quando a análise estiver concluída, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) gera uma pasta de análise na pasta de saída configurada para o sistema. Consulte o *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx (documento n.º 1000000009513)* para obter mais informações sobre a configuração da pasta de saída.

Para ver resultados da análise:

1. Navegue até ao diretório que contém a pasta de análise.
2. Abra a pasta de análise para ver os ficheiros de saída.

O nome da pasta de análise é formatado como `Analysis_#`, em que `#` é predefinido para 1 e é incrementado sucessivamente de um em um para cada recolocação de análise em fila de espera. É criada uma subpasta, `YYYYMMDD_HHMMSS`, dentro da pasta de análise, que indica a data e hora da análise (por exemplo, `20210101_145958`).

Ficheiros

Esta secção descreve os ficheiros de saída de resumo, gerados durante a análise.

Relatórios de resultados

Os relatórios do TSO Comprehensive (UE) são produzidos em formato PDF e JSON para cada amostra de doente que tenha concluído a análise com sucesso. Os resultados são apresentados para pré-visualização no separador Samples and Results (Amostras e resultados) na secção Results Reports (Relatórios de resultados). As amostras que não concluíram a análise com sucesso são listadas com uma mensagem de erro. Selecione **Export Report** (Exportar relatório) para descarregar um TSO Comprehensive (UE) relatório em formato PDF. Consulte a pasta de resultados de análises para obter relatórios do TSO Comprehensive (UE) para todas as amostras concluídas.

Relatório TruSight Oncology Comprehensive (UE)

As tabelas seguintes descrevem as secções que constituem os relatórios do TSO Comprehensive (UE) produzidos para cada amostra de doente nos formatos PDF e JSON. O relatório PDF é legível por humanos, enquanto o relatório JSON é construído com estruturas de dados, que se destinam a ser analisadas por máquinas. As informações encontradas apenas no relatório JSON e não refletidas no relatório PDF estão marcadas como ND para este relatório. Variantes, não comunicadas nos resultados de diagnósticos complementares (nível 1) ou que não cumpram os critérios de inclusão nos Achados genómicos com evidência de significância clínica ou Achados genómicos com potencial significância clínica (níveis 2 ou 3), não são incluídas nos relatórios.

Consulte *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE) (documento n.º 200007789)* para interpretação dos resultados.

Consulte o esquema JSON nas páginas de apoio TSO Comprehensive (UE) no site de apoio Illumina, para obter informações adicionais sobre a estrutura, campos e valores possíveis no relatório JSON.

- **Informações sobre a amostra, ensaio e análise** – Contém informações gerais sobre a amostra do doente e o relatório.

Tabela 1 Informações sobre amostras, ensaios e análises

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Data do relatório	reportDate	Data em que o relatório foi gerado.
ND	reportTime	Hora em que o relatório foi gerado.
ID da amostra	sampleInformation / sampleId	Identificador de amostra. Os dados demográficos do doente não estão incluídos.
Tipo de tumor	sampleInformation / tumorType	Tipo de tumor associado à amostra do doente.
ND	sampleInformation / tumorTypeCode	Tipo de código de tumor associado à amostra do doente.
ND	sampleInformation / tumorTypePath	Via do tipo de tumor (relativamente à ontologia da doença) associada à amostra do doente.
ND	sampleInformation / tumorTypeCodePath	Via do código do tipo de tumor (relativamente à ontologia da doença) associada à amostra do doente.
Sexo	sampleInformation / sex	Sexo do doente (masculino, feminino ou desconhecido).
Data de análise	sampleInformation / analysisDate	Data em que a análise secundária foi concluída.
ND	sampleInformation / analysisTime	Hora em que a análise secundária foi concluída.
ID do ensaio	sampleInformation / analysisRunId	ID do ensaio de sequenciação.
ND	sampleInformation / analysisRunName	Nome do ensaio de sequenciação.

- **Controlo de qualidade** – Contém informações sobre o controlo de qualidade. Para obter mais informações sobre como o controlo de qualidade é avaliado, consulte o [Indicadores de controlo de qualidade na página 68](#).

Tabela 2 Controlo de qualidade

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
CQ do ensaio	qualityControl / status / (item de matriz com rótulo = "Run QC" [CQ do ensaio])	O CQ do ensaio (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND)) aplica-se a todas as amostras contidas num único ensaio de sequenciação. • PASS (PASSOU) – O ensaio é válido. • FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (N/D) – O ensaio é inválido. Todos os estados de CQ específicos de amostras de ARN e ADN são N/A (ND) (CQ do banco de ADN, CQ de MSI de ADN, CQ de variantes pequenas de ADN e de TMB, CQ da variante do número de cópia de ADN, CQ do banco de ARN) e não existem variantes ou biomarcadores listados no relatório. Consulte o Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE) (documento n.º 200007789) para obter orientações sobre a validade do ensaio e a validade das amostras do doente, com base nos resultados controlos.
CQ do banco de ARN	qualityControl / status / (item de matriz com rótulo = "RNA Library QC" [CQ do banco de ARN])	O CQ do banco de ARN (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND)) aplica-se ao banco de ARN que foi sequenciado. • PASS (PASSOU) – O banco de ARN passou em todos os indicadores de CQ específicos de ARN. • FAIL (NÃO PASSOU) – O banco de ARN falhou um ou mais indicadores de CQ específicos de ARN. • N/A (ND) – O banco de ARN para a amostra não foi sequenciado ou o CQ do ensaio teve um valor de FAIL (NÃO PASSOU). Se o valor for FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND), não existem tipos de variantes de ARN (variantes de união exão-intrão ou de fusão) no relatório.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
CQ do banco de ADN	qualityControl / estado / (item de matriz com rótulo = "DNA Library QC" (CQ do banco de ADN))	O CQ do banco de ADN (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND)) aplica-se ao banco de ADN que foi sequenciado. • PASS (PASSOU) – O banco de ADN passou no indicador de CQ da contaminação. • FAIL (NÃO PASSOU) – O banco de ADN falhou o indicador de CQ da contaminação. • N/A (ND) – O banco de ADN para a amostra não foi sequenciado ou o CQ do ensaio tinha um valor de FAIL (NÃO PASSOU). Se o valor for FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND), não são comunicados quaisquer tipos de variantes de ADN (variantes pequenas, variantes de números de cópias) ou biomarcadores de ADN (TMB, MSI).
CQ de MSI de ADN	qualityControl / status / (item de matriz com rótulo = "DNA MSI QC" [CQ de MSI de ADN])	O CQ de MSI de ADN (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (N/D)) aplica-se ao banco de ADN FFPE-Sólido que foi sequenciado. • PASS (PASSOU) – O banco de ADN passou no indicador de CQ específico de MSI e CQ do banco de ADN a montante. • FAIL (NÃO PASSOU) – O banco de ADN falhou o indicador de CQ específico de MSI. • N/A (ND) – O banco de ADN para a amostra não foi sequenciado, o CQ do banco de ADN para a amostra foi FAIL (NÃO PASSOU) ou o CQ do ensaio teve um valor de FAIL (NÃO PASSOU). Se o valor for FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND), o biomarcador de MSI não é relatado e listado como Not evaluable (Não avaliável).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
CQ de variante pequena de ADN e de TMB	Controlo de qualidade / estado / (item de matriz com rótulo = “DNA Small Variant & TMB QC” (CQ de pequenas variantes de ADN e de TMB))	O CQ de pequena variante de ADN e de TMB (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND)) aplicam-se ao banco de ADN que foi sequenciado. • PASS (PASSOU) – O banco de ADN passou nos indicadores de CQ específicos de pequena variante e TMB e nos indicadores de CQ do banco de ADN a montante. • FAIL (NÃO PASSOU) – O banco de ADN falhou um ou mais dos indicadores de CQ específicos da variante pequena e da TMB. • N/A (ND) – O banco de ADN para a amostra não foi sequenciado, o CQ do banco de ADN para a amostra foi FAIL (NÃO PASSOU) ou o CQ do ensaio teve um valor de FAIL (NÃO PASSOU). Se o valor for FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND), não existem variantes pequenas no relatório e o biomarcador TMB está listado como Not evaluable (Não avaliável).
CQ da variante do número de cópias de ADN	qualityControl / status / (item de matriz com rótulo = “DNA Copy Number Variant QC” [CQ da variante do número de cópias de ADN])	O CQ (PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND)) da variante do número de cópias de ADN (CNV) aplica-se ao banco de ADN que foi sequenciado. • PASS (PASSOU) – O banco de ADN passou todos os indicadores de CQ específicos de variante do número de cópias e nos indicadores de CQ do banco de ADN a montante. • FAIL (NÃO PASSOU) – O banco de ADN falhou um ou mais dos indicadores de CQ específicos da variante do número de cópias. • N/A (ND) – O banco de ADN para a amostra não foi sequenciado, o CQ do banco de ADN para a amostra foi FAIL (NÃO PASSOU) ou o CQ do ensaio teve um valor de FAIL (NÃO PASSOU). Se o valor for FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (ND), não existem amplificações de genes no relatório.

- **Configuração do módulo de análise e da Base de Conhecimentos do TruSight Oncology Comprehensive (UE)** – Contém informações sobre o software e versões da KB utilizadas, quando o relatório foi gerado.

Tabela 3 Módulo de análise e configuração da KB de TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Versão da Base de Conhecimentos	softwareConfiguration / knowledgeBaseVersion	Versão da Base de Conhecimentos instalada no Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
Data da publicação da Base de Conhecimentos	softwareConfiguration / knowledgeBasePublishedDate	Data associada à Base de Conhecimentos que foi utilizada para gerar o relatório.
Versão do módulo	softwareConfiguration / moduleSoftwareVersion	Versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) utilizado para gerar o relatório.
Versão do Claims Package	softwareConfiguration / claimsPackageVersion	Versão do Claims Package instalado com o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

- **Resultados de diagnósticos complementares (Nível 1)** – Os resultados para utilizações previstas de diagnósticos complementares (CDx), em que foi detetada uma variante ou biomarcador associado, são listados nos relatórios PDF e JSON. Utilizações previstas adicionais de diagnóstico complementar em que uma variante ou biomarcador associado não foi detetado, ou avaliado, estão listadas apenas no relatório JSON. Consulte [Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar na página 35](#).

Tabela 4 Resultados de diagnósticos complementares

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
[Caixa de mensagem]	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / noEntryText	Não foram detetados biomarcadores de diagnóstico associados para o tipo de tumor da amostra indicado. Consulte a Tabela de utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar. Esta mensagem é incluída quando qualquer uma das seguintes situações for verdadeira para todas as utilizações previstas do CDx: • A amostra passa no CQ, mas não foi detetada qualquer variante ou biomarcador associado ou o seu tipo de tumor não é aplicável. • A amostra falha nos indicadores de CQ necessários e o seu tipo de tumor não é aplicável.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
[Caixa de mensagem]	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / message	Um ou mais biomarcadores ou tipos de variantes falharam o CQ ou o ácido nucleico adequado não foi sujeito a ensaio. Esta mensagem é incluída quando pelo menos uma utilização prevista de CDx aplicável ao tipo de tumor da amostra não pôde ser avaliada devido a uma falha de CQ ou devido a não ter um banco de ADN ou ARN sequenciado. Quaisquer biomarcadores de CDx detetados aparecem numa tabela por baixo desta mensagem. Consulte Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar na página 35 para obter os motivos pelos quais uma utilização prevista de CDx não foi avaliada.
ND	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / companionDiagnosticName	Nome da utilização prevista do diagnóstico complementar. Inclui descrição de biomarcadores, terapêutica e tipo de tumor.
Variantes/Biomarcadores detetados	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / variants	Uma lista de variantes ou biomarcadores detetados associados a uma utilização prevista de CDx detetada para a amostra. No relatório JSON, este campo está vazio para utilizações previstas de CDx, se o resultado não for igual ao detetado.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Terapêutica	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / therapy	A terapêutica associada à utilização prevista de CDx.
Utilização	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / usage	Utilização da terapêutica de CDx (Indicated (Indicada) ou See note (Ver nota)). No relatório JSON, este campo existe para utilizações previstas de CDx, se o resultado não for igual ao detetado. Indicated (Indicado) – A terapêutica associada é indicada para utilização. See Note (Ver nota) – Uma nota descreve a utilização da terapêutica.
Detalhes	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / note reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / variants / (item de matriz para variante em achado genómico)	Contém uma nota opcional e uma lista de detalhes de variantes. No relatório PDF, a ordem dos detalhes de variantes corresponde à ordem das variantes listadas para o campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detetados). Consulte a Tabela 11 , Tabela 12 , Tabela 13 e Tabela 14 , para obter uma lista de campos de detalhes de variantes. No relatório JSON, estes campos estão vazios para utilizações previstas de CDx, se o resultado não for igual ao detetado.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
ND	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / detailedResult / result	Um valor codificado para o resultado da utilização prevista do CDx. Os valores possíveis incluem o seguinte: detected (detetado) – A utilização prevista de CDx é aplicável ao tipo de tumor da amostra e uma ou mais variantes ou biomarcadores associados à utilização prevista de CDx foram detetados na amostra. notDetected (não detetado) – A utilização prevista de CDx é aplicável ao tipo de tumor da amostra, mas não foram detetadas variantes ou biomarcadores associados à utilização prevista de CDx na amostra. tumorTypeNonMatch (não correspondência com o tipo de tumor) – A utilização prevista de CDx não é aplicável ao tipo de tumor da amostra. nucleicAcidNA – A amostra não tinha um banco de ADN ou ARN sequenciado, que é necessário para a utilização prevista de CDx. qcFail (não passou no CQ) – A utilização prevista de CDx não foi avaliada devido a uma falha do CQ. didNotCompleteAnalysis (análise não concluída) – A análise não foi concluída com êxito para a amostra. negative (negativo) – Valor do marcador de posição para utilização futura.

- **Other Alterations and Biomarkers Identified** (Outras alterações e biomarcadores identificados) – Esta secção contém informações de perfil tumoral para variantes detetadas, classificadas em achados genómicos com evidência de significância clínica (Nível 2) ou TMB, MSI e variantes detetadas categorizadas em Achados genómicos com potencial significância clínica (Nível 3). Consulte [Perfil tumoral de variantes na página 18](#), para obter detalhes sobre como é determinado um nível para variantes detetadas.
- **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Level 2)** (Achados genómicos com evidência de significância clínica [Nível 2]) – Cada entrada nesta secção é um achado genómico, que é uma variante única com evidência de significância clínica ou um agrupamento de variantes que, quando detetadas em conjunto, têm evidência de significância clínica. Se não forem detetadas variantes, o relatório apresenta uma mensagem No Detected Variants (Sem variantes detetadas).

Tabela 5 Achados genómicos com evidência de significância clínica

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Variantes detetadas	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (item de matriz para achado genómico) / variants	Uma lista de variantes detetadas que fazem parte do achado genómico. Para variantes pequenas, inclui o símbolo do gene e a alteração da proteína, alteração da transcrição ou alteração genómica no formato da Human Genome Variation Society (HGVS), por exemplo, NRAS p.(Gln61Arg). Para amplificações de genes, inclui o símbolo do gene seguido de Gain (Ganho), por exemplo, ERBB2 Gain. Para fusões, inclui os símbolos ou nomes de ambos os genes parceiros (da versão 19 da GENCODE), separados por um - ou /. Quando separada por um -, a ordem genética comunicada corresponde à orientação transcrita (5' a 3'). Quando separada por um /, não foi possível determinar a orientação. Se vários genes estiverem sobrepostos a um ponto de corte, todos são listados e delimitados por ponto e vírgula. Para variantes de união exão-intrão, inclui o símbolo do gene e exão ou exões afetados (conforme aplicável), por exemplo, MET Exon 14 skipped (exão 14 do MET ignorado).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Detalhes	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (item de matriz para achado genómico) / variants / (item de matriz para variante em achado genómico)	Contém uma lista de detalhes de variantes. No relatório PDF, a ordem dos detalhes de variantes corresponde à ordem das variantes listadas para o campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detetados). Consulte Detalhes de variantes pequenas no relatório na página 39 , Detalhes da amplificação do gene no relatório na página 43 , Detalhes de fusão no relatório na página 44 e Detalhes de variantes de união exão-intrão no relatório na página 46 para obter uma lista dos campos de detalhes da variante.

- **Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Level 3)** (Achados genómicos com potencial significância clínica [Nível 3]) – A TMB e a MSI são ambas relatadas nesta secção, quando existe um banco de ADN sequenciado para a amostra. Uma entrada nesta secção é um achado genómico, que é uma variante única com potencial significância clínica ou um agrupamento de variantes que, quando detetadas em conjunto, têm potencial significância clínica. Se não forem detetadas variantes, o relatório apresenta uma mensagem No Detected Variants (Sem variantes detetadas).

Tabela 6 Achados genómicos com potencial significância clínica

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
TMB	reportFindings / otherFindings / biomarkers / tumorMutationalBurden	A TMB é uma medição do número estimado de mutações somáticas transportadas por células tumorais por megabase, na região de codificação. A TMB é comunicada como Not evaluable (Não avaliável) se não puder ser avaliada devido a uma falha de CQ ou se não tiver sido sequenciado um banco de ADN para a amostra. A TMB está sempre incluída nos achados genómicos com potencial significância clínica (nível 3).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
MSI	reportFindings / otherFindings / biomarkers / microsatelliteInstability	Estado de MSI. Os valores possíveis incluem o seguinte: MS-Stable (MS-estável) – Microssatélite estável. MSI-High (MSI-Elevada) – Instabilidade de microssatélites elevada. Not evaluable (Não avaliável) – O estado de MSI não pôde ser avaliado devido a uma falha de CQ ou à não sequenciação de um banco de ADN para a amostra. A MSI está sempre incluída nos achados genómicos com potencial significância clínica (nível 3).
Variantes detetadas	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWith PotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (item de matriz para achado genómico) / variants / (all array items) / detectedVariantLabel	Uma lista de variantes detetadas que fazem parte do achado genómico. Para variantes pequenas, inclui o símbolo do gene e a alteração da proteína, alteração da transcrição ou alteração genómica no formato da Human Genome Variation Society (HGVS), por exemplo, NRAS p.(Gln61Arg). Para amplificações de genes, inclui o símbolo do gene seguido de Gain (Ganho), por exemplo, ERBB2 Gain. Para fusões, inclui os símbolos ou nomes de ambos os genes parceiros (da versão 19 da GENCODE), separados por um - ou /. Quando separada por um -, a ordem genética comunicada corresponde à orientação transcrita (5' a 3'). Quando separada por um /, não foi possível determinar a orientação. Se vários genes estiverem sobrepostos a um ponto de corte, todos são listados e delimitados por ponto e vírgula. Para variantes de união exão-intrão, inclui o símbolo do gene e exão ou exões afetados (conforme aplicável), por exemplo, MET Exon 14 skipped (exão 14 do MET ignorado).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Detalhes	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (item de matriz para achado genómico) / variants	Contém uma lista de detalhes de variantes. No relatório PDF, a ordem dos detalhes de variantes corresponde à ordem das variantes listadas para o campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detetados). Consulte Detalhes de variantes pequenas no relatório na página 39 , Detalhes da amplificação do gene no relatório na página 43 , Detalhes de fusão no relatório na página 44 e Detalhes de variantes de união exão-intrão no relatório na página 46 para obter uma lista dos campos de detalhes da variante.

- **CQ de diagnósticos complementares** – Esta secção lista as posições genómicas associadas a uma utilização prevista de CDx que não tinha profundidade suficiente para fazer uma identificação de referência confiante. Apenas são listadas as utilizações previstas de CDx que envolvem variantes pequenas e que foram avaliadas para uma amostra.

Tabela 7 CQ de diagnósticos complementares

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
[Lista de posições]	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / insufficientQuality / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / positions	Uma lista de posições genómicas para a utilização prevista associada de CDx, com cobertura insuficiente.

- **Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar** – Esta secção lista todas as utilizações previstas instaladas de CDx, com um campo que indica se a utilização prevista de CDx foi avaliada para a amostra. Se uma utilização prevista de CDx não tiver sido avaliada, é apresentado um motivo.

Tabela 8 Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Tipo de tumor	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / tumorType	De acordo com a declaração de Utilização Prevista.
Biomarcadores	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / biomarkers	De acordo com a declaração de Utilização Prevista.
Terapêutica	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / therapy	De acordo com a declaração de Utilização Prevista.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Utilização prevista de CDx avaliada	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / intendedUseEvaluated	Indica se a utilização prevista de CDx foi avaliada para a amostra (Evaluated [Avaliada]/Not Evaluated [Não avaliada]). A avaliação da utilização prevista de CDx requer a aprovação das categorias específicas de CQ do ácido nucleico ou variante/tipo de biomarcador associado à utilização prevista de CDx. As utilizações previstas de CDx associadas à deteção de variantes pequenas (SNV, MNV, Indel) requerem que o ADN seja sequenciado e que as seguintes categorias de CQ passem: • CQ do ensaio • CQ do banco de ADN • CQ de variantes pequenas de ADN e de TMB As utilizações previstas de CDx associadas à deteção de fusões requerem que o ARN seja sequenciado e que as seguintes categorias de CQ passem: • CQ do ensaio • CQ do banco de ARN Para ser avaliado, o tipo de tumor da amostra tem de ser igual ou um subtipo do tipo de tumor listado na tabela Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar. Consulte Selecionar um tipo de tumor na página 6.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Comentário	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (item de matriz para utilização prevista de CDx) / comment	Se o campo CDx Intended Use Evaluated (Utilização prevista de CDx avaliada) for Evaluated (Avaliada) e não forem necessários comentários adicionais, este campo apresenta um traço. Se o campo CDx Intended Use Evaluated (Utilização prevista de CDx avaliada) for Evaluated (Avaliada) e existirem comentários adicionais para listar, pode ser apresentado um comentário como o seguinte: Exemplo: - Algumas posições genómicas associadas ao pedido de CDx tinham cobertura insuficiente. Consulte a secção Posições genómicas de diagnósticos complementares com Cobertura Insuficiente para Detecção de Variantes Pequenas para obter detalhes. Se o campo CDx Intended Use Evaluated (Utilização prevista de CDx avaliada) for Not Evaluated (Não avaliada), é apresentado um comentário como o seguinte: Exemplos: - O tipo de tumor da amostra não corresponde ao tipo de tumor correspondente à utilização prevista de CDx. - Dados de ADN ou ARN associados a um biomarcador de CDx não disponível - A categoria de CQ necessária não foi aprovada.
Sobre o teste, detalhes informáticos, limitações – Contém informações gerais sobre o teste, bem como uma lista de limitações.		

Tabela 9 Sobre o teste, detalhes informáticos, limitações

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Sobre o teste	about / description	Descrição do teste.
Detalhes informáticos	details / (uma propriedade JSON por subsecção)	Uma breve descrição das secções do relatório e outros detalhes informáticos.
Limitações	limitations / description	Lista de limitações do ensaio e do relatório.

- **Painel de genes TruSight Oncology Comprehensive (UE)** – Contém informações sobre o painel de genes.

Tabela 10 Painel de genes TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON	Descrição
Painel de genes	genePanel / geneList / genes genePanel / geneList / genes / variants	A lista de genes que fazem parte do painel, incluindo uma nota de rodapé indicando que tipos de variantes são avaliados para que genes. Variantes pequenas são identificadas em todos os genes.

- **Details in Report** (Detalhes no relatório) – Contém informações sobre variantes pequenas, amplificações genéticas, variantes de fusão e variantes de união exão-intrão.

Tabela 11 Detalhes de variantes pequenas no relatório

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Tipo	type / value	O tipo detalhado de variante. Os valores possíveis para variantes pequenas incluem: SNV – Variante de nucleótido único. Insertion (Inserção) – Adição de nucleótidos até 25 bp. Deletion (Deleção) – Remoção de nucleótidos até 25 bp. MNV – Variante de nucleótidos múltiplos, sendo uma substituição de dois ou três nucleótidos pelo mesmo número de nucleótidos. Indel – Um ou mais nucleótidos substituídos por um ou mais nucleótidos e não é uma SNV ou MNV. Isto é normalmente referido como “delins” (deleções + inserções).
VAF	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = “VAF”) / value	Frequência de alelos de variantes (como percentagem).
Consequência	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = “Consequence” [Consequência]) / value	Variante de consequência da ontologia da sequência.
Alteração de proteínas	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = “Protein Change” [Alteração de proteínas]) / value	Alteração na sequência de referência de proteínas na nomenclatura HGVS, conforme aplicável.
Alteração de nucleótidos	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = “Nucleotide Change” [Alteração de nucleótidos]) / value	Alteração na sequência de referência do ADN de codificação (transcrição RefSeq) na nomenclatura HGVS. Se a variante não tiver impacto numa transcrição, é incluída a alteração à sequência de referência genómica na nomenclatura HGVS.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Posição Genómica	adicionallInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Genomic Position" [Posição genómica]) / value	Posição genómica (hg19) no cromossoma:formato posição. Refere-se à posição da primeira base no alelo de referência.
Alelo de referência	adicionallInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Reference Allele" [Alelo de referência]) / value	Alelo de referência.
Alelo alternativo	adicionallInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Alternate Allele" [Alelo alternativo]) / value	Alelo alternativo.
ND	cosmicids	Lista de ID de mutação genómica associados à variante da base de dados Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC) (Catálogo de mutações somáticas no cancro), conforme aplicável.
ND	detailedSmallVariantData / vcfChromosome	Cromossoma.
ND	detailedSmallVariantData / vcfPosition	Posição genómica (hg19). Refere-se à posição da primeira base no alelo de referência (detailedSmallVariantData / campo referenceAllele).
ND	detailedSmallVariantData / vcfRefAllele	O alelo de referência.
ND	detailedSmallVariantData / vcfVariantFrequency	Frequência de alelos de variantes.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts	Anotações detalhadas ao nível da transcrição para uma transcrição (conforme aplicável). Apenas está incluída uma única transcrição preferencial.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / transcript	ID da transcrição.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / source	Fonte de transcrição (por exemplo, RefSeq).
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / bioType	Uma classificação de biotipo Ensembl para a transcrição.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / aminoAcids	A alteração nos aminoácidos, conforme aplicável (por exemplo, G/D).
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / cdnaPos	Posição de ADNc.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / codons	Alteração da sequência do codão (por exemplo, gGt/gAt), conforme aplicável.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / cdsPos	Posição da sequência de codificação, conforme aplicável.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / exons	Os exões afetados pela variante e a contagem total de exões, conforme aplicável. Por exemplo, 4-6/7 indicaria que os exões 4, 5 e 6 foram afetados e que esta transcrição contém 7 exões no total.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / introns	Os intrões afetados pela variante, conforme aplicável.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / geneld	ID do gene do National Center for Biotechnology Information (NCBI) (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia).
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / hgnc	Símbolo do gene do HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) (Comité de Nomenclatura de Genes HUGO).
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / consequence	Matriz de consequências de variantes da Ontologia da Sequência.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / hgvsc	Alteração da sequência de referência do ADN de codificação (transcrição RefSeq) na nomenclatura HGVS, conforme aplicável.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / hgvsp	Alteração na sequência de proteínas na nomenclatura HGVS, conforme aplicável.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / isCanonical	Exibe verdadeiro, se esta transcrição for considerada a transcrição canónica do gene, caso contrário exibe falso. Uma transcrição canónica para um gene é determinada da seguinte forma: Apenas transcrições NM e NR estão incluídas. As transcrições para um gene são ordenadas pela seguinte ordem: • As informações introduzidas de genoma de referência de locus (LRG) são anteriores às informações introduzidas não LRG. • Comprimento descendente do CDS. • Comprimento descendente da transcrição. • Número de registo. Com esta classificação, a primeira transcrição é considerada canónica.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / proteinId	ID da proteína.
ND	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (primeiro item de matriz) / proteinPos	Posição da proteína.

Tabela 12 Detalhes da amplificação do gene no relatório

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Tipo	type / value	O tipo detalhado de variante. Os valores possíveis para amplificações de genes incluem: CNV – Variante do número de cópias (as amplificações de genes são as únicas variantes do número de cópias listadas no relatório).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Fold Change	detailedCopyNumberVariantData / foldChange	A fold change da profundidade de leitura normalizada na amostra, em relação à profundidade de leitura normalizada nos genomas diplóides.
ND	detailedCopyNumberVariantData / copyNumberType	O valor é <DUP> para todas as amplificações de genes.
ND	detailedCopyNumberVariantData / gene	Símbolo do gene.
ND	detailedCopyNumberVariantData / chromosome	Cromossoma do gene.
ND	detailedCopyNumberVariantData / startPosition	Posição inicial (hg19) do gene.
ND	detailedCopyNumberVariantData / endPosition	Posição final (hg19) do gene.

As anotações (informações posicionais, consequências, etc.) fornecidas na [Tabela 13](#) baseiam-se em variantes que foram alinhadas com o genoma pelo lado esquerdo, de acordo com as normas de sequenciação da próxima geração. A única exceção a esta regra é que a notação HGVS é alinhada à direita com a respetiva sequência de referência de acordo com a norma HGVS. Quando as inserções e eliminações ocorrem em regiões genômicas de baixa complexidade, as representações alinhadas à esquerda e alinhadas à direita podem referir-se a diferentes localizações.

Tabela 13 Detalhes de fusão no relatório

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Tipo	type / value	O tipo detalhado de variante. Os valores possíveis para fusões incluem: Fusão
Ponto de corte 1	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Breakpoint 1" [Ponto de corte 1])	Fusão observada no ponto de corte 1 em ARN. Cromossoma:formato de posição (hg19).

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Ponto de corte 2	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Breakpoint 2" [Ponto de corte 2])	Fusão observada no ponto de corte 2 em ARN. Cromossoma:formato de posição (hg19).
Fragmentos de apoio às fusões	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Fusion Supporting Reads" [Fragmentos de apoio às fusões])	Contagem de fragmentos de apoio às fusões.
ND	detailedGeneFusionData / fusionDirectionalityKnown AndIndicatedByGeneOrder	Exibe verdadeiro quando a ordem do gene/ponto de corte corresponde à orientação transcrita (5' a 3'). Exibe falso quando não foi possível determinar a orientação.
ND	detailedGeneFusionData / fusionSupportingReads	Contagem de fragmentos de apoio às fusões.
ND	detailedGeneFusionData / partner1 / gene	Símbolos ou nome (da versão 19 do GENCODE) de genes sobrepostos no ponto de corte 1. Vários genes sobrepostos no mesmo ponto de corte são delimitados por ponto e vírgula.
ND	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome	Cromossoma do ponto de corte 1.
ND	detailedGeneFusionData / partner1 / position	Posição (hg19) do ponto de corte 1.
ND	detailedGeneFusionData / partner2 / gene	Símbolos ou nome (da versão 19 do GENCODE) de genes sobrepostos no ponto de corte 2. Vários genes sobrepostos no mesmo ponto de corte são delimitados por ponto e vírgula.
ND	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome	Cromossoma do ponto de corte 1.
ND	detailedGeneFusionData / partner1 / position	Posição (hg19) do ponto de corte 1.

Tabela 14 Detalhes de variantes de união exão-intrão no relatório

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
Tipo	type / value	O tipo detalhado de variante. Os valores possíveis para fusões incluem: Variante de união exão-intrão
Exões afetados	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Affected Exon(s)" [Exão ou exões afetados])	Os exões afetados pela variante de união exão-intrão, conforme aplicável. Por exemplo, 4-6 indicaria que os exões 4, 5 e 6 foram afetados.
Intrões afetados	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Affected Exon(s)" [Intrão ou intrões afetados])	Os intrões afetados pela variante de união exão-intrão, conforme aplicável. Por exemplo, 3 indicam que o intrão 3 foi afetado.
Transcrição	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Transcript" [Transcrição])	ID da transcrição (RefSeq).
Início do ponto de corte	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Breakpoint Start" [Início do ponto de corte])	Início do ponto de corte observado de variante de união exão-intrão em ARN. Cromossoma:formato de posição (hg19).
Final do ponto de corte	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Breakpoint End" [Final do ponto de corte])	Final do ponto de corte observado de variante de união exão-intrão em ARN. Cromossoma:formato de posição (hg19).
Leituras de apoio de uniões exão-intrão	additionalInfo / (item de matriz com propriedade de etiqueta = "Splice Supporting Reads" [Leituras de apoio de uniões exão-intrão])	Contagem de leituras de apoio de uniões exão-intrão.
ND	detailedSpliceVariantData / breakpointStartChromosome	Cromossoma do início do ponto de corte.
ND	detailedSpliceVariantData / breakpointStartPosition	Posição (hg19) do início do ponto de corte.
ND	detailedSpliceVariantData / breakpointEndChromosome	Cromossoma do final do ponto de corte.

Campo no relatório PDF	Campo no relatório JSON (caminho relativo na variante objeto JSON)	Descrição
ND	detailedSpliceVariantData / breakPointEndPosition	Posição (hg19) do final do ponto de corte.
ND	detailedSpliceVariantData / spliceSupportingReads	Contagem de leituras de apoio de uniões exão-intrão.
ND	detailedSpliceVariantData / annotation / source	Fonte de transcrição (por exemplo, RefSeq).
ND	detailedSpliceVariantData / annotation / gene	Símbolo do gene.
ND	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedExons	Os exões afetados pela variante de união exão-intrão e a contagem total de exões, conforme aplicável. Por exemplo, 4-6/7 indicaria que os exões 4, 5 e 6 foram afetados e que esta transcrição contém 7 exões no total.
ND	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedIntrons	Os intrões afetados pela variante de união exão-intrão e a contagem total de intrões, conforme aplicável. Por exemplo, 3/6 indicaria que o intrão 3 foi afetado e que esta transcrição contém 6 intrões no total.
ND	detailedSpliceVariantData / annotation / transcript	ID da transcrição.

Fichas de amostras

Nome do ficheiro: `SampleSheet.csv`

Para cada análise, o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) cria uma ficha de amostras delimitada por vírgulas (`SampleSheet.csv`). Este ficheiro contém informações relativas a amostras fornecidas ao software, durante a configuração do ensaio. Estas fichas de amostras incluem um cabeçalho com informações relativas ao ensaio e descritores para as amostras de bancos processadas numa determinada célula de fluxo (uma linha de dados por banco de amostras).



ATENÇÃO

Modificar o ficheiro da ficha de amostras provoca efeitos adversos a jusante, incluindo resultados incorretos ou falha na análise.

Tabela 15 Detalhes da folha de amostras

Nome da coluna	Descrição
Sample_ID	ID da amostra com “ADN” adicionado para bancos de ADN ou “ARN” adicionado para bancos de ARN.
I7_Index_ID	Nome de índice i7. Consulte as <i>Sequências do Adaptador Illumina (documento n.º 1000000002694)</i> para obter detalhes sobre como o ID do índice da ficha de amostras é mapeado para o ID do índice introduzido durante a configuração do ensaio.
index	Sequência de índice i7.
I5_Index_ID	Nome de índice i5. Consulte as <i>Sequências do Adaptador Illumina (documento n.º 1000000002694)</i> para obter detalhes sobre como o ID do índice da ficha de amostras é mapeado para o ID do índice introduzido durante a configuração do ensaio.
index2	Sequência de índice i5.
Sample_Type	ADN ou ARN.
Pair_ID	ID da amostra (o mesmo ID é utilizado para um banco de ADN e de ARN da mesma amostra).
Sample_Description	Descrição da amostra.
Tumor_Type	Tipo de tumor para amostras de doentes. Tipo de controlo para controlos.
Sex	Sexo (masculino, feminino ou desconhecido).

Relatório de saída de controlo

Nome do ficheiro: `ControlOutput.tsv`

O relatório de saída de controlo é um ficheiro delimitado por tabulações, que fornece informações de controlo de qualidade para quaisquer controlos que tenham sido incluídos no ensaio. O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) não invalida automaticamente as amostras de doentes, com base nos resultados da amostra de controlo.

Consulte o *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)* (documento n.º 200007789) para obter orientação sobre a validade do ensaio e a validade das amostras do doente, com base nos resultados dos controlos.

O relatório de saída de controlo contém as seguintes secções e os seus campos associados (o ID do ensaio é incluído, antes da primeira secção):

- **Control Types** (Tipos de controlo) – Contém informações sobre cada controlo incluído no ensaio.

Tabela 16 Tipos de controlo

Campo	Descrição
Control Type	O tipo de controlo do controlo. Os valores possíveis incluem: • DNA External Control (Controlo externo de ADN) • Controlo sem modelo de ADN • RNA External Control (Controlo externo de ARN) • RNA No-Template Control (Controlo sem modelo de ARN)
Sample_ID	ID da amostra do controlo. O valor é (Not Run) (Não ensaio) se este tipo de controlo não tiver sido incluído no ensaio.
AnalysisComplete	Indicação se a análise foi concluída para este controlo. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO), FALSE (FALSO), não aplicável.
Overall Result	O resultado de CQ para o controlo. Os valores possíveis incluem PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU), N/A (N/D).
Sensitivity Value	O valor de sensibilidade calculado para o controlo. Representa a proporção de variantes de controlo detetadas para o número total de variantes de controlo esperadas na amostra de controlo. Aplicável apenas para os seguintes tipos de controlo: • DNA External Control (Controlo externo de ADN) • RNA External Control (Controlo externo de ARN)
Sensitivity Threshold	O valor mínimo de sensibilidade necessário para que o controlo tenha um resultado de CQ de PASS (PASSOU). Aplicável apenas para os seguintes tipos de controlo: • DNA External Control (Controlo externo de ADN) • RNA External Control (Controlo externo de ARN)

- **Analysis Details** (Detalhes da análise) – Contém informações sobre a análise.

Tabela 17 Detalhes da análise

Campo	Descrição
Data do relatório	A data em que o relatório de controlo foi gerado.
Hora do relatório	A hora em que o relatório de controlo foi gerado.
Versão do módulo	A versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
Versão Pipeline	A versão do pipeline/fluxo de trabalho das análises.
Versão do Claims Package	A versão do Claims Package instalado com o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

- **Sequencing Run Details** (Detalhes do ensaio de sequenciação) – Contém informações sobre o ensaio de sequenciação.

Tabela 18 Detalhes do ensaio de sequenciação

Campo	Descrição
Nome do ensaio	O nome do ensaio de sequenciação.
Data do ensaio	A data do ensaio de sequenciação.
ID do instrumento	O ID único associado ao instrumento de sequenciação.
Versão do software de controlo do instrumento	Versão do software de controlo da NextSeq (NCS) em utilização no ensaio.
Tipo de instrumento	O tipo de instrumento de sequenciação.
Versão RTA	Versão do software Real-Time Analysis (RTA) em utilização no ensaio de sequenciação.
Número de lote do cartucho de reagente	O número de lote do cartucho de reagente utilizado para o ensaio.

- **Analysis Status** (Estado da análise) – Contém informações sobre se a análise foi concluída para cada controlo e se algumas amostras falharam devido a um erro de software.

Tabela 19 Estado da análise

Campo	Descrição
Sample_ID	ID da amostra do controlo. O valor é (Not Run) (Não Ensaio) para tipos de controlo não incluídos no ensaio.

Campo	Descrição
COMPLETED_ ALL_STEPS	Indica se o controlo concluiu todos os passos da análise. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO), FALSE (FALSO), N/A (Não disponível). Se o valor for FALSE (FALSO), contacte a assistência técnica da Illumina para obter mais informações.
FAILED_STEPS	Uma lista de quaisquer passos de análise falhados, devido a um erro de software. Contacte a assistência técnica da Illumina, para obter mais informações, se estiver listado aqui qualquer passo.
STEPS_NOT_ EXECUTED	Uma lista de quaisquer passos de análise não executados, devido a um erro de software. Contacte a assistência técnica da Illumina, para obter mais informações, se estiver listado aqui qualquer passo.

- **Small Variants Truth Table Results** (Resultados da tabela de verdade de variantes pequenas) – Contém informações sobre quais as variantes pequenas de ADN de controlo no controlo externo de ADN que foram ou não detetadas (uma linha por variante de controlo). Os valores N/A (N/D) são listados se o controlo externo do ADN não tiver sido incluído no ensaio de sequenciação.

Tabela 20 Resultados da tabela de verdade de variantes pequenas

Campo	Descrição
Detetado	Indica se a variante pequena do ADN de controlo foi detetada no controlo. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO), N/A (N/D).
Nome do gene HGNC	Símbolo do gene do Comité de Nomenclatura de Genes HUGO (HGNC) associado à variante pequena do ADN de controlo.
Cromossoma	Cromossoma da variante pequena do ADN de controlo.
Posição	Posição (hg19) da variante pequena do ADN de controlo.
Alelo de referência	Alelo de referência da variante pequena do ADN de controlo.
Alelo alternativo	Alelo alternativo/alternativa da variante pequena do ADN de controlo.

- **Splice Variants Truth Table Results** (Resultados da tabela de verdade de variantes de união exão-intrão) – Contém informações sobre quais as variantes de união exão-intrão de ARN, no controlo externo de ARN, que foram ou não detetadas (uma linha por variante de controlo). Os valores N/A (N/D) são listados se o controlo externo do ARN não tiver sido incluído no ensaio de sequenciação.

Tabela 21 Resultados da tabela de verdade de variantes de união exão-intrão

Campo	Descrição
Detetado	Indica se a variante pequena de união exão-intrão de ARN de controlo foi detetada no controlo. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO), N/A (N/D).
Nome do gene HGNC	Símbolo do gene HGNC associado à variante de união exão-intrão de ARN de controlo.
Ponto de corte 1	Cromossoma e posição (hg19) do primeiro ponto de corte da variante de união exão-intrão de ARN de controlo.
Ponto de corte 2	Cromossoma e posição (hg19) do segundo ponto de corte da variante de união exão-intrão de ARN de controlo.

- **Fusions Truth Table Results** (Resultados da tabela de verdade de fusões) – Contém informações sobre quais as variantes de fusão de ARN, no controlo externo de ARN que foram ou não detetadas (uma linha por variante de controlo). Os valores N/A (N/D) são listados se o controlo externo do ARN não tiver sido incluído no ensaio de sequenciação.

Tabela 22 Resultados da tabela de verdade de fusões

Campo	Descrição
Detetado	Indica se a variante de fusão de ARN de controlo foi detetada no controlo. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO), N/A (N/D).
Nome do gene HGNC 1	Símbolo do gene HGNC associado ao primeiro ponto de corte da variante de fusão de ARN de controlo.
Nome do gene HGNC 2	Símbolo do gene HGNC associado ao segundo ponto de corte da variante de fusão de ARN de controlo.

- **DNA NTC Library QC Metrics** (Indicadores de CQ do Banco de NTC de ADN) – Contém informações sobre os indicadores de controlo de qualidade que foi avaliada para o Controlo Sem Modelo de ADN. O estado PASS (PASSOU) indica que o valor para o indicador está dentro dos intervalos do limite inferior de especificação (LSL) e do limite superior de especificação (USL). O estado de FAIL (NÃO PASSOU) indica que o valor para o indicador está fora do intervalo LSL ou USL. Os valores N/A (N/D) serão listados se o controlo sem modelo do ADN não tiver sido incluído no ensaio de sequenciação.

Tabela 23 Indicadores de CQ do Banco NTC de ADN

Indicador	Descrição	Unidades	Limiar de qualidade
MEDIAN_EXON_COVERAGE	Média da cobertura de fragmentos de exões em todas as bases de exões.	Contagem	≤ 8

- **RNA NTC Library QC Metrics** (Indicadores de CQ do Banco de NTC de ARN) – Contém informações sobre os indicadores de controlo de qualidade que foi avaliada para o controlo sem modelo de ARN. O estado PASS (PASSOU) indica que o valor para o indicador está dentro dos intervalos do limite inferior de especificação (LSL) e do limite superior de especificação (USL). O estado de FAIL (NÃO PASSOU) indica que o valor para o indicador está fora do intervalo LSL ou USL. Os valores N/A (N/D) serão listados se o controlo sem modelo do ARN não tiver sido incluído no ensaio de sequenciação.

Tabela 24 Indicadores de CQ do Banco NTC de ARN

Indicador	Descrição	Unidades	Limiar de qualidade
GENE_ABOVE_MEDIAN_CUTOFF	O número de genes, para os quais a média deduplicou a profundidade de leitura em todos os loci abrangidos por cada gene, é > 20.	Contagem	≤ 1

Saída de indicadores

Nome do ficheiro: `MetricsOutput.tsv`

A saída de indicadores é um ficheiro delimitado por tabulações que fornece informações de controlo de qualidade, para amostras de doentes que foram incluídas no ensaio.

O ficheiro de saída de indicadores contém as seguintes secções e os campos associados:

- **Header** (Cabeçalho) – Contém informações gerais sobre o ficheiro e o ensaio.

Tabela 25 Cabeçalho do ficheiro de saída de indicadores

Campo	Descrição
Data de saída	Data em que este ficheiro foi criado.
Hora de saída	Hora em que este ficheiro foi criado.
Versão do fluxo de trabalho	A versão do pipeline/fluxo de trabalho das análises.
Versão do módulo	A versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

Campo	Descrição
ID do ensaio	O ID do ensaio de sequenciação.
Nome do ensaio	O nome do ensaio de sequenciação.

- **Indicadores de CQ de ensaio** – Contém informações de controlo de qualidade para o ensaio de sequenciação. Esta secção corresponde ao estado de CQ do ensaio no relatório TSO Comprehensive (UE) e contém uma linha por indicador de CQ que contribui para o estado de CQ do ensaio. Todos os indicadores de CQ nesta secção têm de passar para que o CQ do ensaio passe igualmente. Consulte [Controlo de qualidade de ensaio na página 9](#), para obter detalhes da análise. Consulte [Indicadores de controlo de qualidade na página 68](#) para descrições e limiares de indicadores.

Tabela 26 Indicadores de CQ do ensaio

Coluna	Descrição
Indicador (UOM)	Nome do indicador de CQ e unidade de medida.
LSL	Limite inferior de especificação (inclusive).
USL	Limite superior de especificação (inclusive).
Valor	Valor do indicador de CQ.
PASSOU/NÃO PASSOU	Indica se a amostra passou ou não no indicador de controlo de qualidade. Os valores possíveis incluem PASS (PASSOU), FAIL (NÃO PASSOU) ou N/A (N/D).

- **Estado da análise** – Contém informações sobre se a análise foi concluída para cada amostra de doente e se algumas amostras falharam devido a um erro de software. Cada coluna nesta secção corresponde a uma amostra de doente (o ID da amostra é utilizado para o nome da coluna).

Tabela 27 Estado da análise

Campo	Descrição
COMPLETED_ALL_STEPS	Indica se a amostra concluiu todos os passos da análise. Os valores possíveis incluem TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO). Se o valor for FALSE (FALSO), contacte a assistência técnica da Illumina, para obter mais informações.
FAILED_STEPS	Uma lista de quaisquer passos de análise falhados, devido a um erro de software. Contacte a assistência técnica da Illumina, para obter mais informações, se estiver listado aqui qualquer passo.
STEPS_NOT_EXECUTED	Uma lista de quaisquer passos de análise não executados, devido a um erro de software. Contacte a assistência técnica da Illumina, para obter mais informações, se estiver listado aqui qualquer passo.

- **Secções de indicadores de CQ para amostras de doentes** – É incluída uma secção para cada tipo de controlo de qualidade utilizado para amostras de doentes. A tabela seguinte indica onde um estado de controlo de qualidade no relatório TSO Comprehensive (UE) corresponde a uma secção.

Tabela 28 Secções de indicadores de CQ para amostras de doentes

Secção	Descrição	Categoria de CQ correspondente no relatório TSO Comprehensive (UE)
Indicadores de CQ do banco de ADN	Indicadores de CQ utilizados como critérios de validade para bancos de amostras de ADN. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores de controlo de qualidade na página 68 para descrições e limiares de indicadores.	CQ do banco de ADN
Indicadores de CQ do banco de ADN para identificação de variantes pequenas e de TMB	Indicadores de CQ utilizados como um critério de validade para variantes pequenas e TMB num banco de amostras de ADN FFPE-Sólido. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores de controlo de qualidade na página 68 para descrições e limiares de indicadores.	CQ de variantes pequenas de ADN e de TMB
Indicadores de CQ do banco de ADN para MSI	Indicadores de CQ utilizados como critérios de validade para MSI num banco de amostras de ADN FFPE-Sólido. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores de controlo de qualidade na página 68 para descrições e limiares de indicadores.	CQ de MSI de ADN

Secção	Descrição	Categoria de CQ correspondente no relatório TSO Comprehensive (UE)
CQ do banco de ADN para indicadores de CNV	Indicadores de CQ utilizados como critérios de validade para amplificações de genes num banco de amostras de ADN FFPE-Sólido. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores de controlo de qualidade na página 68 para descrições e limiares de indicadores.	CQ da variante do número de cópias de ADN
Indicadores ampliados de ADN	Os indicadores ampliados de ADN destinam-se apenas a fins informativos e não indicam diretamente a qualidade dos bancos de ADN. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores ampliados de ADN na página 75 , para descrições dos indicadores.	ND
Indicadores de CQ do banco de ARN	Indicadores de CQ utilizados como critérios de validade para bancos de amostras de ARN. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ARN na página 17 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores de controlo de qualidade na página 68 para descrições e limiares de indicadores.	CQ do banco de ARN
Indicadores ampliados de ARN	Os indicadores ampliados de ARN destinam-se apenas a fins informativos e não indicam diretamente a qualidade dos bancos de ARN. Consulte Controlo de qualidade para bancos de amostras de ARN na página 17 , para obter detalhes da análise. Consulte Indicadores ampliados de ARN na página 76 para descrições e limiares de indicadores.	ND

Cada secção contém as seguintes colunas:

- Metric (Indicador) (UOM) – O nome do indicador de CQ e a unidade de medida.
- LSL – Limite inferior de especificação (inclusive).
- USL – Limite superior de especificação (inclusive).

- Uma coluna por amostra (designada com ID da amostra).

Cada secção contém as seguintes linhas:

- Uma linha por indicador de CQ.
- PASS/FAIL (PASSOU/NÃO PASSOU) – Indica se a amostra passou ou não para o tipo de controlo de qualidade. Um estado de PASS (PASSOU) indica que os valores da amostra para os indicadores estão dentro do intervalo LSL e USL. Um estado de FAIL (NÃO PASSOU) indica que os valores da amostra para um ou mais indicadores estão fora do intervalo LSL ou USL. Esta linha não está incluída para indicadores ampliados de ADN ou de ARN.

- **Notes** (Notas) – Contém uma lista de notas que descrevem o conteúdo do ficheiro.

Relatório de baixa profundidade

Nome do ficheiro: {SAMPLE_ID}_LowDepthReport.tsv

O relatório de baixa profundidade é um ficheiro delimitado por tabulações criado para cada amostra de doente. O ficheiro inclui uma listagem de intervalos de posições genómicas com uma profundidade de sequenciação total < 100 e para os quais não foi detetada uma variante pequena de passagem. Estas posições têm profundidade de sequenciação insuficiente, para excluir a presença de uma variante pequena. As posições na lista de bloqueio são excluídas do relatório.

O relatório de baixa profundidade não é recuperado durante a recuperação de relatórios.

O relatório de baixa profundidade contém as seguintes secções e respetivos campos associados:

- **Header** (Cabeçalho) – Contém informações gerais sobre o ficheiro e o ensaio.

Tabela 29 Informações do cabeçalho

Campo	Descrição
ID da amostra	ID da amostra do doente.
Data do relatório	A data em que o relatório de baixa profundidade foi gerado.
ID do ensaio	O ID do ensaio de sequenciação.
Data do ensaio	A data do ensaio de sequenciação.
Versão da Base de Conhecimentos	A versão da KB que foi instalada, quando o relatório de baixa profundidade foi gerado.
Data da publicação da Base de Conhecimentos	A data associada à KB que foi instalada, quando o relatório de baixa profundidade foi gerado.
Versão do Módulo Local Run Manager	A versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

- **Genomic Range List** (Lista de intervalos genómicos) – Contém uma lista de intervalos de posição genómica com baixa profundidade. As posições genómicas contíguas com baixa profundidade sobrepostas aos mesmos genes são combinadas numa única linha.

Tabela 30 Lista de intervalos genómicos

Coluna	Descrição
Chrom	Cromossoma.
Início	Posição inicial (hg19).
Fim	Posição final (hg19).
Gene	Um ou mais símbolos genéticos sobrepostos ao intervalo genómico, com base na base de dados RefSeq incluída na KB.

Estrutura da pasta de saída

Esta secção descreve o conteúdo de cada pasta de saída, gerada durante a análise.

- IVD
 - IVD_Reports
 - {SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.pdf – Relatório do TSO Comprehensive (UE) (formato PDF) por amostra de doente
 - {SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.json – Relatório do TSO Comprehensive (UE) (formato JSON) por amostra de doente
 - {SampleID}_LowDepthReport.tsv – Relatório de baixa profundidade por amostra de doente
 - MetricsOutput.tsv – Saída de indicadores
 - ControlOutput.tsv – Relatório de saída de controlo
- **Logs_Intermediates** – Registos e ficheiros intermédios gerados, durante o fluxo de trabalho/pipeline de análise. Os ficheiros intermédios destinam-se apenas a ajudar na resolução de problemas. As informações contidas nos ficheiros intermédios não se destinam a ser utilizadas para relatórios clínicos ou gestão de doentes. O desempenho de quaisquer variantes identificadas nestes ficheiros, para além das variantes validadas, não foi demonstrado. As variantes validadas são variantes com características de desempenho demonstradas. Cada pasta representa um passo do fluxo de trabalho/pipeline de análise. O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) anexa ARN ou ADN aos nomes das pastas de ID da amostra, durante o processamento.

Ver resultados da análise

1. No painel do Local Run Manager, selecione o nome do ensaio.

2. No separador Run Overview (Descrição geral do ensaio), reveja os indicadores do ensaio de sequenciação.
3. Para alterar a localização do ficheiro de dados de análise para futuras recolocações em fila de espera do ensaio selecionado, selecione o ícone **Edit** (Editar) e edite o caminho da pasta de saída do ensaio.
O caminho do ficheiro que antecede a pasta de saída do ensaio é editável. O nome da pasta de saída do ensaio não pode ser alterado.
4. **[Opcional]** Selecione o ícone **Copy to Clipboard** (Copiar para a área de transferência) para copiar o caminho da pasta de saída do ensaio.
5. Selecione o separador Sequencing Information (Informações de sequenciação) para rever os parâmetros do ensaio e as informações sobre os consumíveis.
6. Selecione o separador Samples & Results (Amostras e resultados) para ver o relatório de análise.
 - Se a análise tiver sido recolocada em fila de espera, selecione a análise apropriada na lista pendente Select Analysis (Selecionar análise).
7. **[Opcional]** Selecione o ícone **Copy to Clipboard** (Copiar para a área de transferência) para copiar o caminho da pasta de análise.

Amostras e resultados

O ecrã Samples & Results (Amostras e resultados) apresenta os resultados da análise associados ao ensaio selecionado e fornece a opção de reanalisar o ensaio com parâmetros diferentes. Uma tabela na parte superior do ecrã fornece a data de início do ensaio de análise atualmente selecionado e o tipo de ensaio (análise inicial, recolocação de análise em fila de espera ou recuperação de relatórios).

Indicadores de nível de ensaio

A secção Run Level Metrics (Indicadores de nível de ensaio) do ecrã Samples & Results (Amostras e resultados) apresenta um estado do indicador de CQ do ensaio PASS (PASSOU) ou FAIL (NÃO PASSOU), para cada indicador de CQ do ensaio. Os estados dos indicadores de CQ do ensaio são obtidos a partir do ficheiro `MetricsOutput.tsv` (consulte [Saída de indicadores na página 53](#)). Consulte [Indicadores de controlo de qualidade na página 68](#) para descrições e limiares de indicadores.

Controlos

As amostras de controlo são designadas no ecrã Run Setup (Configuração do ensaio) do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE). Os resultados de controlos são apresentados na secção Controls (Controlos) do ecrã Samples & Results (Amostras e resultados). A secção Controls (Controlos) apresenta as seguintes colunas para cada amostra designada como controlo:

- **Sample ID (ID da amostra)**

- **Type** (Tipo) —Tipo de controlo. Os valores possíveis são controlo externo de ADN, controlo sem modelo de ADN, controlo externo de ARN e controlo sem modelo de ARN. A KB instalada não afeta os tipos de controlo disponíveis.
- **Analysis Complete?** (Análise concluída?) — Os valores possíveis são TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO). Os controlos marcados como TRUE (VERDADEIRO) na coluna Analysis Complete? (Análise concluída?) concluíram a análise da amostra de controlo. Se um controlo estiver marcado como FALSE (FALSO), ocorreu um erro de software. Para obter mais informações, contacte a Assistência Técnica da Illumina.
- **Outcome** (Resultado) – Os valores possíveis são PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Os controlos de ADN e ARN são avaliados de forma independente. Consulte a tabela seguinte para a interpretação dos valores dos resultados:

Tipo de controlo	Resultado	Interpretação
Sem-modelo de ADN	PASS (PASSOU)	A contaminação cruzada entre bancos não é indicada.
	FAIL (NÃO PASSOU)	A contaminação cruzada entre bancos é indicada. As amostras de ADN no evento de preparação do banco e todos os ensaios de sequenciação associados são inválidos.
Sem-modelo de ARN	PASS (PASSOU)	A contaminação cruzada entre bancos não é indicada.
	FAIL (NÃO PASSOU)	A contaminação cruzada entre bancos é indicada. As amostras de ARN no evento de preparação do banco e todos os ensaios de sequenciação associados são inválidos.
ADN externo	PASS (PASSOU)	Foram detetadas variantes esperadas.
	FAIL (NÃO PASSOU)	As especificações de identificação de variantes não foram cumpridas e as amostras de ADN no ensaio de sequenciação são inválidas.
ARN externo	PASS (PASSOU)	Foram detetadas variantes esperadas.
	FAIL (NÃO PASSOU)	As especificações de identificação de variantes não foram cumpridas e as amostras de ARN no ensaio de sequenciação são inválidas.

Indicadores de nível de amostras

A secção Sample Level Metrics (Indicadores de nível de amostras) do ecrã Samples & Results (Amostras e resultados) apresenta informações de controlo de qualidade para amostras de doentes que foram incluídas no ensaio. Os resultados do controlo de qualidade de amostras do doente são

obtidos a partir do ficheiro `MetricsReport.tsv` (consulte [Saída de indicadores na página 53](#)). A secção Sample Level Metrics (Indicadores de nível de amostras) apresenta as seguintes colunas para cada amostra de doente:

- **Sample** (Amostra) – O ID da amostra.
- **Analysis Complete?** (Análise concluída?) – Os valores possíveis são TRUE (VERDADEIRO) e FALSE (FALSO). As amostras marcadas como TRUE (VERDADEIRAS) na coluna Analysis Complete? (Análise concluída?) concluíram a análise com sucesso. Se uma amostra estiver marcada como FALSE (FALSO) nesta coluna, ocorreu um erro de software. Para obter mais informações, contacte a Assistência Técnica da Illumina.
- **DNA Library QC** (CQ do banco de ADN) – Os valores possíveis são PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Indica se a amostra passou ou não passou o CQ do banco de ADN, o que se aplica ao banco de ADN que foi sequenciado. Corresponde ao CQ do banco de ADN no relatório TSO Comprehensive (UE). É apresentado um traço (–), se um banco de ADN não tiver sido sequenciado ou se a opção CQ do ensaio tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU).
- **Variantes e biomarcadores de ADN**
 - **Small Variants and TMB** (Variantes pequenas e TMB) – Os valores possíveis são PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Indica se a amostra passou ou não passou o CQ para variantes pequenas e TMB no banco de ADN FFPE-Sólido. Corresponde ao CQ de variante pequena de ADN e de TMB no relatório TSO Comprehensive (UE). É apresentado um traço (–) se um banco de ADN não tiver sido sequenciado, se o CQ do ensaio tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU) ou se o CQ do banco de ADN tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU).
 - **MSI** – O valor possível é PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Indica se a amostra passou ou não passou o CQ para MSI no banco de ADN. Corresponde ao CQ de MSI de ADN no relatório TSO Comprehensive (UE). É apresentado um traço (–) se um banco de ADN FFPE-Sólido não tiver sido sequenciado, se o CQ do ensaio tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU) ou se o CQ do banco de ADN tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU).
 - **CNV** – O valor possível é PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Indica se a amostra passou ou não passou o CQ para amplificações de genes no banco de ADN FFPE-Sólido. Corresponde ao CQ da variante do número de cópias de ADN no relatório TSO Comprehensive (UE). É apresentado um traço (–) se um banco de ADN FFPE-Sólido não tiver sido sequenciado, se o CQ do ensaio tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU) ou se o CQ do banco de ADN tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU).
- **RNA Library QC** (CQ do banco de ARN) – Os valores possíveis são PASS (PASSOU) e FAIL (NÃO PASSOU). Indica se a amostra passou ou não passou o CQ do banco de ARN, o que se aplica ao banco de ARN FFPE-Sólido que foi sequenciado. Corresponde ao CQ do banco de ARN no relatório TSO Comprehensive (UE). É apresentado um traço (–), se um banco de ARN não tiver sido sequenciado ou se a opção CQ do ensaio tiver um valor de FAIL (NÃO PASSOU).

Recuperação de relatórios

A recuperação de relatórios permite que um ou mais relatórios sejam recuperados sem repetir todos os passos da análise secundária.

A recuperação de relatórios é muito mais rápida do que uma recolocação de análise em fila de espera completa, mas tem características diferentes:

- **Âmbito** – A recuperação de relatórios reconstrói o relatório TSO Comprehensive (UE), mas ignora alguns passos de análise. Pode alterar o sexo ou tipo de tumor para uma ou mais amostras ou instalar uma nova KB, para produzir um novo relatório que reflita estas alterações. As amostras de controlo não podem ser selecionadas para regeneração do relatório. Cada amostra tem de ser selecionada manualmente para recuperação de relatórios, enquanto uma recolocação de análise em fila de espera seleciona automaticamente todas as amostras por predefinição. As amostras individuais podem ser removidas da recolocação de análise em fila de espera.
- **Falha na análise do ensaio** – A recuperação de relatórios requer uma análise de ensaio bem-sucedida como entrada, enquanto a recolocação de análise em fila de espera pode ser utilizada em cenários em que a análise falhou.
- **Campos editáveis** – A recuperação de relatórios permite alterar os campos Sex (Sexo) e Tumor Type (Tipo de tumor), enquanto a recolocação de análise em fila de espera permite alterar qualquer um dos campos selecionados durante a configuração do ensaio.
- **Versão do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE)** – A recuperação de relatórios requer uma análise bem-sucedida a partir do Módulo de análise TruSight Oncology Comprehensive (UE) v2.3 ou posterior. Pode ser iniciada uma recolocação de análise em fila de espera utilizando a análise de qualquer versão anterior do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
- **Versão KB do TSO Comprehensive (UE)** – A regeneração do relatório requer uma análise bem-sucedida utilizando um KB com uma versão correspondente da base de dados RefSeq.
- **Definições de entrada de ensaios** – As entradas de recuperação de relatórios do ensaio são automaticamente definidas para os valores de análise secundária bem-sucedida mais recente do ensaio. Os dados de entrada do ensaio para uma recolocação de análise em fila de espera são automaticamente definidos para os valores da tentativa de análise mais recente (incluindo análise de ensaios falhadas).

Esta funcionalidade só está acessível a utilizadores administradores do Local Run Manager ou a utilizadores não administradores com autorização atribuída para recolocar a análise em fila de espera. Para obter mais informações sobre a gestão de utilizadores do Local Run Manager, consulte *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx (documento n.º 1000000009513)*.

Recuperar um relatório ou recolocar a análise em fila de espera

1. No painel de ensaios, localize um ensaio com um estado de Analysis Completed (Análise concluída). Selecione o ícone de elipses verticais e selecione **Requeue** (Recolocar em fila de espera). É necessário voltar a ligar ensaios, que tenham sido eliminados da pasta local de temporários, para voltar a recolocar a análise em fila de espera. Para obter mais informações sobre a gestão de utilizadores do Local Run Manager, consulte *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx (documento n.º 1000000009513)*.
2. Selecione **Edit Setup** (Editar configuração) na janela pop-up Requeue Analysis (Recolocar a análise em fila de espera).
3. Utilize o menu pendente na parte superior do ecrã Requeue Analysis (Recolocar a análise em fila de espera) para seleccionar report generation (recuperação de relatório) ou full analysis requeue (recolocação de análise em fila de espera completa).

NOTA Reveja sempre as entradas do ensaio para cada amostra, antes de guardar um ensaio. As entradas de recuperação de relatórios do ensaio são automaticamente definidas para os valores de análise secundária bem-sucedida mais recente do ensaio.

4. As amostras do ensaio concluído anteriormente são apresentadas numa tabela. Utilize os botões + à direita da tabela, para marcar as amostras pretendidas para recuperação de relatórios. Todas as amostras num ensaio são excluídas da recuperação de relatórios por predefinição e têm de ser adicionadas individualmente. A recuperação de relatórios não está disponível para amostras originalmente analisadas como controlos, que requerem uma recolocação de análise em fila de espera completa.
5. Quando todas as amostras pretendidas tiverem sido marcadas para recuperação de relatórios, selecione **Requeue Analysis** (Recolocar a análise em fila de espera).

Ver resultados da recuperação de relatórios

Os relatórios recuperados para amostras marcadas para recuperação de relatórios podem ser visualizados, juntamente com outras análises concluídas no ecrã Samples and Runs (Amostras e Ensaios) no Módulo de análise TruSight Oncology Comprehensive (UE). Os relatórios produzidos, utilizando a recuperação de relatórios, são marcados como Report Regeneration (Recuperação de Relatórios) no campo Analysis Type (Tipo de Análise), na parte superior do ecrã Samples and Runs (Amostras e Ensaios).

Resolução de problemas

A tabela seguinte fornece uma lista de problemas de software que pode encontrar ao utilizar o software de ensaio TSO Comprehensive (UE). Inclui a possível causa do problema e a ação recomendada a tomar.

Problema observado ou etapa falhada	Causa possível	Ação recomendada
Mensagem de erro durante a fase de Cópia de análise: Local output file path exceeds the 260-character limit (O caminho do ficheiro de saída local excede o limite de 260 caracteres).	O caminho do diretório de saída configurado para o instrumento excede 40 caracteres.	Modifique o caminho do diretório de saída para 40 caracteres ou menos. Recolocar a análise em fila de espera.
O problema de tempo limite impede o início da análise.	Estão abertas várias janelas do navegador Chromium para aceder ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).	Feche a sessão do navegador autónomo. Utilize a interface NOS para aceder ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
Mensagem de exceção de acesso não autorizado	Estão abertas várias janelas do navegador Chromium para aceder ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).	Feche a sessão do navegador autónomo. Utilize a interface NOS para aceder ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).
Mensagem de erro: Analysis Unsuccessful (Análise malsucedida)	O caminho do diretório de saída configurado para o instrumento excede 40 caracteres.	Modifique o caminho do diretório de saída para 40 caracteres ou menos. Recolocar a análise em fila de espera.
Mensagem de erro: Analysis Crashed (A análise teve um erro fatal)	Tempos limite de ligação	Recolocar a análise em fila de espera.

Quando o relatório da amostra indica que a análise da amostra falhou devido a um erro do software, resolva o problema com base no passo específico falhado. Na pasta IVD_Reports, o MetricsOutput.tsv indica o passo de análise específico que não foi concluído em FAILED_STEPS. Use a seguinte tabela para resolver problemas no fluxo de trabalho.

Problema observado ou etapa falhada	Causa possível	Ação recomendada
FastqValidation ou FastqDownsample	Índice incorreto ou inexistente, resultando na ausência de leituras para a amostra.	Se suspeitar de um índice incorreto, a análise deve ser repetida com o identificador de índice correto selecionado. Caso contrário, repita o fluxo de trabalho TSO Comprehensive (UE), com uma nova extração de ácido nucleico de acordo com o <i>Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)</i> (documento n.º 200007789).
FusionCalling	As causas possíveis incluem: • Amostra de fraca qualidade (ARN intacto insuficiente) • Entrada de ARN insuficiente • Erro de utilização durante o fluxo de TSO Comprehensive (UE) trabalho • Índice incorreto atribuído à amostra	Repita o fluxo de trabalho TSO Comprehensive (UE) de acordo com o <i>Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE)</i> (documento n.º 200007789).

Para quaisquer outros passos que sejam indicados como falhados, contacte a Assistência Técnica da Illumina.

Anexo A Fluxograma de indicadores de CQ

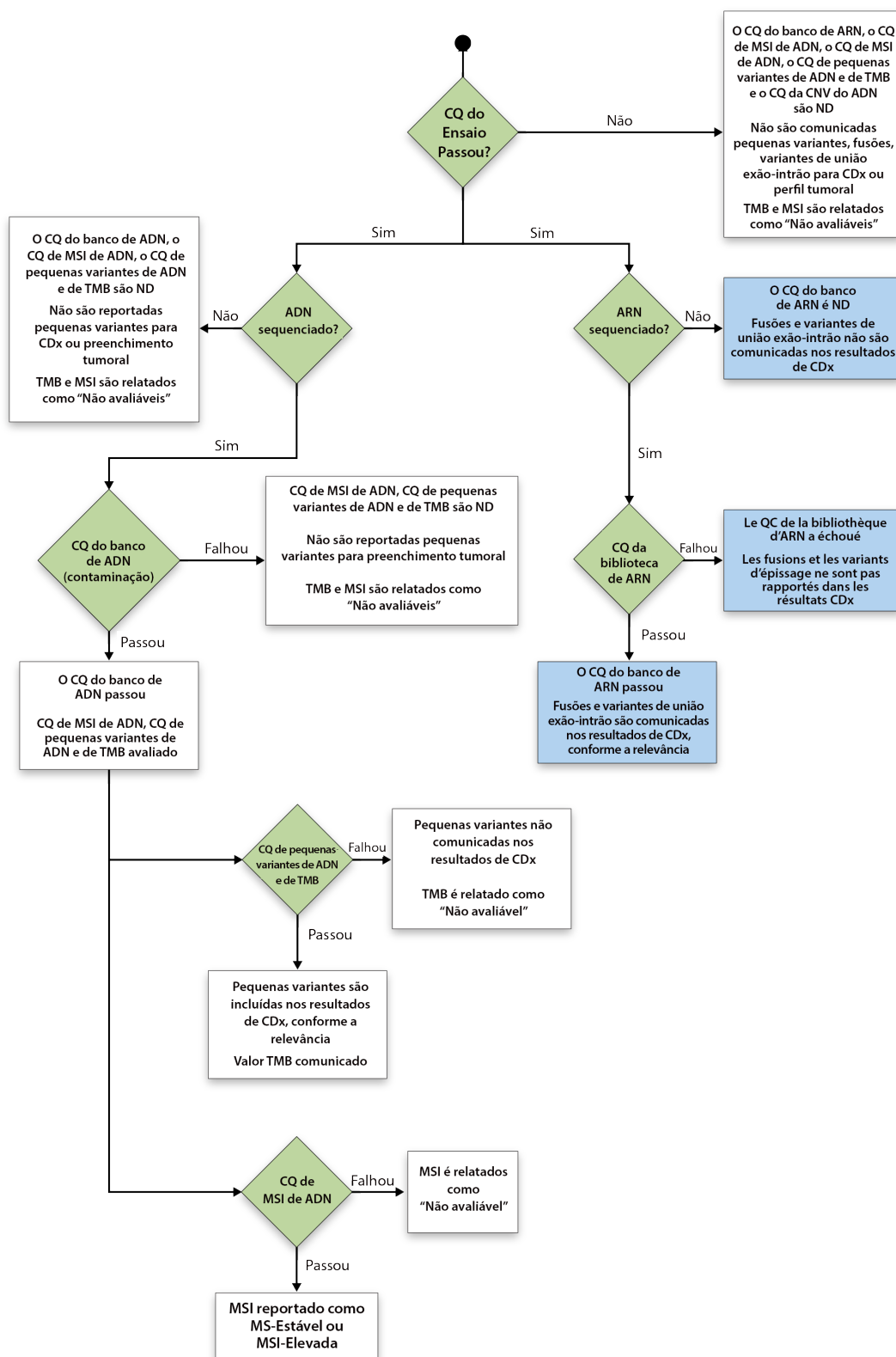
O fluxograma seguinte descreve os indicadores de CQ, que estão listados no relatório TSO Comprehensive (UE). Se o CQ do ensaio falhar, não são avaliados outros passos de CQ e todos são marcados como N/A (ND). Se o ADN ou ARN não for sequenciado ou falhar o CQ do banco, quaisquer tipos de variante correspondentes não são incluídos nos resultados de Diagnóstico Complementar ou Perfil Tumoral. O CQ do banco de ADN é uma medida de contaminação. Se não passar, então os indicadores de CQ de ADN a jusante (CQ de MSI de ADN, CQ de variantes pequenas de ADN e de TMB e CQ da CNV do ADN) são marcados como N/A (ND). Para mais informações, consulte as seguintes secções e tabelas:

- [Métodos de análise na página 8](#)
- [Relatório TruSight Oncology Comprehensive \(UE\) na página 21](#)
- [Indicadores de CQ do ensaio na página 54](#)
- [Controlo de qualidade para bancos de amostras de ADN na página 13](#)
- [Indicadores de nível de amostras na página 60](#)
- [Anexo B – Indicadores de CQ na página 68](#)

O fluxograma não mapeia os controlos. Os resultados dos controlos não têm impacto nos indicadores de CQ, no relatório PDF ou JSON TSO Comprehensive (UE). A falha dos controlos invalida os resultados das amostras separados dos resultados de CQ, conforme descrito no [Relatório TruSight Oncology Comprehensive \(UE\) na página 21](#). A utilização de controlos é descrita em [Controlos na página 6](#). Para obter informações adicionais sobre controlos, consulte *Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE) (documento n.º 200007789)*.

O fluxograma não mapeia os resultados de CQ ao nível da posição. Estes resultados fazem parte dos resultados de CQ de diagnóstico complementar, que são descritos no [CQ de diagnósticos complementares na página 34](#). Os resultados de CQ ao nível da posição para a secção Perfil Tumoral são fornecidos no Relatório de baixa profundidade (consulte [Relatórios de baixa profundidade para Bancos de Amostras de ADN na página 14](#)).

Figura 2 Fluxograma de indicadores de CQ



Anexo B – Indicadores de CQ

Indicadores de controlo de qualidade

Tabela 31 Indicadores de CQ de resultados do relatório do TSO Comprehensive

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
Ensaio de sequenciação	PCT_PF_READS (%)	≥ 80,0	Percentagem de leituras que passam no filtro (PF).	Ensaio de sequenciação invalidado, não foram apresentados resultados para qualquer amostra no ensaio.
	PCT_Q30_R1 (%)	≥ 80,0	Percentagem média de identificações de bases com pontuação de qualidade de Q30 ou superior para a Leitura 1.	
	PCT_Q30_R2 (%)	≥ 80,0	Percentagem média de identificações de bases com pontuação de qualidade de Q30 ou superior para a Leitura 2.	

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
Bancos de ADN	CONTAMINATION_SCORE	≤ 3106 OU > 3106 e $P_VALUE \leq 0,049$	Um indicador que avalia a probabilidade de contaminação utilizando o VAF de variantes comuns. A pontuação de contaminação baseia-se na distribuição de VAF de SNP. O valor de P de contaminação utilizado para avaliar genomas altamente reorganizados, apenas aplicável quando a pontuação de contaminação está acima do Limite Superior de Especificações.	Não foram comunicados resultados de ADN.

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 70	O comprimento médio do fragmento na amostra.	Não foram comunicados resultados de TMB ou variantes pequenas de ADN.

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
	MEDIAN_EXON_COVERAGE (contagem)	≥ 150	Média da cobertura de fragmentos de exões em todas as bases de exões.	

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
	PCT_EXON_50X (%)	$\geq 90,0$	Percentagem de bases de exões com cobertura de fragmentos de 50X.	
	USABLE_MSI_SITES (contagem)	≥ 40	O número de centros MSI utilizáveis para identificações MSI (número de centros microssatélites com leituras de amplitude suficientes para identificar instabilidade de microssatélites).	Não foram comunicados resultados de MSI.
	COVERAGE_MAD (contagem)	$\leq 0,210$	A média de desvios absolutos da média da contagem normalizada de cada região-alvo de CNV.	Não foram comunicados resultados de amplificação genética.
	MEDIAN_BIN_COUNT_CNV_TARGET (contagem)	$\geq 1,0$	A contagem média de recipientes em bruto por CNV-alvo.	

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
Bancos de ARN	MEDIAN_INSERT_SIZE (bp)	≥ 80	O comprimento médio do fragmento na amostra.	Não foram comunicados resultados de fusão ou variantes de união exão-intrão.

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
	MEDIAN_CV_GENE_500X (coeficiente)	$\leq 0,93$	MEDIAN_CV_GENE_500X é um indicador de uniformidade de cobertura. Para cada gene com cobertura de pelo menos 500x, é calculado o coeficiente de variação na cobertura em todo o corpo do gene. Este indicador é a média destes valores. Um valor alto indica um nível alto de variação e indica um problema na preparação do banco, como problemas de entrada de amostra baixa e/ou de pulldown da sonda. Este indicador é calculado utilizando todas as leituras (incluindo leituras marcadas como duplicadas).	

Tipo de saída	Indicador	Especificação	Descrição	Impacto da falha de especificação*
	TOTAL_ON_TARGET_READS (contagem)	$\geq 9\,000\,000$	O número total de leituras que mapeiam para as regiões-alvo. Este indicador é calculado utilizando todas as leituras (incluindo leituras marcadas como duplicadas).	

*Os resultados bem-sucedidos mostram PASS (Passou).

Indicadores ampliados de ADN

Os indicadores ampliados de ADN são fornecidos apenas para fins informativos. Podem ser informativos para a resolução de problemas, mas são fornecidos sem limites de especificação explícitos e não são utilizados diretamente para o controlo da qualidade da amostra. Para obter orientações adicionais, contacte a Assistência Técnica da Illumina.

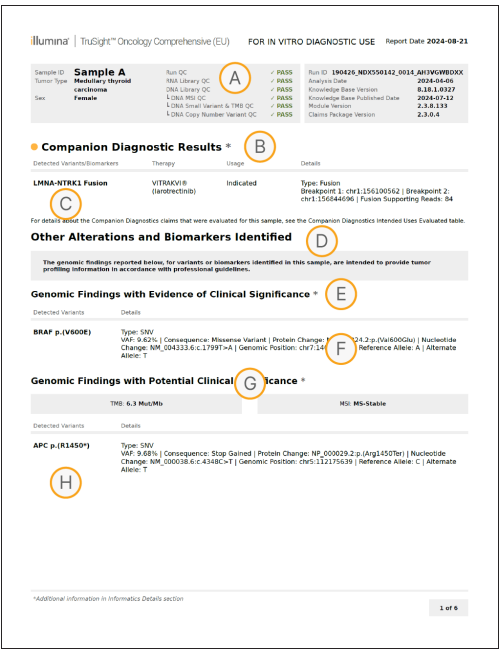
Indicador	Descrição	Unidades
TOTAL_PF_READS	Total de leituras a passar no filtro.	Contagem
MEAN_FAMILY_SIZE	A soma das leituras em cada família, dividida pelo número de famílias após correção, colapso e filtragem das leituras de apoio.	Contagem
MEDIAN_TARGET_COVERAGE	A cobertura mediana das bases.	Contagem
PCT_CHIMERIC_READS	Percentagem de leituras quiméricas.	%
PCT_EXON_100X	Percentagem de bases de exões com cobertura superior a 100X.	%
PCT_READ_ENRICHMENT	Percentagem de leituras que cruzam qualquer parte da região-alvo vs. leituras totais.	%
PCT_USABLE_UMI_READS	A percentagem de leituras com UMI utilizáveis.	%
MEAN_TARGET_COVERAGE	A cobertura média das bases.	Contagem
PCT_ALIGNED_READS	Percentagem de leituras que se alinham com o genoma de referência.	%
PCT_CONTAMINATION_EST	Percentagem de contaminação da amostra.	%
PCT_PF_UQ_READS	Percentagem de leituras exclusivas, que passam no filtro.	%
PCT_TARGET_0.4X_MEAN	Percentagem de bases-alvo com cobertura-alvo superior a 0,4 vezes a média.	%
PCT_TARGET_100X	Percentagem de bases-alvo com cobertura superior a 100X.	%
PCT_TARGET_250X	Percentagem de bases-alvo com cobertura superior a 250X.	%

Indicadores ampliados de ARN

Os indicadores ampliados de ARN são fornecidos apenas para informação. Podem ser informativos para a resolução de problemas, mas são fornecidos sem limites de especificação explícitos e não são utilizados diretamente para o controlo da qualidade da amostra. Para obter orientações adicionais, contacte a Assistência Técnica da Illumina.

Indicador	Descrição	Unidades
PCT_ CHIMERIC_ READS	Percentagem de leituras que estão alinhadas como dois segmentos que mapeiam regiões não consecutivas no genoma.	%
PCT_ON_ TARGET_ READS	Percentagem de leituras que cruzam qualquer parte da região-alvo vs. leituras totais. Uma leitura que mapeia parcialmente para uma região-alvo é contada como no alvo.	%
SCALED_ MEDIAN_ GENE_ COVERAGE	Média da cobertura base média dos genes dimensionada por comprimento. Uma indicação da profundidade de cobertura média dos genes no painel.	Contagem
TOTAL_PF_ READS	Número total de leituras que passam no filtro.	Contagem

Anexo C – Referência do relatório TSO Comprehensive (UE)



- A. Consulte [Anexo A Fluxograma de indicadores de CQ na página 66](#) para obter detalhes.
- B. Um resultado de CDx indica que a amostra do doente tem um tipo de tumor e biomarcador que é alvo da terapêutica indicada. Para obter detalhes, consulte [Identificações de diagnósticos complementares na página 17](#). Se não existirem resultados de CDx, o relatório indica que não foram detetados biomarcadores de diagnóstico associados para o tipo de tumor da amostra indicado.
- C. O biomarcador de CDx observado na amostra do doente. A utilização pode ser indicada ou ver nota. Se aplicável, uma nota na coluna Details (Detalhes) fornece informações adicionais sobre a variante, como, por exemplo, informações sobre possível resistência a fármacos.
- D. A secção Outras alterações e biomarcadores identificados contém informações sobre o perfil tumoral. As associações podem dever-se a evidências terapêuticas, diagnósticas ou prognósticas. Se aplicável, esta secção também lista mutações de resistência com uma nota correspondente.
- E. De acordo com a KB, há evidência de significância clínica para este biomarcador neste tipo de tumor, com base em informações de terapêutica, diretrizes clínicas ou ambas. Para mais informações, consulte [Achados genómicos com evidência de significância clínica na página 19](#) e a tabela [Achados genómicos com evidência de significância clínica na página 31](#).
- F. De acordo com a KB, existe evidência clínica limitada ou inexistente para um achado genómico, dentro do tipo de tumor. Poderão existir dados pré-clínicos ou dados noutros tipos de tumor em que o biomarcador é preditivo da resposta a uma terapêutica aprovada ou experimental. Para mais informações, consulte [Achados genómicos com potencial significância clínica na página 19](#) e a [Tabela 6](#).
- G. A TMB e a MSI estão listadas nos Achados genómicos com potencial significância clínica. Consulte [Carga tumoral mutacional na página 12](#) e [Estado de instabilidade de microssatélites na página 13](#).
- H. Se existirem duas variantes listadas numa única linha (não ilustradas), existe significância clínica para estas variantes, quando são detetadas em conjunto. Mutações de resistência ou outras fontes podem ser a causa. Consulte os exemplos em [Perfil tumoral de variantes na página 18](#).

- A. A secção CQ de diagnósticos complementares fornece informações de CQ, ao nível da posição sobre biomarcadores de CDx. Se não estiverem listadas posições, significa que houve cobertura suficiente ao longo das variantes e região-alvo. Para obter mais informações, consulte a secção [CQ de diagnósticos complementares na página 34](#).
- B. A secção Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar lista todas as utilizações previstas de CDx e indica se foram avaliadas nesta amostra. Consulte Folheto informativo do TruSight Oncology Comprehensive (UE) (documento n.º 200007789) para obter mais informações sobre a utilização prevista do TSO Comprehensive. O tipo de tumor, biomarcadores e terapêutica são da declaração de utilização prevista.
- C. A avaliação ocorre se o tipo de tumor for apropriado para um CDx e a amostra tiver passado nas categorias de CQ necessárias. Para obter mais informações sobre os critérios necessários para que as amostras sejam avaliadas para um CDx, consulte [Utilizações previstas avaliadas do diagnóstico complementar na página 35](#).
- **Evaluated** (Avaliada) – A amostra foi avaliada para esta utilização prevista. Os resultados específicos seriam identificados na secção Nível 1 da FDA do relatório.
 - **Not Evaluated** (Não avaliada) – A amostra não foi avaliada para esta utilização prevista e um comentário explica o motivo.

illumina | TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Sample ID
Sample A

Tumor type
Medullary thyroid carcinoma

Module version
2.3.8.133

Knowledge base version
6.18.1.0327

Report date
2024-09-23

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	NTK1, NTRK2 & NTRK3 Gene Fusions	VITRAKVI® (larotrectinib)	Evaluated	—

C

2 of 6

Anexo D – MNV, indels e deleções no EGFR e RET detetáveis por identificador de variantes faseado

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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	TCCGTCTT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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	TTCGTCCCT	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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
chr10	43609950	CCGC	TCCAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAGCGT	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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
chr10	43609950	C	TCCAAAG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	C	TCCCAA	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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Cromossoma	Posição (hg19)	Alelo de referência	Alelo alternativo	Gene	Alteração de aminoácidos
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)

Anexo E – Instalar uma Base de Conhecimentos

O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) requer uma Base de Conhecimentos (KB) instalada, para realizar a análise. As KB são ficheiros zip disponíveis para descarregamento no portal Lighthouse do Illumina. A Illumina disponibiliza periodicamente novas KB. Para atualizar a KB instalada no instrumento, descarregue a respetiva versão mais recente compatível com o seu Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE). Ao atualizar uma KB, a instalada anteriormente é removida durante o processo de instalação. Não instale uma KB enquanto estiver em curso um ensaio de sequenciação, análise ou outro processo de instalação.



ATENÇÃO

Para evitar a perda de dados, certifique-se de que não existem outros processos em curso, antes de seguir as instruções de instalação.



ATENÇÃO

Navegar para fora da página Modules & Manifests (Módulos e Manifestos) ou fechar o navegador, enquanto a KB está a instalar, cancela o processo de instalação.

1. Descarregue a KB (*.zip) pretendida para um diretório local no seu instrumento ou num computador em rede. A unidade D é o local preferencial.
2. Realize a soma de verificação da KB da seguinte forma:
 - a. Faça uma pesquisa do Windows para PowerShell. Clique com o botão direito no programa e selecione **Run as administrator** (Executar como administrador).
 - b. Introduza `Get-FileHash <KB file path>\<kbfilename.zip> -Algorithm MD5` numa janela PowerShell para gerar a soma de verificação MD5 para a KB.
 - c. Compare a soma de verificação MD5 de saída com a soma de verificação KB do portal Illumina Lighthouse. Se as somas de verificação não corresponderem, elimine este ficheiro KB e descarregue-o novamente do portal.
3. Abra o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) no seu instrumento ou no computador em rede (rede local). Para obter mais informações sobre a gestão de utilizadores do Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE), consulte *Manual de referência do instrumento NextSeq 550Dx* (documento n.º 1000000009513).
4. Inicie a sessão como administrador ou utilizador não administrador com autorização para editar as configurações do módulo.
5. Utilize o menu Tools (Ferramentas) para navegar até ao ecrã Modules & Manifests (Módulos e Manifestos).
6. Selecione **TSO Comp (UE)**.

7. Selecione **Install New** (Instalar novo) na secção Versão da Base de Conhecimentos do ecrã.
8. Um assistente de instalação pedir-lhe-á que navegue até a localização do ficheiro zip da KB. Certifique-se de que está a instalar a KB descarregada no passo 1.
O assistente também apresenta informações sobre a KB, incluindo o nome, a versão, a versão da base de dados RefSeq e a data da publicação.
9. No assistente de instalação, selecione **Continue** (Continuar).
O instalador verifica se a KB é compatível com o Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) e se não está corrompida. Não é possível iniciar uma nova análise TSO Comprehensive (UE) enquanto a KB estiver a ser instalada. Após a conclusão da instalação, a nova KB é apresentada no ecrã Modules & Manifests (Módulos e Manifestos). O nome da KB e a versão também são apresentados nos ecrãs Create Run (Criar ensaio), Requeue Analysis (Recolocar a análise em fila de espera) e Edit Run (Editar ensaio).

Anexo F – Cibersegurança

Software antivírus ou antimalware

O software antivírus (AV) ou antimalware (AM) que se segue foi confirmado pela Illumina como sendo compatível com o Sistema Operativo de Rede e Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) quando configurado de acordo com o Manual de preparação do local:

- Windows Defender/Windows Security
- BitDefender
- CrowdStrike

Para obter detalhes adicionais sobre configurações de rede, firewall e armazenamento, contacte a Assistência Técnica da Illumina através do e-mail techsupport@illumina.com.

Certificado de segurança de ensaio TSO Comprehensive

O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) utiliza o protocolo HTTPS para encriptar ligações de dados de forma a garantir que as informações relativas aos dados dos ensaios são privadas e seguras. É necessário HTTPS para acesso remoto utilizando um navegador web deste instrumento a partir de outra máquina na mesma rede. O Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) requer a instalação de um certificado de TSO Comprehensive (UE) segurança para além do certificado de segurança Instrumento NextSeq 550Dx Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE).

NOTA Se o Patch de segurança Local Run Manager estiver instalado num instrumento NextSeq 550Dx, o acesso remoto a partir do PC fornecido pelo cliente através do browser da Web utilizando HTTPS para o portal Web do NextSeq 550Dx Local Run Manager é desativado.

Para instalar o certificado de segurança do TSO Comprehensive (UE), faça o seguinte:

1. Abra Módulo de análise TruSight Oncology Comprehensive (UE) no seu instrumento.
2. Utilize o menu Tools (Ferramentas) para navegar até ao ecrã Modules & Manifests (Módulos e Manifestos).
3. Selecione o **módulo TSO Comp (UE)**.
4. Descarregue o certificado HTTPS do TSO Comprehensive.
5. Extraia o conteúdo do ficheiro zip.
6. Clique com o botão direito no ficheiro BAT e selecione **Run as administrator** (Executar como administrador).
7. Siga as indicações para terminar a instalação e, em seguida, reinicie o seu navegador.

Recuperar certificado de segurança

Se o nome do instrumento tiver sido alterado recentemente ou se o instrumento tiver sido transferido para um novo domínio, tem de recuperar o certificado de segurança, para voltar a aceder ao Instrumento NextSeq 550Dx e ao Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE). Para obter instruções sobre como recuperar o certificado de segurança do Instrumento NextSeq 550Dx Módulo de análise TruSight Oncology Comprehensive (UE), consulte o *NextSeq 550Dx Instrument Site Prep Guide* (document # 1000000009869).

Para recuperar o certificado de segurança TSO Comprehensive (UE), faça o seguinte:

1. No instrumento, inicie sessão no sistema operativo Windows.
2. Utilizando o Explorador de Ficheiros do Windows, navegue até ao diretório onde o serviço KB está instalado (por exemplo `C:\Illumina\Local Run Manager\Modules\TSOCompEU\[VersionNumber]\KBApiService\bin\Scripts`).
3. Clique com o botão direito no ficheiro BAT e selecione **Run as administrator** (Executar como administrador).
4. Siga as indicações para concluir a instalação.
5. Para ligar ao módulo de análise Módulo de análise do TSO Comprehensive (UE) a partir de outro dispositivo, descarregue e instale o certificado recuperado no dispositivo remoto.

Assistência Técnica

Para obter assistência técnica, contacte o Suporte Técnico da Illumina.

Website: www.illumina.com

E-mail: techsupport@illumina.com

Fichas de dados de segurança (SDS) – Disponíveis no website da Illumina em support.illumina.com/sds.html.

Documentação do produto – Disponível para descarregamento em support.illumina.com.

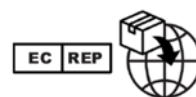
Histórico de revisões

Documento	Data	Descrição da alteração
Documento n.º 200008661 v06	Julho de 2025	- Correção de tipos e de nomes de ficheiros. - Adição de uma linha para descrever a Versão do Pacote de Reclamações na tabela Detalhes da Análise. - Remoção da linha “Tipo de tumor” da tabela que descreve o que está incluído no cabeçalho “Relatório de baixa profundidade”.
Documento n.º 200008661 v05	Abril de 2025	Atualização de: - Campo de Utilização prevista avaliada CDx de Sim/Não para Avaliada/Não avaliada. - Referência ao estado de instabilidade de microsatélites de MSI-H a MSI-High e MSI-Stable a MS-Stable. - Exemplos de variantes.
Documento n.º 200008661 v04	Janeiro 2024	- Remoção de conteúdo específico da v2.3.6. - Remoção das referências a versões de software TSO Comprehensive (EU) específicas. - Foram feitas pequenas atualizações à linguagem e gramática para estabelecimento de padrões de consistência/qualidade.
Documento n.º 200008661 v03	Junho de 2022	- Adição de informações de certificação de segurança TSO Comp v2.3.5. - Atualização do nome do ecrã Module Settings (Configurações do Módulo) para Modules & Manifests (Módulos e Manifestos).
Documento n.º 200008661 v02	Abril de 2022	- Adição de conteúdo de diagnóstico complementar. - Adição de conteúdo de estudo clínico NTRK.
Documento n.º 200008661 v01	Fevereiro de 2022	Foram adicionadas as secções Indicadores ampliados de ADN e ARN.

Documento	Data	Descrição da alteração
Documento n.º 200008661 v00	Novembro de 2021	Edição inicial.



Illumina, Inc.
5200 Illumina Way
San Diego, California 92122 EUA
+1 800 809 ILMN (4566)
+1 858 202 4566 (fora da América do Norte)
techsupport@illumina.com
www.illumina.com



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

PARA UTILIZAÇÃO EM DIAGNÓSTICO IN VITRO. APENAS PARA EXPORTAÇÃO.

© 2025 Illumina, Inc. Todos os direitos reservados.

illumina®