

Módulo de análisis de Local Run Manager TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Guía de flujo de trabajo

PROPIEDAD EXCLUSIVA DE ILLUMINA

N.º de documento 200008661 v04

Enero de 2024

PARA USO DIAGNÓSTICO IN VITRO. SOLO PARA EXPORTACIÓN.

Este documento y su contenido son propiedad exclusiva de Illumina, Inc. y sus empresas vinculadas ("Illumina") y están previstos solamente para el uso contractual de sus clientes en relación con el uso de los productos descritos en él y no para ningún otro fin. Este documento y su contenido no se utilizarán ni distribuirán con ningún otro fin ni tampoco se comunicarán, divulgarán ni reproducirán de ninguna otra forma sin el consentimiento previo por escrito de Illumina. Illumina no transfiere mediante este documento ninguna licencia bajo sus derechos de patente, marca comercial, autor ni consuetudinarios o derechos similares de terceros.

Para garantizar el uso correcto y seguro de los productos descritos en este documento, el personal cualificado y adecuadamente capacitado debe seguir las instrucciones incluidas en él de manera rigurosa y expresa. Se debe leer y entender por completo todo el contenido de este documento antes de usar estos productos.

SI NO SE LEE COMPLETAMENTE EL DOCUMENTO Y NO SE SIGUEN EXPRESAMENTE TODAS LAS INSTRUCCIONES DESCRITAS EN ESTE, PODRÍAN PRODUCIRSE DAÑOS EN EL PRODUCTO, LESIONES PERSONALES (TANTO EN LOS USUARIOS COMO EN OTRAS PERSONAS) Y DAÑOS EN OTROS BIENES, Y QUEDARÁ ANULADA TODA GARANTÍA APLICABLE AL PRODUCTO.

ILLUMINA NO ASUME RESPONSABILIDAD ALGUNA DERIVADA DEL USO INCORRECTO DE LOS PRODUCTOS AQUÍ DESCRITOS (LO QUE INCLUYE LAS PIEZAS O EL SOFTWARE).

© 2024 Illumina, Inc. Todos los derechos reservados.

Todas las marcas comerciales pertenecen a Illumina, Inc. o a sus respectivos propietarios. Si desea obtener información concreta sobre las marcas comerciales, consulte www.illumina.com/company/legal.html.

Índice

Descripción general	1
Acerca de esta guía	1
Introducción de la información sobre el experimento	2
Información del módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE)	2
Ajuste de los parámetros del experimento	3
Definición de las muestras para el experimento	4
Editar un experimento e iniciar una secuenciación	9
Métodos de análisis	10
Control de calidad del experimento	10
Generación de FASTQ	10
Alineación del ADN y corrección de errores	11
Llamadas de variantes pequeñas	11
Anotación de variantes pequeñas	13
Llamada de amplificación génica	14
Carga mutacional del tumor	14
Estado de inestabilidad de microsatélites	15
Control de calidad para genotecas de muestras de ADN	15
Generación de informes de baja profundidad para genotecas de muestras de ADN	16
Alineación del ARN	16
Llamada de fusiones del ARN	16
Llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN	17
Combinación de fusiones del ARN	18
Anotación de variantes alternativas de corte y empalme del ARN	18
Control de calidad para genotecas de muestras de ARN	19
Transcritos	19
Informes de control	19
Llamada de prueba diagnóstica acompañante	19
Creación de perfiles tumorales de variantes	20
Resultado del análisis	24
Archivos	24
Informe de resultados	24
Hoja de muestras	57
Informe de resultados de control	58
Resultados de los criterios de medición	62
Estructura de la carpeta de resultados	68
Visualización de los resultados del análisis	69
Muestras y resultados	69

Regeneración de informes	73
Regenerar un informe o volver a poner un análisis en cola	74
Visualización de los resultados de regeneración del informe	74
Solución de problemas	76
Apéndice A: Diagrama de flujo de criterios de medición de CC	78
Apéndice B: Criterios de medición de CC	80
Criterios de medición de control de calidad	80
Criterios de medición ampliados del ADN	84
Criterios de medición ampliados del ARN	85
Apéndice C: Informe de referencia de TSO Comprehensive (UE)	86
Apéndice D: MNV, indels y deleciones en EGFR y RET detectables mediante llamador de variantes en fase de hebra retrasada	88
Apéndice E: Instalación de una base de conocimiento	119
Apéndice F: Ciberseguridad	121
Software antivirus o antimalware	121
Certificado del ensayo de TSO Comprehensive	121
Regenerar un certificado de seguridad	122
Asistencia técnica	123
Historial de revisiones	124

Descripción general

El módulo de análisis Illumina® Local Run Manager TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) (Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE)) analiza las lecturas de secuenciación de las genotecas de ADN y ARN preparadas mediante el ensayo TruSight Oncology Comprehensive (UE) (TSO Comprehensive (UE)). Para obtener más información sobre el uso previsto del ensayo TSO Comprehensive (UE), consulte las *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)* (n.º de documento 200007789).

El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) se utiliza para la configuración del experimento, la secuenciación, el análisis y la generación de informes para las genotecas de ADN y ARN preparadas. Para las muestras de pacientes, el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) genera:

- Un informe de TSO Comprehensive (UE) para cada muestra de cada paciente, que incluye los resultados de la prueba diagnóstica acompañante, los perfiles tumorales y el control de calidad (disponible en formatos PDF y JSON).
- Un archivo de informe de baja profundidad en formato separado por tabulaciones (*.tsv) para cada muestra de paciente. El archivo incluye una lista de posiciones genómicas (anotadas con símbolos del gen) que tienen una profundidad de secuenciación insuficiente para descartar la presencia de una variante pequeña en una genoteca de ADN.
- Un archivo de criterios con las medidas de control de calidad (*.tsv), que incluye el estado del análisis y los criterios de medición de control de calidad para todas las muestras de los pacientes en un experimento de secuenciación.

Para los controles, el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) genera un informe de resultados del control (*.tsv), que incluye resultados de control de calidad para todos los controles en el experimento de secuenciación.

El paquete de software de TSO Comprehensive (UE) se utiliza para instalar el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) y los componentes de software compatibles. El paquete de notificaciones de TSO Comprehensive (UE) está instalado en el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE). Para obtener información sobre los números de referencia y de versión, consulte *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)* (n.º de documento 200007789).

Acerca de esta guía

En esta guía se facilitan las instrucciones necesarias para configurar los parámetros de secuenciación y de análisis utilizando el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE). El uso del software requiere conocimientos básicos del actual sistema operativo Windows y la interfaz de usuario en navegador web. Para obtener más información acerca del panel de Local Run Manager Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE) y la configuración del sistema, consulte el *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx* (n.º de documento 1000000009513).

Introducción de la información sobre el experimento

El software Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE) se utiliza para configurar los experimentos de TSO Comprehensive (UE).

Antes de comenzar el experimento, asegúrese de que haya instalada una base de conocimiento (KB) compatible. Si no se ha instalado una KB compatible, consulte el [Apéndice E: Instalación de una base de conocimiento, en la página 119](#).

Introduzca la información del experimento y de las muestras directamente en el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).

Información del módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE)

El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) incluye el módulo de análisis, la KB y el paquete de notificaciones en la pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos).

1. Abra Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) en su instrumento.
2. Use el menú Tools (Herramientas) para acceder a la pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos).
3. Seleccione **TSO Comp (EU)**.

La pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos) muestra la siguiente información de instalación:

- **Device Identifier** (Identificador del dispositivo): un identificador de dispositivo único para el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) instalado y el Claims Package (Paquete de notificaciones) asociado. La versión de KB instalada no se ve afectada por este identificador.
- **Product Identifier** (Identificador de producto): la versión instalada del Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
- **Modified On** (Modificado el): la fecha y la hora en que el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) se instaló o actualizó por última vez.
- **Sequencing Run Settings** (Configuración del experimento de secuenciación): muestra el tipo de lectura ("paired-end") y la configuración de longitud de lectura asociada al Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
- **Claims Installed** (Notificaciones instaladas): muestra la versión del Claims Package (Paquete de notificaciones) instalado y la Companion Diagnostics (Prueba diagnóstica acompañante) asociada.

El Claims Package (Paquete de notificaciones) incluye las declaraciones del uso previsto de la prueba diagnóstica de acompañamiento que se evaluará con el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).

- **TSO Comprehensive Security Certificate** (Certificado de seguridad de TSO Comprehensive): certificado HTTPS específico para este instrumento. Necesario para el acceso remoto mediante un navegador web de este instrumento desde otro equipo de la misma red. Consulte el [Apéndice F: Ciberseguridad, en la página 121](#) para obtener instrucciones de instalación.
- **Knowledge Base Version** (Versión de la base de conocimiento): consulte el [Apéndice E: Instalación de una base de conocimiento, en la página 119](#) para ver las instrucciones de instalación o actualización de la KB. Esta sección incluye información de instalación de la base de conocimiento para los siguientes campos:

Campo	Descripción
Name (Nombre)	Nombre de la KB
Version (Versión)	Versión de la KB
RefSeq Version (Versión de RefSeq)	La versión de RefSeq incluida en la KB. Para la anotación de CDx, las transcripciones RefSeq se originan en el Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) ¹ y se muestra la versión VEP. Para la anotación del perfil tumoral, la versión RefSeq mostrada indica de qué versión de la anotación de Homo sapiens de NCBI ² se origina.
Published (Publicación)	Fecha de publicación de la KB
Installed (Instalación)	Fecha de la instalación de la KB
State (Estado)	Estado de la instalación de la KB. Se mostrará como “Ready” (Listo) una vez que se haya finalizado la instalación.

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

² NCBI Homo sapiens Updated Annotation Release 105.20201022.

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

Ajuste de los parámetros del experimento

1. Inicie sesión en Local Run Manager en el instrumento o en un ordenador conectado a la red.
2. Seleccione **Create Run** (Crear experimento) y, a continuación, seleccione **TSO Comp (EU)**.
3. Introduzca un nombre para el experimento que cumpla los siguientes criterios, de forma que se pueda identificar desde la secuenciación hasta el análisis.
 - Debe contener de 1 a 40 caracteres.

- Solo se permiten caracteres alfanuméricos, guiones o rayas.
 - Un carácter alfanumérico debe ir entre guiones o rayas.
 - Debe ser único para todos los experimentos en el instrumento.
4. [Opcional] Escriba una descripción del experimento que cumpla los siguientes criterios para ayudar a identificar el experimento.
- Debe contener de 1 a 150 caracteres.
 - Solo se permiten caracteres alfanuméricos o espacios.
 - Un carácter alfanumérico debe ir entre espacios.

Definición de las muestras para el experimento

Defina las muestras que se utilizarán en el experimento por medio de las opciones que se proponen a continuación:

- **Introducir las muestras de forma manual:** use la tabla en blanco que aparece al final de la pantalla Create Run (Crear experimento).
- **Importar la hoja de muestras:** vaya a un archivo externo que tenga un formato de valores separados por comas (*.csv).



PRECAUCIÓN

Las discrepancias entre las muestras y los cebadores de índice generan informes con resultados incorrectos debido a que no se identifican las muestras positivas. Introduzca los ID de las muestras y asigne los índices en Local Run Manager antes de empezar a preparar las genotecas. Haga un registro de los ID de las muestras, de los índices y de la orientación del pocillo de la placa para poder consultar esta información durante la preparación de genotecas.



PRECAUCIÓN

Para evitar que se produzcan pérdidas de datos, asegúrese de que la instalación de KB no esté en curso antes de guardar un experimento.

Introducción de las muestras de forma manual

1. Introduzca un ID de muestra único en el campo Sample ID (ID de muestra) que cumpla los siguientes criterios. **Añada todos los controles antes de las muestras para el uso previsto.** Consulte [Controles, en la página 6](#) para obtener más información.
 - Debe contener de 1 a 25 caracteres.
 - Solo se permiten caracteres alfanuméricos, guiones o rayas.
 - Un carácter alfanumérico debe ir entre guiones o rayas.

2. [Opcional] Introduzca una descripción de la muestra que cumpla los siguientes criterios en el campo Sample Description (Descripción de la muestra).
 - Debe contener de 1 a 50 caracteres.
 - Solo se permiten caracteres alfanuméricos, rayas, guiones o espacios.
 - Un carácter alfanumérico debe ir entre guiones, espacios o rayas.
3. Seleccione un índice para la genoteca de ADN y/o la genoteca de ARN preparadas a partir de la muestra.
 - Asegúrese de que las muestras de ARN y ADN estén en columnas separadas.
 - El campo DNA i7+i5 Sequence (Secuencia i7+i5 de ADN) se rellena automáticamente después de seleccionar un ID de índice de ADN. El campo RNA i7+i5 Sequence (Secuencia i7+i5 de ARN) se rellena automáticamente después de seleccionar un ID de índice de ARN.

Además de este resumen, consulte Número de genotecas y selección de índices en la *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)* (n.º de documento 200007789) en relación con la selección de ID de índice.

 - Para una genoteca de muestras de ADN, seleccione un ID de índice único (índices UPxx o CPxx) de la lista desplegable de ID de índices de ADN.
 - Para una genoteca de muestras de ARN, seleccione un ID de índice único (solo UPxx) de la lista desplegable de ID de índices de ARN.
 - Si hay un total de tres genotecas en el experimento, siga las guías para la selección de índices que se exponen en *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)* (n.º de documento 200007789).
4. Use el campo Tumor Type (Tipo de tumor) para asignar un tipo de tumor a cada muestra, mediante la selección del tipo de tumor más específico disponible.
 - Busque la lista de tipos de tumores disponibles. Seleccione en el menú desplegable, utilice una búsqueda por palabra clave o use el botón Search (Buscar). Consulte [Selección de un tipo de tumor, en la página 7](#).
5. Asigne un sexo. Para los controles, el sexo es desconocido.
6. [Opcional] Seleccione **Export to CSV** (Exportar a CSV) para exportar la información de la muestra a un archivo.
7. Revise la información en la pantalla Create Run (Crear experimento). Si la información no es la adecuada, los resultados se pueden ver afectados.
8. Seleccione **Save Run** (Guardar experimento).

Importación de las muestras

1. Seleccione **Import CSV** (Importar CSV) y busque la ubicación del archivo que contiene la información de la muestra. Se pueden importar dos tipos de archivo.

- Seleccione **Download CSV** (Descargar CSV) en la pantalla Create Run (Crear experimento) para descargar una nueva plantilla de información de la muestra. El archivo CSV contiene los títulos y el formato de columna necesarios para la importación. Introduzca en cada columna la información relativa a las muestras del experimento. Para la columna Tumor Type (Tipo de tumor), introduzca el término del tipo de tumor o el código asociado (consulte [Descarga de tipos de tumor, en la página 9](#)). El campo Tumor Type (Tipo de tumor) también se usa para designar muestras como controles (consulte [Controles, en la página 6](#)).
 - Emplee el archivo de información de las muestras que se haya exportado del Local Run Manager mediante la función Export to CSV (Exportar a CSV).
2. En la pantalla Create Run (Crear experimento), revise la información importada. Si la información no es la adecuada, los resultados se pueden ver afectados.
 3. [Opcional] Seleccione **Export to CSV** (Exportar a CSV) para exportar la información de la muestra a un archivo externo.
 4. Seleccione **Save Run** (Guardar experimento).

Controles

TSO Comprehensive (UE) requiere el uso de TruSight Oncology Controls. Al designar una muestra como control, se cambia automáticamente el sexo de la muestra a Unknown (Desconocido). Para designar una muestra como control, seleccione uno de los cuatro tipos de control del campo Tumor Type (Tipo de tumor):

- DNA External Control (Control externo de ADN) (Control positivo de ADN)
- RNA External Control (Control externo de ARN) (Control positivo de ARN)
- DNA No-Template Control (Control negativo de ADN)
- RNA No-Template Control (Control negativo de ARN)

Consulte [Selección de un tipo de tumor, en la página 7](#) para obtener más información sobre los ajustes de los tipos de tumores para todos los tipos de muestras durante la configuración del experimento.

Solo puede especificarse un tipo de control para cada experimento. Solo puede especificarse una genoteca de ADN para un DNA External Control (Control externo de ADN) o un DNA No-Template Control (Control negativo de ADN). Solo puede especificarse una genoteca de ARN para un RNA External Control (Control externo de ARN) o un RNA No-Template Control (Control negativo de ARN). Las DNA No-Template Control (Control negativo de ADN) o RNA No-Template Control (Control negativo de ARN) no se descuentan del número máximo de genotecas en un experimento.

Consulte *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789)* para obtener más información sobre el uso de muestras de control.

Selección de un tipo de tumor

Es preciso especificar un tipo de tumor para cada muestra. A excepción de los tipos de control, los tipos de tumores disponibles se derivan de la KB instalada y podrían cambiar con las versiones actualizadas de esta.

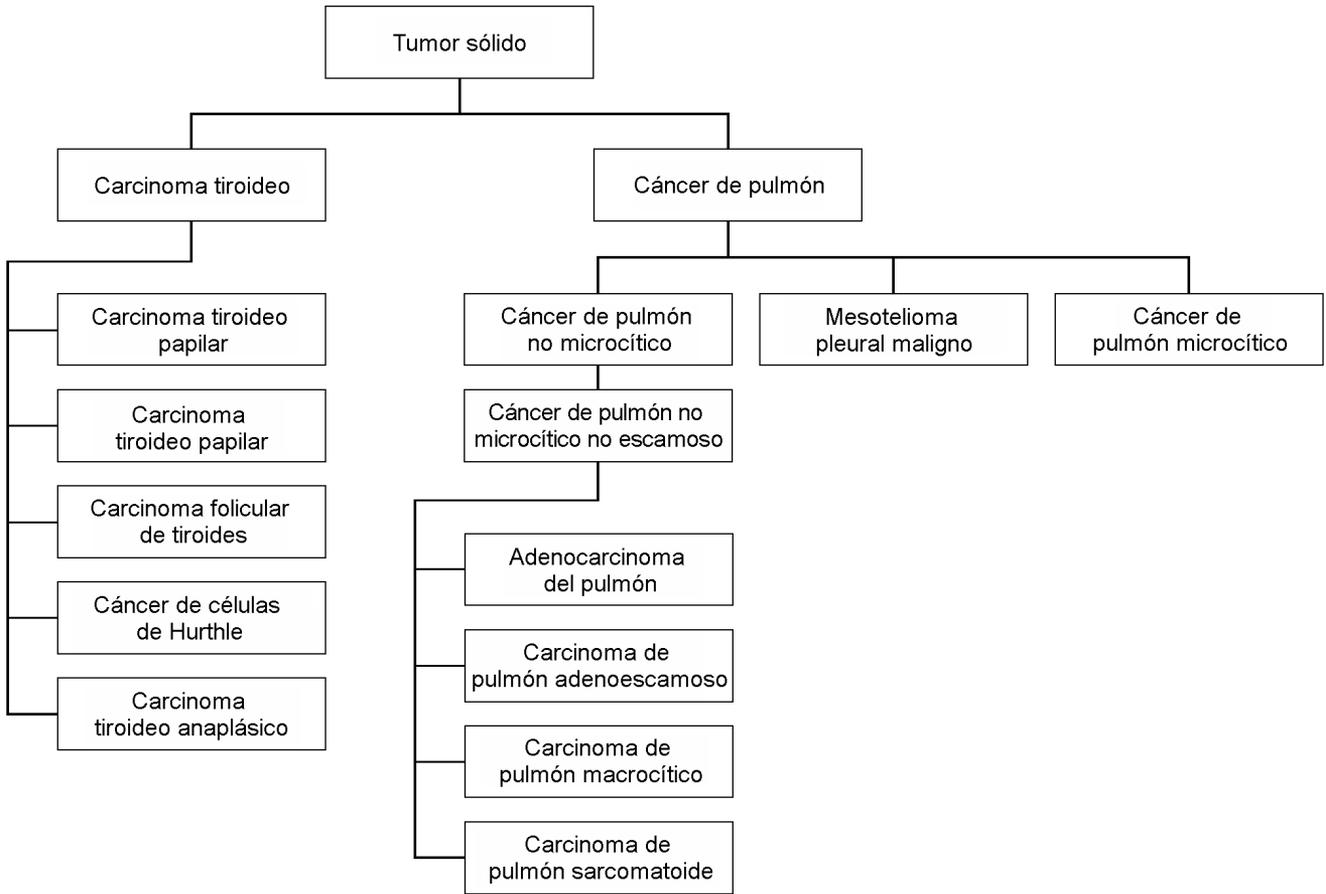


PRECAUCIÓN

Seleccionar un tipo de tumor incorrecto puede generar resultados incorrectos. Para evitar que se produzcan fallos durante el análisis, trate de encontrar una solución para los avisos que aparecen a la hora de especificar los tipos de tumor.

Los términos de los tipos de tumores forman parte de una ontología con una clasificación jerárquica de enfermedades en la KB que se construye como un conjunto de relaciones principal-secundario. Por ejemplo, el término “cáncer de pulmón no microcítico” es un término secundario de “cáncer de pulmón”, puesto que el cáncer de pulmón no microcítico es un tipo de cáncer de pulmón. La [Figura 1](#) representa un subconjunto de un ejemplo de ontología de la enfermedad, mostrando el tumor sólido como término raíz y los términos asociados al cáncer de pulmón y el cáncer de tiroides (no se muestran otros tipos de cáncer). Un término conectado mediante relaciones principal-secundario con términos de un nivel inferior se denomina antecesor. Los términos conectados a un nivel inferior son descendientes del término antecesor. Por ejemplo, el cáncer de pulmón es un antecesor del adenocarcinoma de pulmón y el cáncer de pulmón microcítico y el carcinoma tiroideo medular es un descendiente tanto del carcinoma tiroideo como del tumor sólido.

Figura 1 Ejemplo de subconjunto de una ontología de la enfermedad



El tipo de tumor seleccionado para una muestra de un paciente afecta:

- A qué usos previstos para pruebas diagnósticas de acompañamiento se evalúan en la muestra. Solo se evalúan las muestras de pacientes con un tipo de tumor que sea una coincidencia exacta o un descendiente del tipo de cáncer para el uso previsto de una prueba diagnóstica de acompañamiento para esa especificación.
- A qué variantes del perfil tumoral se incluyen en el informe de TSO Comprehensive (UE). Consulte [Creación de perfiles tumorales de variantes, en la página 20](#).

Seleccione un tipo de tumor mediante la pantalla Create Run (Crear un experimento). El tipo de tumor también se puede ajustar importando un archivo CSV que contenga un tipo de tumor (consulte [Importación de las muestras, en la página 5](#)).

1. Haga doble clic en la celda Tumor Type (Tipo de tumor) para ver los tipos de tumor disponibles. Los tipos de tumor disponibles se muestran en una lista jerárquica organizada por orden alfabético. El campo Tumor Type (Tipo de tumor) también se usa para designar un tipo de control para las muestras control (consulte [Controles, en la página 6](#)).
2. Utilice la lista o la barra de búsqueda de la parte superior de la ventana Tumor Type (Tipo de tumor) para seleccionar el tipo de tumor deseado.

Descarga de tipos de tumor

Existe una lista completa de tipos de tumor disponibles en formato TSV que se puede descargar en la pantalla Create Run (Crear experimento) con el botón **Download Tumor Types TSV** (Descargar tipos de tumor en TSV). La lista contiene la siguiente información:

- El término del tipo de tumor visible en la interfaz de usuario.
- La ruta completa del tipo de tumor dentro de la jerarquía del tipo de tumor (ontología de la enfermedad).
- El código usado por el Local Run Manager para identificar el tipo de tumor.

Editar un experimento e iniciar una secuenciación

Para obtener instrucciones sobre cómo editar la información del experimento e iniciar un experimento de secuenciación, consulte *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx (n.º de documento 100000009513)*. El análisis y la generación de informes comienzan después de que se ha finalizado un experimento de secuenciación.

Por lo que respecta al almacenamiento, un experimento de secuenciación puede producir un rendimiento de 40-100 Gb. El análisis secundario de un experimento de secuenciación puede producir un rendimiento de 100-200 Gb.

Métodos de análisis

Tras recopilar los datos de secuenciación, el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) los procesa para:

- Realizar el control de calidad.
- Detectar variantes.
- Determinar la carga mutacional del tumor (TMB) y el estado de la inestabilidad de microsatélites (MSI).
- Determinar los resultados de la prueba diagnóstica acompañante.
- Evaluar la trascendencia clínica y la posible trascendencia clínica de las variantes detectadas.
- Notificar los resultados.

En las siguientes secciones se describen los métodos de análisis.

Control de calidad del experimento

Los criterios de medición de calidad del experimento de secuenciación se evalúan para determinar si están dentro de un rango aceptable. El porcentaje global de lecturas que pasan el filtro (Passing Filter) se compara con un umbral mínimo. Para la lectura 1 y la lectura 2, el porcentaje medio de bases $\geq Q30$, que proporciona una predicción de la probabilidad de una llamada de bases incorrecta (puntuación Q), también se compara con un umbral mínimo. Si los valores de cada uno de estos tres criterios de medición cumplen las especificaciones, Run QC (CC del experimento) se notifica como PASS (SUPERADO) y el análisis continúa. Si un valor de cualquiera de los criterios de medición no cumple las especificaciones, Run QC (CC del experimento) se notifica como FAIL (NO SUPERADO) y el análisis no continúa. Para obtener más información, consulte [Criterios de medición de control de calidad, en la página 80](#).

Generación de FASTQ

Los datos de secuenciación almacenados en formato BCL se demultiplexan utilizando las secuencias de índice únicas para cada muestra agregadas durante el paso de preparación de genotecas para asignar grupos a la genoteca desde la que se originaron. Cada grupo contiene dos índices (secuencias i5 e i7, una en cada extremo del fragmento de la genoteca). La combinación de dichas secuencias de índice se usa para demultiplexar las genotecas agrupadas.

Después del demultiplexado, se generan archivos FASTQ. Estos archivos contienen las lecturas de secuenciación de cada genoteca de muestras individual y las puntuaciones de calidad asociadas a cada llamada de bases, salvo las lecturas de los grupos que no superaron el filtro.

Alineación del ADN y corrección de errores

La alineación del ADN y la corrección de errores implican la alineación de las lecturas de secuenciación obtenidas a partir de las genotecas de muestras de ADN con un genoma de referencia y la posterior corrección de errores en las lecturas de secuenciación antes de la llamada de variantes.

Para el paso de alineación se usa el Alineador Burrows-Wheeler (BWA-MEM) con la utilidad SAMtools para alinear secuencias de ADN en formato de archivos FASTQ contra el genoma de referencia hg19, permitiendo la generación de archivos BAM (*.bam) y archivos de índice BAM (*.bam.bai).

Los archivos BAM iniciales se someten a un procesamiento adicional para eliminar errores (incluidos errores introducidos durante la amplificación PCR o la secuenciación); en este proceso, las lecturas derivadas de una misma molécula de ADN se agrupan en una sola secuencia representativa, utilizando su identificador molecular único (UMI) incorporado en los fragmentos de la genoteca durante la preparación de esta misma.

A continuación, se usan BWA-MEM y SAMtools para una segunda ronda de alineación de las lecturas colapsadas por UMI, lo que da como resultado un segundo conjunto de archivos BAM con los correspondientes archivos índice BAM. Estos archivos BAM se usan como entrada para la llamada de amplificaciones génicas.

Por último, se identifican las inserciones y deleciones candidatas de las alineaciones de BAM colapsadas. Los pares de lecturas se realinearán con dichas inserciones y deleciones candidatas para rescatar señales de inserciones y deleciones que puedan haberse omitido a causa de una alineación incorrecta. Al mismo tiempo, los pares de lectura que se solapan se ensamblan (se combinan por medios bioinformáticos) para obtener una única lectura de consenso. A continuación, todas las lecturas se generan como un tercer conjunto de archivos BAM con los archivos de índice BAM correspondientes. Estos archivos BAM se usan como entrada para llamadas de variantes pequeñas, determinación del estado de inestabilidad de microsatélites (MSI) y control de calidad de la genoteca de ADN.

Llamadas de variantes pequeñas

La llamada de variantes pequeñas se realiza para genotecas de muestras de ADN (excluidos los DNA no-template controls [Controles negativos de ADN]) para detectar variantes pequeñas, incluidas variantes de nucleótido único (SNV), variantes de nucleótidos múltiples (MNV) de hasta 3 pares de bases (pb) de longitud e inserciones y deleciones de hasta 25 pb de longitud. Determinadas MNV, indels (uno o más nucleótidos reemplazados por uno o más nucleótidos no es una SNV ni una MNV) y las deleciones podrían requerir una estrategia de fase de hebra retrasada para que se detecten. Se detecta un conjunto predefinido de MNV, indels y deleciones para los genes EGFR y RET (consulte [Apéndice D: MNV, indels y deleciones en EGFR y RET detectables mediante llamador de variantes en fase de hebra retrasada, en la página 88](#)) mediante una estrategia de fase de hebra retrasada. La estrategia de fase de hebra retrasada para llamadas de variantes pequeñas se limita solo a estas variantes. Los algoritmos de llamada de variantes no diferencian entre variantes de origen somático o de línea germinal.

DetECCIÓN DE VARIANTES PEQUEÑAS

Los archivos BAM con corrección de errores (colapsados y realineados para inserciones y deleciones) se usan como entrada en un algoritmo de llamada de variantes inicial para detectar variantes pequeñas. El paso de llamada de variantes inicial da como resultado archivos de formato de llamada de variantes genómicas sin filtrar (gVCF). Los archivos gVCF contienen llamadas de casos de referencia o variantes para cada locus selectivo del ensayo de TSO Comprehensive (UE).

FILTRADO DE VARIANTES PEQUEÑAS

A continuación, las variantes candidatas se filtran para detectar artefactos recurrentes (específicos del ensayo) y artefactos del procesamiento de muestras (como desaminación u oxidación). Para abordar los artefactos específicos del ensayo, se calcula una puntuación de calidad ajustada comparando la frecuencia de variante observada con una línea base del ruido de referencia para el mismo sitio. Esta distribución se ha generado a partir de los resultados de un conjunto de muestras normales que coinciden con la población para el uso previsto (sólido [FFPE]) de diferentes calidades mediante el ensayo de TSO Comprehensive (UE). Para abordar artefactos específicos de la muestra, las lecturas que apoyan la llamada variantes se estratifican por tasa de error. Las lecturas que se originan a partir de lecturas dobles/unidas tienen la tasa de error más baja y las lecturas que se originan a partir de lecturas simples (ni dobles ni unidas) tienen la tasa de error más alta. Estas tasas de error se estiman evaluando todos los locus con frecuencias alélicas por debajo del 5 %. Las lecturas que no son de referencia en estos sitios se deben, en gran medida, a errores. Los verdaderos eventos somáticos, debido a su relativa rareza, no afectarán significativamente a estas estimaciones de la tasa de error. Debido a que estas clases de lectura, doble/unida y simple, tienen diferentes tasas de error específicas de la muestra, la detección con confianza de una variante candidata puede requerir más o menos lecturas en función de dicha tasa de error. Por ejemplo, a una profundidad de cobertura de 200 lecturas, una variante se puede llamar con confianza con tres lecturas de apoyo de alta calidad o con cinco lecturas de apoyo de menor calidad.

Las variantes candidatas que no tienen suficiente apoyo de lecturas según este modelo basado en errores o que tienen puntuaciones de calidad bajas se etiquetan con una etiqueta de filtro LowSupport (Apoyo bajo) y se consideran llamadas de referencia. Si la posición geométrica también tiene una cobertura insuficiente para las llamadas de variantes (menos de 100x), la variante se etiqueta con una etiqueta de filtro LowDP (Profundidad baja) y se considera una no llamada. Las variantes con alta prevalencia en COSMIC3 tienen umbrales más bajos para cada uno de estos criterios de medición de calidad en comparación con las variantes no incluidas en COSMIC. Este paso de filtrado da como resultado archivos gVCF filtrados.

PUESTA EN FASE DE HEBRA RETRASADA DE VARIANTES PEQUEÑAS

Se usa un llamador de puesta en fase de hebra retrasada de variantes pequeñas para identificar determinadas MNV, indels y deleciones en los genes EGFR y RET. El algoritmo identifica variantes en los genes EGFR y RET que son candidatos para estar en fase de hebra retrasada en los archivos gVCF filtrados del paso anterior y organiza las variantes en vecindarios de cercanía. A continuación, se

rastrea el archivo BAM corregido en busca de cualquier evidencia de que estas variantes pequeñas se producen en las mismas subpoblaciones clonales entre sí (en fase de hebra retrasada entre sí). Las lecturas solapadas se agrupan en el vecindario en un conjunto mínimo de grupos que contienen las mismas variantes. Las variantes se detectan examinando las secuencias del Concise Idiosyncratic Gapped Alignment Report (CIGAR) en el archivo BAM y comparando las secuencias leídas con la secuencia del genoma de referencia.

Combinación de variantes pequeñas

Por último, las MNV, las indels y las deleciones detectadas por el llamador de variantes en fase de hebra retrasada se combinan en los archivos gVCF filtrados. Solo las MNV, las indels y las deleciones de una lista predefinida de variantes en los genes EGFR y RET son elegibles para combinarse en el gVCF. Consulte [Apéndice D: MNV, indels y deleciones en EGFR y RET detectables mediante llamador de variantes en fase de hebra retrasada, en la página 88](#). Las MNV, las indels y las deleciones del llamador de variantes en fase de hebra retrasada tienen prioridad sobre las que pueden existir en el gVCF desde el paso de llamada de variantes inicial. Este paso da como resultado archivos gVCF combinados.

Anotación de variantes pequeñas

Las variantes pequeñas detectadas se anotan usando el motor de anotación Nirvana con información de la base de datos RefSeq y varias bases de datos de población (COSMIC, ClinVar, dbSNP, 1000 Genomes y gnomAD). La anotación de variantes pequeñas se lleva a cabo varias veces de forma independiente, como se describe en las siguientes secciones.

Bases de datos de anotación estáticas para el cálculo de la TMB

Nirvana se usa para anotar las llamadas de variantes pequeñas filtradas con una base de datos de anotación estática (no actualizable), para su uso en el cálculo de la TMB posterior (consulte [Carga mutacional del tumor, en la página 14](#)). El gVCF del paso de la fase de hebra retrasada de las variantes pequeñas se utiliza como entrada (consulte [Llamadas de variantes pequeñas, en la página 11](#)). Las variantes detectadas por el llamador de variantes en fase de hebra retrasada no se usan para el cálculo de la TMB.

Bases de datos de anotación estáticas para llamadas de prueba diagnóstica acompañante

Nirvana se utiliza para anotar las llamadas de variantes pequeñas filtradas con una base de datos de anotación estática (no actualizable), para su uso en las llamadas de prueba diagnóstica acompañante posteriores (consulte [Llamada de prueba diagnóstica acompañante, en la página 19](#)). El gVCF del paso de la fase de hebra retrasada de las variantes pequeñas se utiliza como entrada (consulte [Llamadas de variantes pequeñas, en la página 11](#)).

Base de datos RefSeq actualizable para la creación de perfiles tumorales

Nirvana se usa para anotar las llamadas de variantes pequeñas filtradas con una base de datos RefSeq actualizable como parte de un proceso de creación de perfiles tumorales de variantes posterior (consulte [Creación de perfiles tumorales de variantes, en la página 20](#)). La base de datos RefSeq actualizable se incluye como parte de la KB y puede actualizarse periódicamente para que sea compatible con otro contenido de la KB.

Llamada de amplificación génica

La llamada de amplificación génica se realiza para genotecas de muestras de ADN (excluidos los DNA no-template controls [Controles negativos de ADN]). Se usa un algoritmo para identificar genes amplificados y calcular el valor de la magnitud del cambio para los genes de amplificación a los que se dirige el TSO Comprehensive (UE). Un cambio de magnitud para un gen determinado se deriva de la profundidad de lectura normalizada del gen en la muestra en relación con la profundidad de lectura normalizada de las regiones diploides de la misma muestra. Un cambio de magnitud que supera un valor de corte específico de un gen se considera una amplificación génica. Este paso de análisis da como resultado un archivo VCF, que resume el estado de amplificación génica y el cambio de magnitud calculado para cada gen de amplificación selectivo.

Carga mutacional del tumor

La TMB se calcula para genotecas de muestras de ADN (excluidos los DNA no-template controls [Controles negativos de ADN]). Se genera una puntuación de TMB a partir del archivo gVCF generado en el paso de filtrado de variantes pequeñas (consulte [Llamadas de variantes pequeñas, en la página 11](#)) y las anotaciones generadas durante la anotación de variantes pequeñas. Las SNV y las variantes de inserciones y deleciones se incluyen en el cálculo de la puntuación de la TMB, que se deriva del recuento de variantes somáticas no iniciadoras (non-drivers SNVs) por megabase (región evaluable). Las mutaciones iniciadoras (driver CNVs) se identifican y filtran según el recuento COSMIC. TSO Comprehensive (UE) no distingue entre variantes de origen somático o de línea germinal para fines de llamada de variantes pequeñas. Las variantes se marcan como “posiblemente de línea germinal” para calcular la puntuación de TMB, aplicando una combinación de bases de datos de población y estrategias de filtrado posteriores a la base de datos. Es decir, es probable que las variantes que se observan con frecuencia en la base de datos de población sean de origen germinal. Tras el filtrado de la base de datos, el filtro proxi etiqueta las variantes como de línea germinal si están rodeadas de variantes de línea germinal etiquetadas en la base de datos. Las variantes identificadas como “posiblemente de línea germinal” se excluyen del cálculo de la puntuación de TMB. La región evaluable se ajusta dinámicamente por muestra, en función de la profundidad de secuenciación. Las regiones genómicas con un alto nivel de ruido de fondo se excluyen del cálculo de TMB. La TMB se calcula en función del número de variantes somáticas que no son de punto de mayor riesgo oncológico con VAF $\geq 5\%$ dividido por el tamaño de región evaluable.

Estado de inestabilidad de microsatélites

Para determinar el estado de MSI de una muestra, se evalúan un total de 130 ubicaciones de MSI predefinidas. Para cada ubicación, se compara la distribución de longitud de repetición con un panel de muestras normales para observar si se desplaza de manera significativa la distribución de repetición. La puntuación de MSI final se calcula en función del número de ubicaciones inestables dividido por el número total de ubicaciones que se pueden usar (ubicaciones con una cobertura suficiente). Una muestra se considera MSI-H si su puntuación de MSI es $\geq 20,00$ % y MS-Stable (MS estable) si su puntuación de MSI es $< 20,00$ %.

Control de calidad para genotecas de muestras de ADN

Las genotecas de muestras de ADN (solo muestras de pacientes) se evalúan para detectar una posible contaminación por ADN de otras muestras (ADN extraño) mediante una combinación de la puntuación de contaminación y el valor de p (p-value) de la contaminación. En muestras contaminadas, hay variantes de línea germinal (polimorfismos de nucleótido único o SNP [single nucleotide polymorphism]) con desviaciones de VAF de los valores esperados del 0 %, el 50 % o el 100 %. El algoritmo calcula una puntuación de probabilidad de registro (log likelihood) en todas las posiciones de SNP comunes donde se notifican las llamadas de SNV. Cuanto mayor sea la puntuación de la contaminación, más probable es que haya contaminación por ADN extraño. El valor de p (p-value) del reordenamiento resume una puntuación de desequilibrio cromosómico, que representa la probabilidad general de las llamadas variantes observadas en cada cromosoma. Si tanto la puntuación de la contaminación como el valor de p (p-value) del reordenamiento están por encima de los umbrales de calidad predefinidos, se considera que una muestra está contaminada. Si se detecta contaminación, DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) se notificará como "Fail" (No superado) y no habrá resultados disponibles para variantes pequeñas, amplificaciones génicas, MSI ni TMB. Además, no habrá un resultado de prueba diagnóstica acompañante o de perfil tumoral disponible si se basa en la superación del DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN).

Los criterios de medición de CC se usan para evaluar la validez de llamadas de variantes pequeñas, TMB, MSI y amplificaciones génicas para genotecas de muestras de ADN que superan el control de calidad de contaminación. Si la genoteca de muestras no supera uno o más de los criterios de medición de calidad, no se notifica el tipo de variante o el biomarcador correspondiente. La categoría de CC asociada en el encabezado del informe se muestra como FAIL (NO SUPERADO). Además, es posible que no se disponga de una prueba diagnóstica acompañante o de un resultado de perfil tumoral si se basa en la superación del CC para una o más de las categorías de CC siguientes.

Los resultados de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) están disponibles en el archivo `MetricsOutput.tsv`. Consulte [Resultados de los criterios de medición, en la página 62](#).

Generación de informes de baja profundidad para genotecas de muestras de ADN

Se genera un informe de baja profundidad para cada muestra de paciente con una genoteca de ADN. El informe incluye una lista de posiciones genómicas con una profundidad de secuenciación total <100 y para las que no se detectaron variantes pequeñas que superen el filtro. Estas posiciones tienen una profundidad de secuenciación insuficiente para descartar la presencia de una variante pequeña. Si hay suficiente profundidad de secuenciación del alelo de la variante, todavía es posible detectar variantes con una profundidad de secuenciación total <100.

Las posiciones contiguas de baja profundidad que se superponen a los mismos genes se combinan en rangos genómicos en el Informe de baja profundidad. Cada rango genómico en el informe está anotado con uno o más símbolos de gen de RefSeq. La anotación RefSeq se basa en la base de datos RefSeq, incluida como parte de la KB, y puede cambiar con la actualización de esta última.

Consulte [Informe de baja profundidad, en la página 66](#) para conocer los detalles sobre el contenido.

Alineación del ARN

La alineación del ARN se realiza para genotecas de muestras de ARN sólido (FFPE). La alineación del ARN incluye el preprocesamiento de lecturas de secuenciación no alineadas, la alineación de lecturas de secuenciación con un genoma de referencia y el posprocesamiento de lecturas de secuenciación alineadas.

1. Primero, las secuencias de ARN en los archivos FASTQ se reducen a aproximadamente 30 millones de lecturas por genoteca de muestras de ARN. La reducción se hace mediante selección aleatoria de lecturas de los archivos FASTQ de entrada, siguiendo una distribución de probabilidad. A continuación, los extremos de las secuencias de ARN se recortan a una longitud máxima de 76 pares de bases.
2. Una vez hecho esto, las lecturas preprocesadas se alinean con el genoma de referencia hg19 y se identifican las zonas de corte y empalme (splice junctions) candidatas. Este paso genera archivos BAM y archivos de índice BAM para lecturas alineadas, así como un archivo de texto delimitado por tabulaciones, para las zonas de corte y empalme candidatas.
3. Por último, las lecturas duplicadas se marcan en los archivos BAM, de modo que se pueden excluir de los pasos posteriores. Este paso genera archivos BAM y archivos de índice BAM que se usan como entrada para la llamada de fusiones de ARN y la llamada de variantes alternativas de corte y empalme (splicing) del ARN.

Llamada de fusiones del ARN

La llamada de fusiones se realiza para genotecas de muestras de ARN sólido (FFPE) (excluidos los RNA no-template controls [Controles negativos ARN]). Las fusiones candidatas se identifican a partir de pares de lectura anómalos (lecturas que se alinean con diferentes cromosomas o en orientaciones

inesperadas) en los archivos BAM (generados durante la alineación del ARN) para los genes de fusión a los que se dirige el TSO Comprehensive (UE). Las lecturas compatibles con la fusión se ensamblan en contigs de fusión candidatos. A continuación, los contigs de fusión candidatos se alinean de nuevo con el genoma de referencia. Dichos contigs de fusión candidatos se evalúan frente a diversos filtros antes de que se notifiquen como detectados. Estos filtros se resumen en la tabla siguiente.

Filtro	Descripción
Imprecise (Impreciso)	Un candidato de baja resolución, en lugar de una llamada de fusión ensamblada.
RepeatOverlap (Solapamiento con repetición)	La fusión se etiqueta como solapada con una región de repetición. Solo se usa como filtro para asignar candidatos de fusión de forma no exclusiva.
WeakBreakend (Sitio de ruptura débil)	La evidencia de lectura/alineación en un extremo de la fusión es débil. Este filtro indica ante todo que las lecturas solo se solapan con la fusión en unos pocos pares de bases. Como alternativa, puede indicar demasiada homología.
DuplicateContig (Contig duplicado)	Ambas mitades de contig de la fusión se componen de la misma secuencia.
ContigIntragenic (Contig intragénico)	La realineación de las mitades de contig produce alineaciones que se asignan al mismo gen en ambos lados (o dentro de 1 kb si no se anotan).
LowQ (Q bajo)	Las lecturas de apoyo de la fusión únicas son inferiores a un umbral predefinido (el umbral es 5 para 9 a 16 millones de lecturas; 6 para 16 a 26 millones de lecturas; 7 para 26 a 30 millones de lecturas).

Se pueden detectar fusiones adicionales mediante el proceso de llamada de variantes alternativas de corte y empalme del ARN (consulte [Llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN, en la página 17](#) y [Combinación de fusiones del ARN, en la página 18](#)).

Llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN

Las llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN sólido (FFPE) se realizan para genotecas de muestras de ARN (excluidos los RNA no-template controls [Controles negativos de ARN]). Las variantes alternativas de corte y empalme candidatas (uniones) de la alineación de ARN se comparan con una base de datos de transcritos conocidos y variantes alternativas de corte y empalme de referencia de uniones no tumorales generadas a partir de un conjunto de muestras FFPE de diferentes tipos de tejido sano. Todas las variantes alternativas de corte y empalme que coincidan con la base de datos o el material de referencia se filtrarán, a menos que estén en un conjunto de uniones

con función oncológica conocida. Si hay suficiente apoyo de la lectura, se mantiene la variante alternativa de corte y empalme candidata. Este proceso también permite identificar fusiones de ARN candidatas (consulte [Combinación de fusiones del ARN, en la página 18](#)).

Combinación de fusiones del ARN

Las fusiones identificadas durante la llamada de fusiones del ARN se combinan con las fusiones de genes proximales identificadas durante la llamada de variantes alternativas de corte y empalme del ARN. A continuación las fusiones combinadas se anotan con los símbolos o los nombres de los genes correspondientes a una base de datos de transcritos estática (GENCODE Release 19). El resultado de este proceso es un conjunto de llamadas de fusión que son adecuadas para la generación de informes.

Anotación de variantes alternativas de corte y empalme del ARN

Las variantes alternativas de corte y empalme del ARN detectadas se anotan usando el motor de anotación Nirvana con información de la base de datos RefSeq. La anotación de las variantes alternativas de corte y empalme se realiza varias veces de forma independiente, como se describe en las siguientes secciones.

Base de datos estática RefSeq para llamadas de prueba diagnóstica acompañante

Nirvana anota las llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN detectadas con una base de datos estática (no actualizable) RefSeq, para su uso en las llamadas de prueba diagnóstica acompañante posteriores (consulte [Llamada de prueba diagnóstica acompañante, en la página 19](#)). Las variantes alternativas de corte y empalme se anotan con cambios a nivel de transcrito (exones afectados en la transcripción de un gen) con respecto a RefSeq. Esta base de datos RefSeq es la misma que la base de datos RefSeq estática utilizada en el proceso de anotación de variantes pequeñas.

Base de datos RefSeq actualizable para la creación de perfiles tumorales

Nirvana se usa para anotar las llamadas de variantes alternativas de corte y empalme del ARN detectadas con una base de datos RefSeq actualizable como parte de un proceso de creación de perfiles tumorales de variantes posterior (consulte [Creación de perfiles tumorales de variantes, en la página 20](#)). Las variantes alternativas de corte y empalme se anotan con cambios a nivel de transcrito (exones afectados en la transcripción de un gen) con respecto a RefSeq. La base de datos RefSeq actualizable se incluye como parte de la KB y puede actualizarse periódicamente para que sea compatible con otro contenido de la KB.

Control de calidad para genotecas de muestras de ARN

Los criterios de medición de CC se usan para evaluar la validez de las genotecas de muestras de ARN sólido (FFPE). Si un criterio de medición de CC no se encuentra dentro del rango aceptable, el CC de la genoteca de ARN se notificará como FAIL (NO SUPERADO) y no habrá resultados disponibles para fusiones ni variantes alternativas de corte y empalme. Además, es posible que no haya un resultado de prueba diagnóstica acompañante o de perfil tumoral disponible si se basa en la superación del RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN).

Los resultados de RNA library QC (CC de la genoteca de ARN) están disponibles en el archivo `MetricsOutput.tsv`. Consulte [Resultados de los criterios de medición, en la página 62](#).

Transcritos

Un transcrito es una cadena de ARN que se transcribe a partir de ADN. Ese ARN se puede traducir después para crear una proteína. Un gen puede tener múltiples transcritos (por ejemplo, si se usan diferentes promotores o hay distintos patrones de corte y empalme de exones). Cada transcrito tiene un número único. En la nomenclatura de la HGVS, un cambio de nucleótido que afecta a una secuencia codificante se puede enumerar con referencia a un transcrito. La primera letra indica el alelo en estado natural y la segunda, el alelo de la variante. Por ejemplo, NM_004333.4:c.1799T>A significa que en la posición 1799 del transcrito NM_004333.4, el ARN codificante codifica una T en el genoma de referencia, pero se cambia por una A en esta variante.

Informes de control

Se genera un informe de resultados del control para cada análisis, que incluye una evaluación de cada control incluido en el experimento. El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) no invalida de forma automática las muestras de los pacientes según los resultados de las muestras de control.

Consulte *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789)* para obtener instrucciones sobre la validez de los experimentos y la validez de las muestras de los pacientes en función de los resultados de los controles.

El informe de resultados del control está disponible en el archivo `ControlOutput.csv`. Consulte [Informe de resultados de control, en la página 58](#).

Llamada de prueba diagnóstica acompañante

Para cada uso previsto de prueba diagnóstica de acompañamiento (CDx) instalada, el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) determina la aplicabilidad del uso previsto de CDx para cada muestra de paciente en función del tipo de tumor de la muestra del paciente. Si el tipo de tumor del paciente es una coincidencia exacta o un descendiente del tipo de tumor para un uso previsto de CDx, se considera aplicable a ese uso previsto de CDx. Consulte [Selección de un tipo de tumor, en la](#)

[página 7](#) para obtener más información sobre la ontología de la enfermedad. Si el tipo de tumor del paciente no es aplicable a un uso previsto de CDx, entonces el uso previsto de CDx no se evalúa para esa muestra.

Si una genoteca de secuenciación (ADN o ARN) necesaria no se secuencía o falla el CC (control de calidad), la muestra del paciente no se evalúa para ese uso previsto de CDx. Si un tipo de variante (como las variantes pequeñas) o un biomarcador necesario para un uso previsto de CDx falla en el CC, la muestra del paciente no se evalúa para ese uso previsto de CDx.

Cuando se ha determinado que el uso previsto de un CDx es aplicable a una muestra, se secuencian las genotecas necesarias y se pasan las medidas de CC necesarias; se evalúa el uso previsto de la prueba diagnóstica acompañante para la muestra del paciente. Las variantes y/o los biomarcadores detectados en la muestra del paciente se evalúan para determinar el resultado para el uso previsto de CDx. Esta evaluación se lleva a cabo mediante un algoritmo específico para el uso previsto de CDx, que evalúa la presencia y/o ausencia de variantes/biomarcadores que coinciden con el uso previsto de CDx.

Resultados de la prueba diagnóstica acompañante

Los resultados de llamada de CDx están disponibles en el informe de TSO Comprehensive (UE) (consulte [Informe de TruSight Oncology Comprehensive \(UE\)](#), en la [página 24](#)). Los usos previstos de los CDx positivos se mencionan en la sección Companion Diagnostics Results (Resultados de la prueba diagnóstica de acompañamiento) (nivel 1) del informe de TSO Comprehensive (UE).

Creación de perfiles tumorales de variantes

Una vez determinados los resultados de la prueba diagnóstica acompañante, todas las variantes detectadas que pasan el filtro en una muestra se comparan con la KB instalada para determinar los hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica o con posible trascendencia clínica. Este proceso se denomina Creación de perfiles tumorales de variantes. Un hallazgo genómico es una variante única con evidencias de trascendencia clínica o con posible trascendencia clínica, o un grupo de variantes que, cuando se detectan juntas, tienen evidencias de tener trascendencia clínica o con posible trascendencia clínica.

Cuando se enumeran diversas variantes juntas como un hallazgo genómico, significa que hay evidencias de trascendencia clínica o una posible trascendencia clínica para esas variantes juntas, en al menos una de las fuentes enumeradas en Informatics Details (Detalles informáticos) en el informe. Si hay diversos hallazgos genómicos y se incluye una variante en más de estos hallazgos, esa variante puede aparecer más de una vez en el informe. Una variante única solo se incluirá en el nivel más alto cuando cumpla con los criterios para la generación de informes. Cada uno de los siguientes ejemplos de significado clínico implicaba múltiples variantes:

- Se ha indicado que NTRK1 p.(Gly595Arg) provoca resistencia a uno o más inhibidores de TRK, en pacientes con una fusión de TRK cualificante (Ficha técnica de Larotrectinib 211710s000IbI).

- Se observó que un paciente del ensayo clínico LIBRETTO-001 tenía tanto RET D898_E901del como RET D903_S904delinsEP. El paciente presentó una respuesta tumoral al tratamiento con un inhibidor de RET (PMID 32846061).
- Un análisis exploratorio de los ensayos BOLERO-1 y -3 sugirió que las pacientes con cáncer de mama con amplificación de ERBB2 obtenían un beneficio clínico de la inhibición de mTOR si los tumores mostraban una activación de la vía PI3K o mutaciones de AKT1 E17K (PMID 27091708).
- Una mutación de BRAF p.(Val600Glu) que coincida con una mutación del promotor de TERT se asocia a un pronóstico desfavorable en el carcinoma papilar de tiroides según las guías de importancia en EE. UU.

Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica

Los hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica se notifican en la sección Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) del informe de TSO Comprehensive (UE) (consulte Secciones informe clínico de [Informe de TruSight Oncology Comprehensive \(UE\), en la página 24](#)). Los hallazgos genómicos se notifican en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) si cumplen los siguientes criterios:

- El hallazgo genómico se asocia al beneficio o la falta de beneficio de un tratamiento, tal como se indica en una ficha técnica de medicamento aprobada por la EMA o una ficha técnica de medicamento aprobada por la FDA. El tipo de tumor de la muestra debe ser igual o un descendiente del tipo de tumor de la asociación de la KB en la ontología de la enfermedad. Consulte [Selección de un tipo de tumor, en la página 7](#) para obtener más información sobre la ontología de la enfermedad.
- El hallazgo genómico se asocia al beneficio o la falta de beneficio de un tratamiento, tiene trascendencia diagnóstica o tiene trascendencia en el pronóstico, tal como se indica en una guía de práctica clínica publicada de la ESMO, o la ASCO u otra guía de práctica clínica de importancia en EE. UU. El tipo de tumor de la muestra debe ser igual o un descendiente del tipo de tumor de la asociación de la KB en la ontología de la enfermedad. Consulte [Selección de un tipo de tumor, en la página 7](#) para obtener más información sobre la ontología de la enfermedad.

Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica

Los hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica se notifican en la sección Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3) del informe de TSO Comprehensive (UE) (consulte Informe [Informe de TruSight Oncology Comprehensive \(UE\), en la página 24](#)). Los hallazgos genómicos se notifican en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3) si cumplen los siguientes criterios:

- El hallazgo genómico cumple los criterios de Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) (por ejemplo, ficha técnica aprobada por la EMA, ficha técnica aprobada por la FDA, guía ESMO, guía ASCO u otra

guía de importancia en EE. UU.), pero solo cuando el tipo de tumor de la muestra no coincide con el tipo de tumor de la asociación de la KB. Por tanto, el tipo de tumor de la muestra no debe ser igual ni un descendiente del tipo de tumor de la asociación de la KB.

- La variante tiene una asociación terapéutica, diagnóstica o pronóstica en la bibliografía clínica que describe un estudio clínico. El tipo de tumor de la muestra debe ser igual o un descendiente del tipo de tumor de la asociación de la KB.
- La variante se incluye en los criterios de elegibilidad para un ensayo clínico en periodo de inclusión (fase I/II, II, II/III, III o IV) registrado en Clinicaltrials.gov o el Registro europeo de ensayos clínicos (EUCTR). El tipo de tumor de la muestra debe ser igual o un descendiente del tipo de tumor del ensayo clínico.

La TMB y la MSI se notifican siempre en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3), independientemente del tipo de tumor de la muestra.

Cambios de nivel según las actualizaciones de la KB

A medida que se acumulan evidencias clínicas sobre las variantes en oncología de precisión, se ponen a disposición actualizaciones de la KB para reflejar dichos cambios. Las variantes que inicialmente no se podían notificar por falta de evidencia clínica se pueden notificar posteriormente en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) or Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3) a través de una actualización del contenido de la KB. Del mismo modo, las variantes pueden moverse del nivel 2 al 3 o viceversa cuando se actualiza el contenido de la KB. Las variantes detectadas que no cumplen los criterios de ningún nivel no se incluyen en el informe. Las asociaciones de susceptibilidad o riesgo de cáncer están excluidas de la KB y no afectan a la determinación del nivel. Las asociaciones terapéuticas que se utilizan para determinar el nivel se limitan a tratamientos selectivos contra el cáncer e inmunoterapias (sin incluir las inmunoterapias basadas en células).

Resultados positivos de CDx

Las variantes de la prueba diagnóstica acompañante notificadas en Companion Diagnostics Results (Resultados de la prueba diagnóstica acompañante) (nivel 1) no se notifican como hallazgos genómicos de una sola variante en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) y Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3). No obstante, los hallazgos genómicos que implican múltiples variantes aún pueden notificarse en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) y Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3), incluso si se notifica una de las variantes en Companion Diagnostic Results (Resultados de la prueba diagnóstica acompañante) (nivel 1).

Anotaciones COSMIC

Las variantes notificadas en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance or Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica o hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 2 o 3) se anotan con un ID de COSMIC, según corresponda, de la base de datos Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC), que se incluye como parte de la KB.

Resultado del análisis

Cuando se finaliza el análisis, la aplicación Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) genera una carpeta de análisis en la carpeta de resultados configurada en el sistema. Consulte *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx (n.º de documento 1000000009513)* para obtener más información sobre la configuración de la carpeta de resultados.

Para ver el resultado del análisis:

1. Vaya al directorio que contiene la carpeta de análisis.
2. Abra la carpeta de análisis para ver los archivos de resultados.

El nombre de la carpeta de análisis tiene el siguiente formato: `Análisis_#`, donde el valor predeterminado de # es 1 y se incrementa en uno cada vez se pone un análisis en cola. Dentro de la carpeta de análisis se crea una subcarpeta, `AAAAMMDD_HHMMSS`, que indica la fecha y la hora del análisis (por ejemplo, `20210101_145958`).

Archivos

En esta sección se describen los archivos de resultados generados durante el análisis.

Informe de resultados

Se generan informes de TSO Comprehensive (UE) en formatos PDF y JSON para cada muestra de cada paciente en la que se ha finalizado el análisis satisfactoriamente. Los resultados se muestran en forma de vista previa en la ficha Samples and Results (Muestras y resultados) en la sección Results Reports (Informes de resultados). Las muestras en las que no se ha finalizado el análisis correctamente se enumeran con un mensaje de error. Seleccione **Export Report** (Exportar informe) para descargar un informe de TSO Comprehensive (UE) en formato PDF. Consulte la carpeta de resultados del análisis para los informes de TSO Comprehensive (UE) para ver todas las muestras completadas.

Informe de TruSight Oncology Comprehensive (UE)

En las siguientes tablas se describen las secciones que componen los informes de TSO Comprehensive (UE) producidos para cada muestra de paciente en formatos PDF y JSON. El informe PDF es legible por humanos, mientras que el informe JSON consta de estructuras de datos que están diseñadas para su análisis por ordenadores. La información que se encuentra solo en el informe JSON y no se refleja en el informe PDF se marca como N/A para el informe PDF. Las variantes no notificadas en Companion Diagnostic Results (Resultados de la prueba diagnóstica acompañante) (nivel 1) o que no cumplan los criterios de inclusión de los Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance or Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica o hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (niveles 2 o 3) no se incluyen en los informes.

Consulte *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)* (n.º de documento 200007789) para obtener información sobre la interpretación de los resultados.

Consulte el esquema JSON en las páginas de asistencia de TSO Comprehensive (UE) en el sitio de asistencia de Illumina para obtener información adicional sobre la estructura, los campos y los posibles valores en el informe JSON.

- **Sample, Run, and Analysis Information** (Información de la muestra, el experimento y el análisis): contiene información general sobre la muestra del paciente y el informe.

Tabla 1 Información sobre muestras, experimentos y análisis

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Report Date (Fecha del informe)	reportDate (Fecha del informe)	Fecha en que se generó el informe.
N/A	reportTime (Hora del informe)	Hora en que se generó el informe.
Sample ID (ID de la muestra)	sampleInformation / sampleId (Información de la muestra/ID de la muestra)	Identificador de la muestra. No incluye las características demográficas del paciente.
Tumor Type (Tipo de tumor)	sampleInformation / tumor Type (Información de la muestra/tipo de tumor)	Tipo de tumor asociado a la muestra del paciente.
N/A	sampleInformation / tumor TypeCode (Información de la muestra/código de tipo de tumor)	Código de tipo de tumor asociado a la muestra del paciente.
N/A	sampleInformation / tumor TypePath (Información de la muestra/ruta del tipo de tumor)	Ruta del tipo de tumor (respecto a la ontología de la enfermedad) asociada a la muestra del paciente.
N/A	sampleInformation / tumor TypeCodePath (Información de la muestra/ruta del código de tipo de tumor)	Ruta del código de tipo de tumor (respecto a la ontología de la enfermedad) asociada a la muestra del paciente.
Sex (Sexo)	sampleInformation / sex (Información de la muestra/sexo)	Sexo del paciente (masculino, femenino o desconocido).
Analysis Date (Fecha de análisis)	sampleInformation / analysisDate (Información de la muestra/fecha de análisis)	Fecha en que se finalizó el análisis secundario.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
N/A	sampleInformation / analysisTime (Información de la muestra/hora de análisis)	Hora en que se finalizó el análisis secundario.
Run ID (ID del experimento)	sampleInformation / analysisRunId (Información de la muestra/ID del experimento de análisis)	ID del experimento de secuenciación.
N/A	sampleInformation / analysisRunName (Información de la muestra/nombre del experimento de análisis)	Nombre del experimento de secuenciación.

- Quality Control** (Control de calidad): contiene información sobre el control de calidad. Para obtener más información sobre cómo se evalúa el control de calidad, consulte el [Apéndice A: Diagrama de flujo de criterios de medición de CC, en la página 78](#).

Tabla 2 Control de calidad

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Run QC (CC del experimento)	qualityControl / status / (array item having label = "Run QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC del experimento"])	<p>Run QC (CC del experimento) (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplica a todas las muestras contenidas en un solo experimento de secuenciación.</p> <ul style="list-style-type: none"> PASS (SUPERADO): el experimento es válido. FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE): el experimento no es válido. Todos los estados de CC específicos de las muestras de ARN y ADN son N/A (No disponible) (DNA Library QC [CC de la genoteca de ADN], DNA MSI QC [CC de la MSI del ADN], DNA Small Variant, TMB QC [CC de las variantes pequeñas de ADN y de la TMB], DNA Copy Number Variant QC [CC de la variante en el número de copias de ADN] y RNA Library QC [CC de la genoteca de ARN]) y no hay variantes ni biomarcadores enumerados en el informe. <p>Consulte Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789) para obtener instrucciones sobre la validez de los experimentos y la validez de las muestras de los pacientes en función de los resultados de los controles.</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN)	qualityControl / status / (array item having label = "RNA Library QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC de la genoteca de ARN"])	<p>RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN) (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplica a la genoteca de ARN que se ha secuenciado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (SUPERADO): la genoteca de ARN ha superado todos los criterios de medición de CC específicos del ARN. • FAIL (NO SUPERADO): la genoteca de ARN no ha superado uno o más de los criterios de medición de CC específicos del ARN. • N/A (NO DISPONIBLE): la genoteca de ARN para la muestra no se ha secuenciado o Run QC (CC del experimento) tenía un valor de FAIL (NO SUPERADO). <p>Si el valor es FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE), no hay tipos de variantes de ARN (variantes de fusión o variantes alternativas de corte y empalme) en el informe.</p>
DNA Library (Genoteca de ADN)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Library QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC de la genoteca de ADN"])	<p>DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplica a la genoteca de ADN que se ha secuenciado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (SUPERADO): la genoteca de ADN ha superado los criterios de medición de CC de la contaminación. • FAIL (NO SUPERADO): la genoteca de ADN no ha superado los criterios de medición de CC de la contaminación. • N/A (NO DISPONIBLE): la genoteca de ADN para la muestra no se ha secuenciado o Run QC (CC del experimento) tenía un valor de FAIL (NO SUPERADO). <p>Si el valor es FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE), no se notifican tipos de variantes de ADN (variantes pequeñas, variantes en el número de copias) ni biomarcadores del ADN (TMB, MSI).</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
DNA MSI QC (CC de la MSI del ADN)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Library QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC de la MSI del ADN"])	<p>DNA MSI QC (CC de la MSI del ADN) (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplica a la genoteca de ADN sólido (FFPE) que se ha secuenciado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (SUPERADO): la genoteca de ADN ha superado los criterios de medición de CC específicos de la MSI y los criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) previa. • FAIL (NO SUPERADO): la genoteca de ADN no ha superado los criterios de medición de CC específicos de la MSI. • N/A (NO DISPONIBLE): la genoteca de ADN para la muestra no se ha secuenciado, DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) para la muestra ha tenido un resultado FAIL (NO SUPERADO) o Run QC (CC del experimento) ha tenido un valor de FAIL (NO SUPERADO). <p>Si el valor es FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE), el biomarcador TMB no se incluye en el informe y se enumera como No evaluable.</p>
DNA Small Variant and TMB QC (CC de las variantes pequeñas de ADN y de la TMB)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Small Variant & TMB QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC de las variantes pequeñas de ADN y de la TMB"])	<p>DNA Small Variant and TMB QC [CC de las variantes pequeñas de ADN y de la TMB] (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplican a la genoteca de ADN que se ha secuenciado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (SUPERADO): la genoteca de ADN ha superado los criterios de medición de CC específicos de las variantes pequeñas y la TMB y los criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) previa. • FAIL (NO SUPERADO): la genoteca de ADN no ha superado uno o más de los criterios de medición de CC específicos de las variantes pequeñas y la TMB. • N/A (NO DISPONIBLE): la genoteca de ADN para la muestra no se ha secuenciado, DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) para la muestra ha tenido un resultado FAIL (NO SUPERADO) o Run QC (CC del experimento) ha tenido un valor de FAIL (NO SUPERADO). <p>Si el valor es FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE), no hay variantes pequeñas en el informe y el biomarcador TMB no se enumera como No evaluable.</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
DNA Copy Number Variant QC (CC de variantes en el número de copias de ADN)	qualityControl / status / (array item having label = "DNA Copy Number Variant QC") (Control de calidad/estado/ [elemento del array con etiqueta = "CC de variantes en el número de copias de ADN"])	<p>DNA Copy Number Variant (CNV) QC (CC de variantes en el número de copias [CNV, Copy Number Variant] de ADN) (PASS [SUPERADO], FAIL [NO SUPERADO] o N/A [NO DISPONIBLE]) se aplica a la genoteca de ADN sólido (FFPE) que se ha secuenciado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (SUPERADO): la genoteca de ADN ha superado todos los criterios de medición de CC específicos de las variantes en el número de copias y los criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) previa. • FAIL (NO SUPERADO): la genoteca de ADN no ha superado uno o más de los criterios de medición de CC específicos de las variantes en el número de copias. • N/A (NO DISPONIBLE): la genoteca de ADN para la muestra no se ha secuenciado, DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) para la muestra ha tenido un resultado FAIL (NO SUPERADO) o Run QC (CC del experimento) ha tenido un valor de FAIL (NO SUPERADO). <p>Si el valor es FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE), no hay amplificaciones génicas en el informe.</p>

- **TruSight Oncology Comprehensive (UE) Analysis Module and Knowledge Base Configuration** (Configuración del módulo de análisis y de la base de conocimiento de TruSight Oncology Comprehensive): contiene información sobre las versiones del software y la KB usados cuando se generó el informe.

Tabla 3 Configuración del módulo de análisis y de la base de conocimiento de TruSight Oncology Comprehensive (UE)

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Knowledge Base Version (Versión de la base de conocimiento)	softwareConfiguration / knowledgeBaseVersion (Configuración del software/versión de la base de conocimiento)	Versión de la base de conocimiento instalada en el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
Knowledge Base Published Date (Fecha de publicación de la base de conocimiento)	softwareConfiguration / knowledgeBasePublishedDate (Configuración del software/fecha de publicación de la base de conocimiento)	Fecha asociada a la base de conocimiento que se usó para generar el informe.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Module Version (Versión del módulo)	softwareConfiguration / moduleSoftwareVersion (Configuración del software/versión de software del módulo)	Versión del Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) usado para generar el informe.
Claims Package Version (Versión del paquete de notificaciones)	softwareConfiguration / claimsPackageVersion (Configuración del software/versión del paquete de notificaciones)	Versión del paquete de notificaciones instalado con el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).

- Companion Diagnostic Results(nivel 1)** (Resultados de la prueba diagnóstica acompañante): los resultados para los usos previstos de prueba diagnóstica acompañante (CDx) en los que se detectó una variante o un biomarcador asociado se enumeran en los informes en formato PDF y JSON. Los usos previstos adicionales de la prueba diagnóstica acompañante en los que no se detectó una variante ni un biomarcador asociado, o que no se evaluaron, se enumeran solo en el informe JSON. Consulte [Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante, en la página 42](#).

Tabla 4 Resultados de la prueba diagnóstica acompañante

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
[Message box] (Recuadro de mensaje)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / noEntryText (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/sin entrada de texto)	<p>No se detectaron biomarcadores de la prueba diagnóstica acompañante para el tipo de muestra de tumor indicada. Consulte la tabla de Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante.</p> <p>Este mensaje se incluye cuando se cumple alguna de las siguientes condiciones para todos los usos previstos de CDx:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La muestra supera el CC, pero no se ha detectado ninguna variante o ningún biomarcador asociado, o bien su tipo de tumor no es aplicable. • La muestra no supera los criterios de medición de CC requeridos y su tipo de tumor no es aplicable.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
[Message box] (Recuadro de mensaje)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / message (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/mensaje)	<p>Uno o más biomarcadores o tipos de variantes no han superado el CC o no se ha analizado el ácido nucleico apropiado.</p> <p>Este mensaje se incluye cuando al menos un uso previsto de CDx aplicable al tipo de tumor de la muestra no se ha podido evaluar debido a un fallo en el CC o por no disponer de una librería secuenciada de ADN o ARN. Todos los biomarcadores de CDx detectados aparecen en una tabla debajo de este mensaje. Consulte Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante, en la página 42 para conocer los motivos por los que no se evaluó el uso previsto de CDx.</p>
N/A	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / companionDiagnosticName (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/nombre de la prueba diagnóstica acompañante)	Nombre del uso previsto de la prueba diagnóstica acompañante. Incluye descripción de biomarcadores, tratamiento y tipo de tumor.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detectados)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / variants (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/variantes)	Una lista de variantes o biomarcadores detectados asociados a un uso previsto de CDx detectado para la muestra. En el informe en formato JSON, este campo está vacío para los usos previstos de CDx si el resultado no es igual al detectado.
Therapy (Tratamiento)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / therapy (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/tratamiento)	El tratamiento asociado al uso previsto de CDx.
Usage (Uso)	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / usage (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/uso)	Uso del tratamiento para CDx (Indicated [Indicado] o See Note [Ver nota]) En el informe en formato JSON, este campo está presente para los usos previstos de CDx si el resultado no es igual al detectado. Indicated (Indicado): el tratamiento asociado está indicado para su uso. See Note (Ver nota): el uso del tratamiento se describe en una nota.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Details (Detalles)	<p>reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / nota (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/nota)</p> <p>reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / variants / (array item for variant in genomic finding) (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/variantes/ [elemento del array para variante en el hallazgo genómico])</p>	<p>Contiene una nota opcional y una lista de detalles de variantes. En el informe en formato PDF, el orden de los detalles de las variantes corresponde al orden de las variantes enumeradas en el campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detectados). Consulte la Tabla 11, la Tabla 12, la Tabla 13 y la Tabla 14, donde encontrará una lista con los detalles de los campos de variantes. En el informe en formato JSON, estos campos están vacíos para los usos previstos de CDx si el resultado no es igual al detectado.</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
N/A	reportFindings / companionDiagnosticResults / results / genomicFindings / (array item for CDx intended use) / detailedResult / result (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/resultado detallado/resultado)	<p>Un valor codificado para el resultado del uso previsto de CDx. Los posibles valores incluyen los siguientes:</p> <p>detected (detectado): el uso previsto de CDx es aplicable al tipo de tumor de la muestra, y se han detectado uno o más biomarcadores o variantes asociados al uso previsto de CDx en la muestra.</p> <p>notDetected (no detectado): el uso previsto de CDx es aplicable al tipo de tumor de la muestra, pero no se han detectado variantes ni biomarcadores asociados al uso previsto de CDx en la muestra.</p> <p>tumorTypeNonMatch (sin coincidencia en el tipo de tumor): el uso previsto de CDx no es aplicable al tipo de tumor de la muestra.</p> <p>nucleicAcidNA (ácido nucleico no disponible): la muestra no cuenta con una genoteca de ADN o ARN secuenciado, que es necesaria para el uso previsto de CDx.</p> <p>qcFail (fallo de CC): el uso previsto de CDx no se ha evaluado debido a un fallo de CC.</p> <p>didNotCompleteAnalysis (análisis no finalizado): el análisis no se ha finalizado satisfactoriamente para la muestra.</p> <p>negative (negativo): valor de marcador para uso futuro.</p>

- **Other Alterations and Biomarkers Identified** (Otras alteraciones y biomarcadores identificados): esta sección contiene información sobre el perfil tumoral de las variantes detectadas categorizadas en Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica) (nivel 2) o TMB, MSI y variantes detectadas categorizadas como hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica (nivel 3). Consulte [Creación de perfiles tumorales de variantes, en la página 20](#) para conocer los detalles sobre cómo se determina un nivel para las variantes detectadas.
- **Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance(nivel 2)** (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica): cada entrada en esta sección es un hallazgo genómico, ya sea una variante única con evidencias de trascendencia clínica o un grupo de variantes que, cuando se detectan juntas, presentan evidencias de trascendencia clínica. Si no se detectan variantes, el informe muestra un mensaje de “Sin variantes detectadas”.

Tabla 5 Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Detected Variants (Variantes detectadas)	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants (Hallazgos del informe/otros hallazgos/hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para hallazgo genómico]/variantes)	Una lista de variantes detectadas que forman parte del hallazgo genómico. Para variantes pequeñas, incluye el símbolo de gen y el cambio de proteína, el cambio de transcrito o el cambio genómico en el formato de la sociedad de variación del genoma humano (HGVS), por ejemplo, NRAS p. (Gln61Arg). Para las amplificaciones génicas, incluye el símbolo de gen seguido de Gain (Ganancia), por ejemplo, ERBB2 Gain. Para las fusiones, incluye los símbolos o los nombres de ambos genes asociados (de GENCODE Release 19), separados por - o /. Cuando está separado por un -, el orden de los genes notificados corresponde a la orientación de transcripción (de 5' a 3'). Cuando está separado por /, significa que no se ha podido determinar la orientación. Si hay varios genes que se superponen en un punto de ruptura, todos ellos se enumeran y delimitan con punto y coma. Para las variantes alternativas de corte y empalme, incluye el símbolo de gen y el exón o los exones afectados (según corresponda), por ejemplo, MET Exón 14 omitido.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Details (Detalles)	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithEvidenceOfClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants / (array item for variant in genomic finding) (Hallazgos del informe/otros hallazgos/hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para hallazgo genómico]/variantes/[elemento del array para variante en el hallazgo genómico])	Contiene una lista de detalles de variantes. En el informe en formato PDF, el orden de los detalles de las variantes corresponde al orden de las variantes enumeradas en el campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detectados). Consulte Detalles de las variantes pequeñas en el informe, en la página 46 para obtener una lista de los campos de detalle de la variante.

- Genomic Findings with Potential Clinical Significance (nivel 3)** (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica): en esta sección se notifican la TMB y la MSI cuando hay una genoteca de ADN secuenciada para la muestra. El resto de las entradas en esta sección son hallazgos genómicos, tanto si se trata de variantes únicas con posible trascendencia clínica como de un grupo de variantes que, cuando se detectan juntas, tienen posible trascendencia clínica. Si no se detectan variantes, el informe muestra un mensaje de “Sin variantes detectadas”.

Tabla 6 Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
TMB	reportFindings / otherFindings / biomarkers / tumorMutationalBurden (Hallazgos del informe/otros hallazgos/biomarcadores/carga mutacional del tumor)	<p>La TMB es una medida del número de mutaciones somáticas estimadas del que son portadoras las células tumorales por megabase en la región codificante. La TMB se notifica como “No evaluable” si no se ha podido evaluar debido a un fallo en el CC o si no se ha secuenciado una genoteca de ADN para la muestra.</p> <p>La TMB se incluye siempre en los Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3).</p>
MSI	reportFindings / otherFindings / biomarkers / microsatelliteInstability (Hallazgos del informe/otros hallazgos/biomarcadores/inestabilidad de microsatélites)	<p>Estado de MSI. Los posibles valores incluyen los siguientes:</p> <p>MSI-Stable (MSI estable): microsatélite estable.</p> <p>MSI-High (MSI elevada): inestabilidad de microsatélites elevada.</p> <p>Not evaluable (No evaluable): no se ha podido evaluar el estado de MSI debido a un fallo de CC o debido a que no se ha secuenciado una genoteca de ADN para la muestra.</p> <p>La MSI se incluye siempre en los Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica) (nivel 3).</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
<p>Detected Variants (Variantes detectadas)</p>	<p>reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants / (all array items) / detectedVariantLabel (Hallazgos del informe/otros hallazgos/hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para hallazgo genómico]/variantes/[todos los elementos del array]/etiqueta de la variante detectada)</p>	<p>Una lista de variantes detectadas que forman parte del hallazgo genómico. Para variantes pequeñas, incluye el símbolo de gen y el cambio de proteína, el cambio de transcrito o el cambio genómico en el formato de la sociedad de variación del genoma humano (HGVS), por ejemplo, NRAS p. (Gln61Arg). Para las amplificaciones génicas, incluye el símbolo de gen seguido de Gain (Ganancia), por ejemplo, ERBB2 Gain. Para las fusiones, incluye los símbolos o los nombres de ambos genes asociados (de GENCODE Release 19), separados por - o /. Cuando está separado por un -, el orden de los genes notificados corresponde a la orientación de transcripción (de 5' a 3'). Cuando está separado por /, significa que no se ha podido determinar la orientación. Si hay varios genes que se superponen en un punto de ruptura, todos ellos se enumeran y delimitan con punto y coma. Para las variantes alternativas de corte y empalme, incluye el símbolo de gen y el exón o los exones afectados (según corresponda), por ejemplo, MET Exón 14 omitido.</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Details (Detalles)	reportFindings / otherFindings / genomicFindingsWithPotentialClinicalSignificance / results / genomicFindings / (array item for genomic finding) / variants (Hallazgos del informe/otros hallazgos/hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica/resultados/hallazgos genómicos/[elemento del array para hallazgo genómico]/variantes)	Contiene una lista de detalles de variantes. En el informe en formato PDF, el orden de los detalles de las variantes corresponde al orden de las variantes enumeradas en el campo Detected Variants/Biomarkers (Variantes/biomarcadores detectados). Consulte Detalles de las variantes pequeñas en el informe, en la página 46 para obtener una lista de los campos de detalle de la variante.

- **Companion Diagnostics QC** (CC de prueba diagnóstica de acompañamiento): en esta sección se enumeran las posiciones genómicas asociadas a un uso previsto del CDx que no tenía la profundidad suficiente para hacer una llamada de referencia segura. Solo se enumeran los usos previstos de CDx que implican variantes pequeñas y que se han evaluado para una muestra.

Tabla 7 CC de la prueba diagnóstica acompañante

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
[Position list] (Lista de posición)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / insufficientQuality / entries / (array item for CDx intended use) / positions (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/calidad insuficiente/entradas/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/posiciones)	Una lista de posiciones genómicas para el uso previsto de CDx asociado con una cobertura insuficiente.

- **Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated** (Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante): esta sección enumera todos los usos previstos de CDx instalados, con un campo que indica si se ha evaluado el uso previsto de CDx para la muestra. Si no se ha evaluado el uso previsto de CDx, se indica un motivo.

Tabla 8 Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Tumor Type (Tipo de tumor)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / tumor Type (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/usos previstos evaluados/tabla de la prueba diagnóstica acompañante/entradas/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/tipo de tumor)	De acuerdo con la declaración de uso previsto.
Biomarkers (Biomarcadores)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / biomarkers (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/usos previstos evaluados/tabla de la tabla diagnóstica acompañante/entradas/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/biomarcadores)	De acuerdo con la declaración de uso previsto.
Therapy (Tratamiento)	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / therapy (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/usos previstos evaluados/tabla de la prueba diagnóstica acompañante/entradas/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/tratamiento)	De acuerdo con la declaración de uso previsto.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
<p>CDx Intended Use Evaluated (Uso previsto de CDx evaluado)</p>	<p>reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / intendedUseEvaluated (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/usos previstos evaluados/tabla de la prueba diagnóstica acompañante/entradas/[elemento del array para el uso previsto de CDx]/uso previsto evaluado)</p>	<p>Indica si se ha evaluado el uso previsto de CDx para la muestra (Sí/No). La evaluación del uso previsto de CDx requiere superar las categorías de CC específicas del tipo de ácido nucleico o variante/biomarcador asociado a uso previsto de CDx. Los usos previstos de CDx asociados a la detección de variantes pequeñas (SNV, MNV, Indel) requieren la secuenciación del ADN y las siguientes categorías de control de calidad para ser aptos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC (CC del experimento) • DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) • DNA Small Variant & TMB QC (CC de variantes pequeñas de ADN y de la TMB) <p>Los usos previstos de CDx asociados a la detección de fusiones requieren la secuenciación del ARN y las siguientes categorías de control de calidad para ser aptos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run QC (CC del experimento) • RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN) <p>Para ser evaluado, el tipo de tumor de la muestra debe ser igual o un subtipo del tipo de tumor enumerado en la tabla de usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante. Consulte Selección de un tipo de</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Comentario	reportFindings / companionDiagnosticResults / qualityControl / intendedUsesEvaluated / companionDiagnosticTable / entries / (array item for CDx intended use) / comment (Hallazgos del informe/resultados de la prueba diagnóstica acompañante/control de calidad/usos previstos evaluados/tabla de la prueba diagnóstica acompañante/entradas/ [elemento del array para el uso previsto de CDx]/comentario)	<p>Si el campo CDx Intended Use Evaluated (Uso previsto evaluado de CDx) es Sí y no se necesitan comentarios adicionales, en este campo se muestra un guion.</p> <p>Si el campo CDx Intended Use Evaluated (Uso previsto evaluado de CDx) es Sí y hay comentarios adicionales a indicar, es posible que se muestre un comentario como el siguiente. Ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas posiciones genómicas asociadas a la notificación de CDx tenían una cobertura insuficiente. Consulte la sección Posiciones genómicas de la prueba diagnóstica acompañante con cobertura insuficiente para la detección de variantes pequeñas para obtener información más detallada. <p>Si el campo CDx Intended Use Evaluated (Uso previsto evaluado de CDx) es No, se muestra un comentario como el siguiente. Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor Type of sample does not match tumor type corresponding to the CDx Intended Use. (El tipo de tumor de la muestra no coincide con el tipo de tumor correspondiente al uso previsto de CDx). • DNA or RNA data associated with a CDx biomarker not available (Datos de ADN o ARN asociados a un biomarcador CDx no disponibles) • Required QC category did not pass. (No se ha superado la categoría de CC requerida.)

- **About the Test, Informatics Details, Limitations** (Acerca de la prueba, detalles informáticos y limitaciones): contiene información general sobre la prueba y una lista de limitaciones.

Tabla 9 Acerca de la prueba, detalles informáticos, limitaciones

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
About the Test (Acerca de la prueba)	about / description (Acerca/descripción)	Descripción de la prueba.
Informatics Details (Detalles informáticos)	details / (one JSON property per subsection) (Detalles/una propiedad JOSN por subsección)	Una breve descripción de las secciones del informe y otros detalles informáticos.
Limitations (Limitaciones)	limitations / description (Limitaciones/descripción)	Lista de limitaciones del ensayo y del informe.

- **TruSight Oncology Comprehensive (UE) Gene Panel** (Panel de genes): contiene información sobre el panel de genes.

Tabla 10 TruSight Oncology Comprehensive (UE) Panel de genes

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON	Descripción
Gene Panel (Panel de genes)	genePanel / geneList / genes / genePanel / geneList / genes / variants (Panel de genes/lista de genes/genes // Panel de genes/lista de genes/genes/variantes)	La lista de genes que forman parte del panel, incluida una nota al pie que indica qué tipos de variantes se evalúan para qué genes. Las variantes pequeñas se llaman en todos los genes.

- **Details in Report** (Detalles en el informe): contiene información sobre variantes pequeñas, amplificaciones génicas, variantes de fusión y variantes de empalme.

Tabla 11 Detalles de las variantes pequeñas en el informe

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Type (Tipo)	type / value (Tipo/valor)	El tipo detallado de variante. Los posibles valores para variantes pequeñas son: SNV : variantes de nucleótido único (single nucleotide variant). Insertion (Inserción): adición de nucleótidos hasta 25 pb. Deletion (Delección): eliminación de nucleótidos hasta 25 pb. MNV : variantes de nucleótidos múltiples (multi-nucleotide variant), es decir, una sustitución de dos o tres nucleótidos por el mismo número de nucleótidos. Indel (Inserciones y delecciones): uno o más nucleótidos reemplazados por uno o más nucleótidos. Distinto de las SNV y las MNV. Esto se conoce comúnmente como delins.
VAF (frecuencia de variantes de alelos)	additionalInfo / (array item having label property = "VAF") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "VAF"]/valor)	Frecuencia alélica de variantes (expresado en porcentaje).
Consequence (Consecuencia)	additionalInfo / (array item having label property = "Consequence") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Consecuencia"]/valor)	Consecuencia de la variante de la ontología de secuencia.
Nucleotide Change (Cambio de nucleótido)	additionalInfo / (array item having label property = "Nucleotide Change") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Cambio de nucleótido"]/valor)	Cambio en la secuencia de referencia de ADN codificante (transcripción de RefSeq) en la nomenclatura de la HGVS. Si la variante no afecta a una transcripción, se incluye el cambio en la secuencia de referencia genómica en la nomenclatura de la HGVS.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Genomic Position (Posición genómica)	additionalInfo / (array item having label property = "Genomic Position") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Posición genómica"]/valor)	Posición genómica (hg19) en formato cromosoma:posición. Se refiere a la posición de la primera base en el alelo de referencia.
Reference Allele (Alelo de referencia)	additionalInfo / (array item having label property = "Reference Allele") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Alelo de referencia"]/valor)	Reference Allele (Alelo de referencia).
Alternate Allele (Alelo alternativo)	additionalInfo / (array item having label property = "Alternate Allele") / value (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Alelo alternativo"]/valor)	Alelo alternativo.
N/A	cosmicIds (ID de COSMIC)	Lista de ID de mutaciones genómicas asociados a la variante de la base de datos Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC), según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / vcfChromosome (Datos detallados de variante pequeña/cromosoma vcf)	Cromosoma.
N/A	detailedSmallVariantData / vcfPosition (Datos detallados de variante pequeña/posición vcf)	Posición genómica (hg19). Se refiere a la posición de la primera base en el alelo de referencia (detailedSmallVariantData / referenceAllele field) (Datos detallados de variante pequeña/campo de alelo de referencia).
N/A	detailedSmallVariantData / vcfRefAllele (Datos detallados de variante pequeña/alelo de referencia vcf)	El alelo de referencia.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedSmallVariantData / vcfVariantFrequency (Datos detallados de variante pequeña/frecuencia de variantes vcf)	Frecuencia alélica de variantes.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos)	Anotaciones detalladas a nivel de transcrito para un transcrito (según corresponda). Se incluye una única transcripción preferida.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / transcript (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/primer elemento del array/transcrito)	ID del transcrito.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / source (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/fuente)	Fuente del transcrito (por ejemplo, RefSeq).
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / bioType (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/biotipo)	Una clasificación de biotipo de Ensembl para el transcrito.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / aminoAcids (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/aminoácidos)	El cambio de aminoácidos, según corresponda (por ejemplo, G/D).
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdnaPos (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/posición ADNc)	Posición en el ADNc.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / codons (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/codones)	Cambio de secuencia del codón (por ejemplo, gGt/gAt), según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / cdsPos (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/posición cds)	Posición de la secuencia de codificación, según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / exons (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/exones)	Los exones afectados por la variante y el recuento total de exones, según corresponda. Por ejemplo, 4-6/7 indica que los exones 4, 5 y 6 se han visto afectados y que este transcrito contiene 7 exones en total.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / introns (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/intrones)	Los intrones afectados por la variante, según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / geneld (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/ID de gen)	ID de gen del National Center for Biotechnology Information (NCBI).
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgnc (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/hgnc)	Símbolo de gen del HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC).

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / consequence (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/consecuencia)	Array de consecuencias de la variante de la ontología de secuencia.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvc (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/hgvc)	Cambio en la secuencia de referencia de ADN codificante (transcripción de RefSeq) en la nomenclatura de la HGVS, según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / hgvsp (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/hgvsp)	Cambio en la secuencia de proteínas en la nomenclatura de la HGVS, según corresponda.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / isCanonical (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/es canónico)	<p>Muestra "True" (Verdadero) si este se considera el transcrito canónico del gen; de lo contrario, se muestra "False" (Falso). Un transcrito canónico de un gen se determina de la manera siguiente:</p> <p>Solo se incluyen transcritos NM y NR. Los transcritos de un gen se ordenan de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las entradas Locus Reference Genomic (LRG) están por delante de las no LRG. • En orden descendiente de longitud de la secuencia de codificación (CDS). • En orden descendiente de longitud del transcrito. • Número de identificación. <p>Con esta clasificación, el primer transcrito se considera canónico.</p>

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinId (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/ID de proteína)	ID de proteína.
N/A	detailedSmallVariantData / annotation / transcripts / (first array item) / proteinPos (Datos detallados de variante pequeña/anotación/transcritos/[primer elemento del array]/posición de la proteína)	Posición de la proteína.

Tabla 12 Detalles de la amplificación génica en el informe

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Type (Tipo)	type / value (Tipo/valor)	El tipo detallado de variante. Los posibles valores para las amplificaciones génicas son: CNV : variantes en el número de copias (las amplificaciones génicas son las únicas variantes en el número de copias que se enumeran en el informe).
Fold Change (Magnitud del cambio)	detailedCopyNumberVariantData / foldChange (Datos detallados de variantes en el número de copias/magnitud del cambio)	Magnitud del cambio de la profundidad de lectura normalizada en la muestra en relación con la profundidad de lectura normalizada en genomas diploides.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / copyNumberType (Datos detallados de variantes en el número de copias/tipo de número de copia)	El valor es <DUP> para todas las amplificaciones génicas.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / gene (Datos detallados de variantes en el número de copias/gen)	Símbolo de gen.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedCopyNumberVariantData / chromosome (Datos detallados de variantes en el número de copias/cromosoma)	Cromosoma del gen.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / startPosition (Datos detallados de variantes en el número de copias/posición inicial)	Posición inicial (hg19) del gen.
N/A	detailedCopyNumberVariantData / endPosition (Datos detallados de variantes en el número de copias/posición final)	Posición final (hg19) del gen.

Las anotaciones (información sobre la posición, consecuencias, etc.) proporcionadas en [Detalles de la fusión en el informe, en la página 52](#) (Detalles de la fusión en el informe) se basan en variantes que se han alineado a la izquierda del genoma de acuerdo con las normas de secuenciación de nueva generación. La única excepción a esta regla es que la notación HGVS está alineada a la derecha con la secuencia de referencia respectiva de acuerdo con la norma HGVS. Cuando se producen inserciones y deleciones en regiones genómicas de baja complejidad, las representaciones alineadas a la izquierda y a la derecha podrían referirse a diferentes ubicaciones.

Tabla 13 Detalles de la fusión en el informe

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Type (Tipo)	type / value (Tipo/valor)	El tipo detallado de variante. Los posibles valores para fusiones son: Fusión
Breakpoint 1 (Punto de ruptura 1)	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint 1") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Punto de ruptura 1"])	Punto de ruptura de fusión 1 observado en el ARN. Formato cromosoma:posición (hg19).

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Breakpoint 2 (Punto de ruptura 2)	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint 2") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Punto de ruptura 2"])	Punto de ruptura de fusión 2 observado en el ARN. Formato cromosoma:posición (hg19).
Fusion Supporting Reads (Lecturas de apoyo de la fusión)	additionalInfo / (array item having label property = "Fusion Supporting Reads") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Lecturas de apoyo de la fusión"])	Recuento de las lecturas de apoyo de la fusión.
N/A	detailedGeneFusionData / fusionDirectionalityKnownAndIndicatedByGeneOrder (Datos detallados de la fusión génica/direccionalidad de la fusión conocida e indicada por orden de gen)	Muestra "True" (Verdadero) cuando el orden gen/punto de ruptura se corresponde con la orientación del transcrito (de 5' a 3'). Muestra "False" (Falso) cuando no se puede determinar la orientación.
N/A	detailedGeneFusionData / fusionSupportingReads (Datos detallados de la fusión génica/lecturas de apoyo de la fusión)	Recuento de las lecturas de apoyo de la fusión.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / gene (Datos detallados de la fusión génica/pareja1/gen)	Símbolos o nombre (de GENCODE Release 19) de los genes que se solapan con el punto de ruptura 1. Si hay varios genes que se solapan con el mismo punto de ruptura, se delimitan mediante punto y coma.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome (Datos detallados de la fusión génica/pareja1/cromosoma)	Cromosoma del punto de ruptura 1.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / position (Datos detallados de la fusión génica/pareja1/posición)	Posición (hg19) del punto de ruptura 1.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedGeneFusionData / partner2 / gene (Datos detallados de la fusión génica/pareja2/gen)	Símbolos o nombre (de GENCODE Release 19) de los genes que se solapan con el punto de ruptura 2. Si hay varios genes que se solapan con el mismo punto de ruptura, se delimitan mediante punto y coma.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / chromosome (Datos detallados de la fusión génica/pareja1/cromosoma)	Cromosoma del punto de ruptura 1.
N/A	detailedGeneFusionData / partner1 / position (Datos detallados de la fusión génica/pareja1/posición)	Posición (hg19) del punto de ruptura 1.

Tabla 14 Detalles de las variantes alternativas de corte y empalme en el informe

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Type (Tipo)	type / value (Tipo/valor)	El tipo detallado de variante. Los posibles valores para fusiones son: Variante alternativa de corte y empalme
Affected Exons (Exones afectados)	additionalInfo / (array item having label property = "Affected Exons") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Exones afectados"])	Los exones afectados por la variante alternativa de corte y empalme, según corresponda. Por ejemplo, 4-6 indicaría que los exones 4, 5 y 6 se han visto afectados.
Transcript (Transcrito)	additionalInfo / (array item having label property = "Transcript") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Transcrito"])	ID del transcrito (RefSeq).

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
Breakpoint Start (Inicio del punto de ruptura)	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint Start") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Inicio del punto de ruptura"])	Comienzo del punto de ruptura de la variante alternativa de corte y empalme observado en el ARN. Formato cromosoma:posición (hg19).
Breakpoint End (Final del punto de ruptura)	additionalInfo / (array item having label property = "Breakpoint End") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Final del punto de ruptura"])	Final del punto de ruptura de la variante alternativa de corte y empalme observado en el ARN. Formato cromosoma:posición (hg19).
Splice Supporting Reads (Lecturas de apoyo de corte y empalme)	additionalInfo / (array item having label property = "Splice Supporting Reads") (Información adicional/[elemento del array con propiedad etiquetada = "Lecturas de apoyo de corte y empalme"])	Recuento de lecturas de apoyo de corte y empalme.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakpointStartChromosome (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/cromosoma del inicio del punto de ruptura)	Cromosoma del inicio del punto de ruptura.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakpointStartPosition (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/posición del inicio del punto de ruptura)	Posición (hg19) del inicio del punto de ruptura.
N/A	detailedSpliceVariantData / breakpointEndChromosome (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/cromosoma del final del punto de ruptura)	Cromosoma del final del punto de ruptura.

Campo en el informe PDF	Campo en el informe JSON (ruta relativa en el objeto JSON de variante)	Descripción
N/A	detailedSpliceVariantData / breakPointEndPosition (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/posición del final del punto de ruptura)	Posición (hg19) del final del punto de ruptura.
N/A	detailedSpliceVariantData / spliceSupportingReads (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/lecturas de apoyo de corte y empalme)	Recuento de lecturas de apoyo de corte y empalme.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / source (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/anotación/fuente)	Fuente del transcrito (por ejemplo, RefSeq).
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / gene (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/anotación/gen)	Símbolo de gen.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / affectedExons (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/anotación/exones afectados)	Los exones afectados por la variante alternativa de corte y empalme y el recuento total de exones, según corresponda. Por ejemplo, 4-6/7 indica que los exones 4, 5 y 6 se han visto afectados y que este transcrito contiene 7 exones en total.
N/A	detailedSpliceVariantData / annotation / transcript (Datos detallados de variantes alternativas de corte y empalme/anotación/transcrito)	ID del transcrito.

Hoja de muestras

Nombre de archivo: `SampleSheet.csv`

Para cada análisis, el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) crea una hoja de muestras delimitada por comas (`SampleSheet.csv`). Este archivo incluye información de las muestras enviadas al software durante la configuración del experimento. Estas hojas de muestras incluyen un encabezado con información acerca del experimento y descriptores para las genotecas de muestras procesadas en una celda de flujo concreta (una fila de datos por genoteca de muestras).



PRECAUCIÓN

La modificación del archivo de la hoja de muestras provoca efectos adversos posteriores, incluidos resultados incorrectos o un fallo en el análisis.

En la tabla siguiente se proporcionan detalles de datos de la hoja de muestras:

Nombre de la columna	Descripción
Sample_ID	ID de muestra al que se añade “-DNA” para las genotecas de ADN o “-RNA” para las genotecas de ARN.
I7_Index_ID	Nombre del índice i7. Consulte <i>Secuencias de adaptadores de Illumina (n.º de documento 1000000002694)</i> para obtener detalles sobre cómo se asigna el ID de índice de la hoja de muestras al ID de índice introducido durante la configuración del experimento.
index (índice)	Secuencia de índice i7.
I5_Index_ID	Nombre del índice i5. Consulte <i>Secuencias de adaptadores de Illumina (n.º de documento 1000000002694)</i> para obtener detalles sobre cómo se asigna el ID de índice de la hoja de muestras al ID de índice introducido durante la configuración del experimento.
index2 (índice 2)	Secuencia de índice i5.
Sample_Type	ADN o ARN.
Pair_ID	ID de muestra (se usa el mismo ID para una genoteca de ADN y una genoteca de ARN a partir de la misma muestra).
Sample_Description	Descripción de la muestra.
Tumor_Type	Tipo de tumor de las muestras de paciente.
Sex (Sexo)	Sexo (masculino, femenino o desconocido).

Informe de resultados de control

Nombre de archivo: `ControlOutput.csv`

El informe de resultados del control es un archivo delimitado por comas que proporciona información de control de calidad de los controles que se incluyeron en el experimento. El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) no invalida de forma automática las muestras de los pacientes según los resultados de las muestras de control.

Consulte *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789)* para obtener instrucciones sobre la validez de los experimentos y la validez de las muestras de los pacientes en función de los resultados de los controles.

El informe de resultados del control contiene las siguientes secciones y sus campos asociados (el ID de experimento se incluye antes de la primera sección):

- **Control Types** (Tipos de control): contiene información sobre cada control incluido en el experimento.

Campo	Descripción
Tipo de control	El tipo de control del control. Los valores posibles son: <ul style="list-style-type: none"> • DNA External Control (Control externo de ADN) • DNA No-Template Control (Control negativo de ADN) • RNA External Control (Control externo de ARN) • RNA No-Template Control (Control negativo de ARN)
Sample_ID	ID de muestra del control. Si este tipo de control no se ha incluido en el experimento, el valor es (Not Run [No procesado]).
AnalysisComplete (Análisis finalizado)	Indicación de si se ha finalizado el análisis para este control. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO), FALSE (FALSO), not applicable (no disponible).
Overall Result (Resultado global)	El resultado de CC del control. Los posibles valores son PASS (SUPERADO), FAIL (NO SUPERADO), N/A (NO DISPONIBLE).
Sensitivity Value (Valor de sensibilidad)	El valor de sensibilidad calculado para el control. Representa la relación entre las variantes de control detectadas y el número total de variantes de control esperadas en el control. Solo aplicable a los siguientes tipos de control: <ul style="list-style-type: none"> • DNA External Control (Control externo de ADN) • RNA External Control (Control externo de ARN)
Sensitivity Threshold (Umbral de sensibilidad)	El valor mínimo de sensibilidad requerido para que el control tenga un resultado de CC "PASS" (SUPERADO). Solo aplicable a los siguientes tipos de control: <ul style="list-style-type: none"> • DNA External Control (Control externo de ADN) • RNA External Control (Control externo de ARN)

- **Analysis Details** (Detalles del análisis): contiene información sobre el análisis.

Campo	Descripción
Report Date (Fecha del informe)	La fecha en que se generó el informe de control.
Report Time (Hora del informe)	La hora en que se generó el informe de control.
Module Version (Versión del módulo)	La versión de Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
Pipeline Version (Versión del proceso)	La versión del proceso/flujo de trabajo del análisis.

- **Sequencing Run Details** (Detalles del experimento de secuenciación): contiene información sobre el experimento de secuenciación.

Campo	Descripción
Run Name (Nombre del experimento)	El nombre del experimento de secuenciación.
Run Date (Fecha del experimento)	La fecha del experimento de secuenciación.
Instrument ID (ID del instrumento)	El ID único asociado al instrumento de secuenciación.
Instrument Control Software Version (Versión del software de control del instrumento)	Versión de NextSeq Control Software (NCS) que se usa en el experimento.
Instrument Type (Tipo de instrumento)	El tipo de instrumento de secuenciación.
RTA Version (Versión del RTA)	Versión del software de análisis en tiempo real (RTA) que se usa en el experimento de secuenciación.
Reagent Cartridge Lot Number (Número de lote del cartucho de reactivos)	El número de lote del cartucho de reactivos que se usa en el experimento.

- **Analysis Status** (Estado del análisis): contiene información sobre si el análisis se finalizó para cada control y si alguna muestra no superó el control debido a un error del software.

Campo	Descripción
Sample_ID	ID de muestra del control. El valor es (Not Run [No procesado]) para los tipos de control no incluidos en el experimento.

Campo	Descripción
COMPLETED_ALL_STEPS	Indica si se han finalizado todos los pasos del análisis para el control. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO), FALSE (FALSO) y N/A (NO DISPONIBLE). Si el valor es FALSE (FALSO), póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.
FAILED_STEPS	Una lista de los pasos de análisis no superados debido a un error del software. Si aparece algún paso en esta lista, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.
STEPS_NOT_EXECUTED	Una lista de los pasos de análisis no ejecutados debido a un error del software. Si aparece algún paso en esta lista, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.

- Small Variants Truth Table Results** (Resultados tabulados de variantes pequeñas verdaderas): contiene información sobre las variantes pequeñas del ADN de control en el DNA External Control (Control externo de ADN) (Control positivo de ADN) que se detectaron o no (una fila por variante de control). Si el DNA External Control (Control externo de ADN) no se ha incluido en el experimento de secuenciación, los valores N/A (NO DISPONIBLE) se incluyen en la lista.

Campo	Descripción
Detected (Detectado)	Indica si se ha detectado la variante pequeña del ADN de control en el control. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO), FALSE (FALSO) y N/A (NO DISPONIBLE).
HGNC Gene Name (Nombre del gen HGNC)	Símbolo de gen del HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) asociado a la variante pequeña del ADN de control.
Chromosome (Cromosoma)	Cromosoma de la variante pequeña del ADN de control.
Position (Posición)	Posición (hg19) de la variante pequeña del ADN de control.
Reference Allele (Alelo de referencia)	Alelo de referencia de la variante pequeña del ADN de control.
Alternative Allele (Alelo alternativo)	Alelo alternativo de la variante pequeña del ADN de control.

- Splice Variants Truth Table Results** (Resultados tabulados de variantes alternativas de corte y empalme verdaderas): contiene información sobre las variantes alternativas de corte y empalme del

ARN de control en el RNA External Control (Control externo de ARN) que se detectaron o no (una fila por variante de control). Si el RNA External Control (Control externo de ARN) no se ha incluido en el experimento de secuenciación, los valores N/A (NO DISPONIBLE) se incluyen en la lista.

Campo	Descripción
Detected (Detectado)	Indica si se ha detectado la variante alternativa de corte y empalme del ARN de control en el control. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO), FALSE (FALSO) y N/A (NO DISPONIBLE).
HGNC Gene Name (Nombre del gen HGNC)	Símbolo de gen del HGNC asociado a la variante alternativa de corte y empalme del ARN de control.
Breakpoint 1 (Punto de ruptura 1)	Cromosoma y posición (hg19) del primer punto de ruptura de la variante alternativa de corte y empalme del ARN de control.
Breakpoint 2 (Punto de ruptura 2)	Cromosoma y posición (hg19) del segundo punto de ruptura de la variante alternativa de corte y empalme del ARN de control.

- Fusion Truth Table Results** (Resultados tabulados de fusiones verdaderas): contiene información sobre las fusiones del ARN de control en el RNA External Control (Control externo de ARN) que se detectaron o no (una fila por variante de control). Si el RNA External Control (Control externo de ARN) no se ha incluido en el experimento de secuenciación, los valores N/A (NO DISPONIBLE) se incluyen en la lista.

Campo	Descripción
Detected (Detectado)	Indica si se ha detectado la variante de fusión de ARN de control en el control. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO), FALSE (FALSO) y N/A (NO DISPONIBLE).
HGNC Gene Name 1 (Nombre del gen HGNC 1)	Símbolo de gen del HGNC asociado al primer punto de ruptura de la variante de fusión del ARN de control.
HGNC Gene Name 2 (Nombre del gen HGNC 2)	Símbolo de gen del HGNC asociado al segundo punto de ruptura de la variante de fusión del ARN de control.

- DNA NTC Library QC Metrics** (Criterios de medición de CC de la genoteca de control negativo de ADN): contiene información sobre los criterios de medición de control de calidad que se han evaluado para el DNA No-Template Control (Control negativo de ADN). El estado PASS (SUPERADO) indica que el valor del criterio de medición está dentro de los rangos de límite de especificación inferior (LSL) y límite de especificación superior (USL). El estado FAIL (NO

SUPERADO) indica que el valor del criterio de medición está fuera de los rangos de LSL y USL. Si el DNA No-Template Control (Control negativo de ADN) no se ha incluido en el experimento de secuenciación, los valores N/A (NO DISPONIBLE) se incluyen en la lista.

Criterio de medición	Descripción	Unidades	Umbral de calidad
MEDIAN_EXON_COVERAGE	Mediana de la cobertura de fragmentos de exones en todas las bases de exones.	Recuento	≤8

- RNA NTC Library QC Metrics** (Criterios de medición de CC de la genoteca de control negativo de ARN): contiene información sobre los criterios de medición de control de calidad que se han evaluado para el control negativo de ARN. El estado PASS (SUPERADO) indica que el valor del criterio de medición está dentro de los rangos de límite de especificación inferior (LSL) y límite de especificación superior (USL). El estado FAIL (NO SUPERADO) indica que el valor del criterio de medición está fuera de los rangos de LSL y USL. Si el RNA No-Template Control (Control negativo de ARN) no se ha incluido en el experimento de secuenciación, los valores N/A (NO DISPONIBLE) se incluyen en la lista.

Criterio de medición	Descripción	Unidades	Umbral de calidad
GENE_ABOVE_MEDIAN_CUTOFF	El número de genes para los que la mediana de la profundidad de lectura desduplicada en todos los locus abarcados para cada gen es >20.	Recuento	≤1

Resultados de los criterios de medición

Nombre de archivo: `MetricsOutput.tsv`

Los resultados de los criterios de medición se presentan en un archivo delimitado por tabulaciones que proporciona información del control de calidad para las muestras de pacientes que se incluyeron en el experimento.

El archivo de resultados de los criterios de medición contiene las siguientes secciones y sus campos asociados:

- Encabezado:** contiene información general sobre el archivo y el experimento.

Tabla 15 Encabezado del archivo de resultados de los criterios de medición

Campo	Descripción
Output Date (Fecha de creación)	Fecha en la que se creó este archivo.
Output Time (Hora de creación)	Hora en la que se creó este archivo.
Workflow Version (Versión del flujo de trabajo)	La versión del proceso/flujo de trabajo del análisis.
Module Version (Versión del módulo)	La versión de Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
Run ID (ID del experimento)	El ID del experimento de secuenciación.
Run Name (Nombre del experimento)	El nombre del experimento de secuenciación.

- Run QC Metrics** (Criterios de medición de CC del experimento): contiene información del control de calidad para el experimento de secuenciación. Esta sección corresponde al estado de Run QC (CC del experimento) en el informe de TSO Comprehensive (UE) y contiene una fila por criterio de medición de CC que contribuye al estado de Run QC (CC del experimento). Deben superarse todos los criterios de medición de CC de esta sección para superar el Run QC (CC del experimento). Consulte [Control de calidad del experimento, en la página 10](#) para conocer los detalles del análisis. Consulte [Criterios de medición de control de calidad, en la página 80](#) para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.

Tabla 16 Criterios de medición de CC del experimento

Columna	Descripción
Metric (UOM) (Criterio de medición [UM])	Nombre del criterio de medición de CC y unidad de medida.
LSL	Lower specification limit (límite inferior de especificación) (inclusivo).
USL	Upper specification limit (límite superior de especificación) (inclusivo).
Value (Valor)	Valor del criterio de medición de CC.
PASS/FAIL (SUPERADO/NO SUPERADO)	Indica si la muestra cumple o no los criterios de medición de control de calidad. Los posibles valores incluyen PASS (SUPERADO), FAIL (NO SUPERADO) o N/A (NO DISPONIBLE).

- **Analysis Status** (Estado del análisis): contiene información sobre si el análisis se finalizó para cada muestra de paciente y si alguna muestra no superó el control debido a un error del software. Cada columna de esta sección corresponde a una muestra de paciente (el ID de muestra se usa para el nombre de la columna).

Tabla 17 Estado del análisis

Campo	Descripción
COMPLETED_ALL_STEPS	Indica si se han finalizado todos los pasos del análisis para la muestra. Los posibles valores son TRUE (VERDADERO) y FALSE (FALSO). Si el valor es FALSE (FALSO), póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.
FAILED_STEPS	Una lista de los pasos de análisis no superados debido a un error del software. Si aparece algún paso en esta lista, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.
STEPS_NOT_EXECUTED	Una lista de los pasos de análisis no ejecutados debido a un error del software. Si aparece algún paso en esta lista, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener más información.

- **QC Metrics Sections for Patient Samples** (Secciones de criterios de medición de CC para muestras de pacientes): se incluye una sección para cada tipo de control de calidad usado para las muestras de pacientes. En la tabla siguiente se indica en qué caso un estado de control de calidad en el informe de TSO Comprehensive (UE) corresponde a una sección.

Tabla 18 Secciones de criterios de medición de CC para muestras de pacientes

Sección	Descripción	Categoría de CC correspondiente en el informe de TSO Comprehensive (UE)
Criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN)	Criterios de medición de CC utilizados como criterios de validez para las genotecas de muestras de ADN. Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición de control de calidad, en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN)

Sección	Descripción	Categoría de CC correspondiente en el informe de TSO Comprehensive (UE)
Criterios de medición de CC de la genoteca de ADN para la llamada de variantes pequeñas y TMB	Criterios de medición de CC utilizados como criterio de validez para variantes pequeñas y TMB en una genoteca de muestras de ADN sólido (FFPE). Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición de control de calidad, en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	DNA Small Variant & TMB QC (CC de variantes pequeñas de ADN y de la TMB)
Criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) para MSI	Criterios de medición de CC utilizados como criterios de validez para MSI en una genotecas de muestras de ADN sólido (FFPE). Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición de control de calidad, en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	DNA MSI QC (CC de la MSI del ADN)
Criterios de medición de DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) para CNV	Criterios de medición de CC utilizados como criterios de validez para amplificaciones génicas en una genoteca de muestras de ADN sólido (FFPE). Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición de control de calidad, en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	DNA Copy Number Variant QC (CC de variantes en el número de copias de ADN)
DNA Expanded Metrics (Criterios de medición ampliados del ADN)	Los criterios de medición ampliados del ADN son solo para fines informativos y no indican directamente la calidad de las genotecas de ADN. Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición ampliados del ADN, en la página 84 para conocer las descripciones de los criterios de medición.	N/A

Sección	Descripción	Categoría de CC correspondiente en el informe de TSO Comprehensive (UE)
Criterios de medición de RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN)	Criterios de medición de CC utilizados como criterios de validez para las genotecas de muestras de ARN. Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ARN, en la página 19 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición de control de calidad, en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	RNA Library QC (CC de la genoteca de ARN)
RNA Expanded Metrics (Criterios de medición ampliados del ARN)	Los criterios de medición ampliados del ARN son solo informativos y no indican directamente la calidad de las genotecas de muestras de ARN. Consulte Control de calidad para genotecas de muestras de ARN, en la página 19 para conocer los detalles del análisis. Consulte Criterios de medición ampliados del ARN, en la página 85 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición.	N/A

Cada sección contiene las siguientes columnas:

- Metric (UOM) (Criterio de medición [UM]): nombre del criterio de medición y unidad de medida.
- LSL: Lower specification limit (límite inferior de especificación) (inclusivo).
- USL: Upper specification limit (límite superior de especificación) (inclusivo).
- Una columna por muestra (nombrada con el ID de muestra).

Cada sección contiene las siguientes filas:

- Una fila por criterio de medición de CC.
- PASS/FAIL (SUPERADO/NO SUPERADO): indica si la muestra cumple o no los criterios de medición de control de calidad. El estado PASS (SUPERADO) indica que el valor del criterio de medición está dentro de los rangos de LSL y USL. Un estado FAIL (NO SUPERADO) indica que los valores de la muestra para uno o más de los criterios de medición están fuera de los rangos de LSL y USL. Esta fila no se incluye para DNA Expanded Metrics (Criterios de medición ampliados del ADN) ni para RNA Expanded Metrics (Criterios de medición ampliados del ARN).
- **Notes** (Notas): contiene una lista de notas que describen el contenido del archivo.

Informe de baja profundidad

Nombre de archivo: {SAMPLE_ID}_LowDepthReport.tsv

El informe de baja profundidad es un archivo delimitado por tabulaciones que se crea para cada muestra de paciente. El archivo incluye una lista de rangos de posiciones genómicas con una profundidad de secuenciación total <100 para las que no se detectaron variantes que superaran el filtro. Estas posiciones tienen una profundidad de secuenciación insuficiente para descartar la presencia de una variante pequeña. Las posiciones en la lista de bloqueo se excluyen del informe.

El informe de baja profundidad no se regenera durante la regeneración del informe.

El informe de baja profundidad contiene las siguientes secciones y sus campos asociados:

- **Encabezado:** contiene información general sobre el archivo y el experimento.

Campo	Descripción
Sample ID (ID de la muestra)	ID de la muestra del paciente.
Tumor Type (Tipo de tumor)	Tipo de tumor de la muestra del paciente.
Report Date (Fecha del informe)	La fecha en que se generó el informe de baja profundidad.
Run ID (ID del experimento)	El ID del experimento de secuenciación.
Run Date (Fecha del experimento)	La fecha del experimento de secuenciación.
Knowledge base version (Versión de la base de conocimiento)	La versión de la KB que se instaló cuando se generó el informe de baja profundidad.
Knowledge base published date (Fecha de publicación de la base de conocimiento)	La fecha asociada a la KB que se instaló cuando se generó el informe de baja profundidad.
Local Run Manager Module version (Versión de módulo de Local Run Manager)	La versión de Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).

- **Genomic Range List** (Lista de rangos genómicos): contiene una lista de rangos de posición genómica con poca profundidad. Las posiciones genómicas contiguas con poca profundidad que se solapan con los mismos genes se combinan en una sola fila.

Columna	Descripción
Chrom (Crom)	Cromosoma.
Start (Inicio)	Posición de inicio (hg19).
End (Final)	Posición final (hg19).
Gen	Uno o más símbolos de gen que se solapan con el rango genómico según la base de datos RefSeq incluida en la KB.

Estructura de la carpeta de resultados

En esta sección se describe el contenido de cada carpeta de resultados generada durante el análisis.

- IVD (DIV)
 - IVD_Reports
 - `{SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.pdf`: informe de TSO Comprehensive (UE) (formato PDF) por muestra de paciente
 - `{SampleID}_TSOCompEUModule_KB{version}_Report.json`: informe de TSO Comprehensive (UE) (formato JSON) por muestra de paciente
 - `{SampleID}_LowDepthReport.tsv`: informe de baja profundidad por muestra de paciente
 - `MetricsOutput.tsv`: resultados de los criterios de medición
 - `ControlOutput.tsv`: informe de resultados del control
- **Logs_Intermediates**: registros y archivos intermedios generados durante el proceso/flujo de trabajo de análisis. Los archivos intermedios están destinados únicamente a ayudar en la solución de problemas. La información contenida en los archivos intermedios no está destinada a usarse para la generación de informes clínicos ni en el manejo de pacientes. No se ha demostrado el rendimiento de las variantes identificadas en estos archivos, a parte de las variantes validadas. Las variantes validadas son variantes con características de rendimiento demostradas. Cada carpeta representa un paso del flujo de trabajo/proceso de análisis. El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) añade “RNA” o “DNA” a los nombres de la carpeta de ID de muestra durante el procesamiento.

Visualización de los resultados del análisis

1. En el panel de Local Run Manager, seleccione el nombre del experimento.
2. En la pestaña Run Overview (Resumen del experimento), revise los criterios de medición del experimento de secuenciación.
3. Para cambiar la ubicación del archivo de datos del análisis para futuras puestas en cola del experimento seleccionado, seleccione **Edit** (Editar) y edite la ruta del archivo de la carpeta de resultados del experimento.
La ruta del archivo que conduce a la carpeta de resultados del experimento es editable. El nombre de la carpeta de resultados del experimento no se puede cambiar.
4. [Opcional] Seleccione el icono **Copy to Clipboard** (Copiar en el portapapeles) para copiar la ruta de la carpeta de archivos en la que se generan los resultados del experimento.
5. Seleccione la ficha Sequencing Information (Información sobre la secuenciación) para verificar los parámetros del experimento y la información sobre los consumibles.
6. Seleccione la pestaña Samples & Results (Muestras y resultados) para ver dónde se encuentra ubicado el informe del análisis.
 - Si se puso en cola el análisis, seleccione el análisis adecuado del menú desplegable Select Analysis (Seleccionar análisis).
7. [Opcional] Seleccione el icono **Copy to Clipboard** (Copiar en el portapapeles) para copiar la ruta de la carpeta de archivos del análisis.

Muestras y resultados

En la pantalla Samples & Results (Muestras y resultados) se muestran los resultados del análisis asociados al experimento seleccionado y se ofrece la opción de volver a analizar el experimento con diferentes parámetros. Una tabla en la parte superior de la pantalla proporciona la fecha de inicio de la ejecución del análisis seleccionado actualmente y el tipo de experimento (análisis inicial, análisis puesto en cola o regeneración del informe).

Criterios de medición a nivel de experimento

La sección *Run Level Metrics* (Criterios de medición a nivel de experimento) de la pantalla Samples & Results (Muestras y resultados) muestra un estado del criterio de medición de CC del experimento de PASS (SUPERADO) o FAIL (NO SUPERADO) para cada criterio de medición de CC del experimento. Los estados de los criterios de medición de Run QC (CC del experimento) se obtienen del archivo `MetricsReport.tsv` (consulte [Resultados de los criterios de medición](#), en la página 62. Consulte [Criterios de medición de control de calidad](#), en la página 80 para conocer las descripciones y los umbrales de los criterios de medición).

Controles

Los controles se designan en la pantalla Run Setup (Configuración del experimento) de Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE). Los resultados de los controles se muestran en la sección *Controls* (Controles) de la pantalla Samples & Results (Muestras y resultados). En la sección Controls (Controles) se muestran las columnas siguientes para cada muestra designada como control:

- **Sample ID (ID de la muestra)**
- **Type:** Tipo de control. Los valores posibles son DNA External Control (Control externo de ADN), DNA No-Template Control (Control negativo de ADN), RNA External Control (Control externo de ARN) y RNA No-Template Control (Control negativo de ARN). La KB instalada no afecta a los tipos de control disponibles.
- **Analysis Complete?** (¿Análisis finalizado?): los valores pueden ser TRUE (VERDADERO) y FALSE (FALSO). Los controles marcados como TRUE (VERDADERO) en la columna Analysis Complete? (¿Análisis finalizado?) son aquellos para los que se ha finalizado el análisis del control. Si un control está marcado como FALSE (FALSO), se ha producido un error del software. Para obtener más información, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina.
- **Outcome** (Resultado): los valores pueden ser PASS (superado) y FAIL (no superado). Los controles de ADN y ARN se evalúan de forma independiente. Consulte la tabla siguiente para conocer la interpretación del valor de resultado:

Tipo de control	Resultado	Interpretación
DNA No-Template (Control negativo de ADN)	PASS (SUPERADO)	No se indica contaminación cruzada entre genotecas.
	FAIL (NO SUPERADO)	Se indica contaminación cruzada entre genotecas. Las muestras de ADN en el evento de preparación de la genoteca y todos los experimentos de secuenciación asociados no son válidos.
RNA No-Template (Control negativo de ARN)	PASS (SUPERADO)	No se indica contaminación cruzada entre genotecas.
	FAIL (NO SUPERADO)	Se indica contaminación cruzada entre genotecas. Las muestras de ARN en el evento de preparación de la genoteca y todos los experimentos de secuenciación asociados no son válidos.
DNA External (Externo de ADN)	PASS (SUPERADO)	Se han detectado las variantes esperadas.
	FAIL (NO SUPERADO)	No se han cumplido las especificaciones de llamada de variantes y las muestras de ADN en el experimento de secuenciación no son válidas.

Tipo de control	Resultado	Interpretación
RNA External (Externo de ARN)	PASS (SUPERADO)	Se han detectado las variantes esperadas.
	FAIL (NO SUPERADO)	No se han cumplido las especificaciones de llamada de variantes y las muestras de ARN en el experimento de secuenciación no son válidas.

Criterios de medición a nivel de muestra

En la sección Sample Level Metrics (Criterios de medición a nivel de muestra) de la pantalla Samples & Results (Muestras y resultados) se muestra información de control de calidad para las muestras que se incluyeron en el experimento. Los resultados del control de calidad de las muestras de pacientes se obtienen del archivo `MetricsReport.tsv` (consulte [Resultados de los criterios de medición, en la página 62](#)). La sección Criterios de medición a nivel de muestra cuenta con las siguientes columnas para cada muestra de paciente:

- **Sample** (Muestra): el ID de la muestra.
- **Analysis Complete?** (¿Análisis finalizado?): los valores pueden ser TRUE (VERDADERO) y FALSE (FALSO). Las muestras marcadas como TRUE (VERDADERO) en la columna Analysis Complete? (¿Análisis finalizado?) son aquellas para las que el análisis se ha finalizado correctamente. Si una muestra está marcada como FALSE (FALSO), se ha producido un error del software. Para obtener más información, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina.
- **DNA Library QC** (CC de la genoteca de ADN): los valores posibles son PASS (SUPERADO) y FAIL (NO SUPERADO). Indica si la muestra ha superado o no DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN), que se aplica a la genoteca de ADN que se ha secuenciado. Corresponde al CC de la genoteca de ADN en el informe de TSO Comprehensive (UE). Se muestra un guion (-) si no se secuenció una genoteca de ADN o Run QC (CC del experimento) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO).
- **DNA Variants and Biomarkers (Biomarcadores y variantes del ADN)**
 - **Small Variants and TMB** (Variantes pequeñas y TMB): los valores posibles son PASS (SUPERADO) y FAIL (NO SUPERADO). Indica si la muestra ha superado o no el CC para variantes pequeñas y TMB en la genoteca de ADN sólido (FFPE). Corresponde al CC de la variante pequeña de ADN y de TMB en el informe de TSO Comprehensive (UE). Se muestra un guion (-) si no se secuenció una genoteca de ADN, Run QC (CC del experimento) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO) o DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO).
 - **MSI**: los valores posibles son PASS (SUPERADO) y FAIL (NO SUPERADO). Indica si la muestra ha superado o no el CC para la MSI en la genoteca de ADN. Corresponde al CC de la MSI del ADN en el informe de TSO Comprehensive (UE). Se muestra un guion (-) si no se secuenció una

genoteca de ADN sólido (FFPE), Run QC (CC del experimento) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO) o DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO).

- **CNV:** los valores posibles son PASS (SUPERADO) y FAIL (NO SUPERADO). Indica si la muestra ha superado o no el CC para amplificaciones génicas en la genoteca de ADN sólido (FFPE). Corresponde al CC de la variante de número de copias de ADN en el informe de TSO Comprehensive (UE). Se muestra un guion (–) si no se secuenció una genoteca de ADN sólido (FFPE), Run QC (CC del experimento) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO) o DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO).
- **RNA Library QC** (CC de la genoteca de ARN: los valores posibles son PASS (SUPERADO) y FAIL (NO SUPERADO). Indica si la muestra ha superado o no el CC de la genoteca de ARN, que se aplica a la genoteca de ARN sólido (FFPE) que se ha secuenciado. Corresponde al CC de la genoteca de ARN en el informe de TSO Comprehensive (UE). Se muestra un guion (–) si no se secuenció una genoteca de ARN o Run QC (CC del experimento) tiene un valor de FAIL (NO SUPERADO).

Regeneración de informes

La regeneración de informes permite regenerar uno o más informes sin repetir todos los pasos de análisis secundarios.

La regeneración de informes es mucho más rápida que volver a poner un análisis completo en cola, pero tiene características diferentes:

- **Scope** (Ámbito de aplicación): la regeneración de informes reconstruye el informe de TSO Comprehensive (UE), pero omite algunos pasos de análisis. Puede cambiar el sexo o el tipo de tumor para una o más muestras o instalar una nueva KB para producir un nuevo informe que refleje estos cambios. Para la regeneración del informe se debe seleccionar manualmente cada muestra, si bien al volver a poner un análisis en cola se seleccionan automáticamente todas las muestras de forma predeterminada. Se pueden eliminar muestras individuales de la puesta en cola del análisis.
- **Analysis run failure** (Fallo de la ejecución del análisis): la regeneración de informes requiere una ejecución del análisis exitosa como entrada, mientras que la puesta en cola del análisis se puede usar en escenarios donde el análisis ha fallado.
- **Editable fields** (Campos editables): la regeneración de informes permite hacer cambios en los campos Sex (Sexo) y Tumor Type (Tipo de tumor), mientras que la puesta en cola de análisis permite cambiar cualquiera de los campos seleccionados durante la configuración del experimento.
- **Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) version** (Versión de TSO Comprehensive (UE)): la regeneración de informes requiere un análisis satisfactorio con Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE) v2.3 o posterior. Se puede iniciar una puesta en cola de un análisis usando un análisis de cualquier versión anterior del Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
- **Run Input Settings** (Configuración de la entrada del experimento): las entradas del experimento de la regeneración de informes se configuran automáticamente con los valores de análisis satisfactorios más reciente del análisis secundario. Las entradas de experimento para una puesta en cola del análisis se establecen automáticamente en los valores del intento de análisis más reciente (incluidas las ejecuciones de análisis fallidas).

Esta característica solo está disponible para usuarios con privilegios de administrador de Local Run Manager o para usuarios no administradores a los que se hayan concedido permisos para volver a poner análisis en cola. Si desea obtener más información sobre la gestión de usuarios de Local Run Manager, consulte *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx (n.º de documento 1000000009513)*.

Regenerar un informe o volver a poner un análisis en cola

1. En el panel de control del experimento, busque un experimento con un estado de Analysis Completed (Análisis finalizado). Seleccione el icono de elipses verticales y seleccione **Requeue** (Volver a poner en cola).
Para volver a poner el análisis en cola es necesario volver a vincular los experimentos que se han eliminado de la carpeta temporal local. Si desea obtener más información sobre la gestión de usuarios de Local Run Manager, consulte *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx (n.º de documento 1000000009513)*.
2. Seleccione **Edit Setup** (Editar configuración) en la ventana emergente Requeue Analysis (Volver a poner un análisis en cola).
3. Use el menú desplegable en la parte superior de la pantalla Requeue Analysis (Volver a poner un análisis en cola) para seleccionar la regeneración del informe o para volver a poner el análisis completo en cola.

NOTA Revise siempre las entradas de experimento para cada muestra antes de guardar un experimento. Las entradas del experimento de la regeneración de informes se configuran automáticamente con los valores de análisis satisfactorios más reciente del análisis secundario.

4. Las muestras del experimento finalizado anteriormente se muestran en una tabla. Use los botones + a la derecha de la tabla para marcar las muestras deseadas para la regeneración del informe. Todas las muestras de un experimento se excluyen de la regeneración de informes de forma predeterminada y deben añadirse individualmente. La regeneración de informes no está disponible para las muestras analizadas originalmente como controles; para estas muestras hay que volver a poner el análisis completo en cola.
5. Cuando se hayan marcado todas las muestras deseadas para la regeneración del informe, seleccione **Requeue Analysis** (Volver a poner un análisis en cola).

Visualización de los resultados de regeneración del informe

Los informes regenerados para muestras marcadas para la regeneración de informes se pueden ver junto con otros análisis finalizados en la pantalla Samples and Runs (Muestras y experimentos) en Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE). Los informes producidos mediante la

regeneración de informes se marcan como “Report Regeneration” (Regeneración de informe) en el campo “Analysis Type” (Tipo de análisis) en la parte superior de la pantalla Samples and Runs (Muestras y experimentos).

Solución de problemas

La siguiente tabla proporciona una lista de los problemas de software que podría encontrar al utilizar el software del ensayo TSO Comprehensive (UE). Incluye la posible causa del problema y la acción recomendada que se debe tomar.

Problema observado o paso no superado	Causa posible	Acción recomendada
Mensaje de error durante la fase Analysis Copying (Copia de análisis): Local output file path exceeds the 260-character limit (La ruta del archivo de salida local supera el límite de 260 caracteres).	La ruta del directorio de salida configurada para el instrumento supera los 40 caracteres.	Modifique la ruta del directorio de salida a 40 caracteres o menos. Vuelva a poner el análisis en cola.
Un problema de tiempo de espera impide que se inicie el análisis.	Hay varias ventanas del navegador Chromium abiertas para acceder al Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).	Cierre la sesión independiente del navegador. Utilice la interfaz NOS para acceder a Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
Mensaje de excepción de acceso no autorizado	Hay varias ventanas del navegador Chromium abiertas para acceder al Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).	Cierre la sesión independiente del navegador. Utilice la interfaz NOS para acceder a Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).
Mensaje de error: Analysis Unsuccessful (Análisis fallido)	La ruta del directorio de salida configurada para el instrumento supera los 40 caracteres.	Modifique la ruta del directorio de salida a 40 caracteres o menos. Vuelva a poner el análisis en cola.
Mensaje de error: Analysis Crashed (Análisis fallido)	Connection timeouts (Tiempos de espera de conexión agotados)	Vuelva a poner el análisis en cola.

Cuando el informe de muestras indica que no se ha superado el análisis de las muestras debido a un error de software, solucione el problema en función de la etapa concreta no superada. En la carpeta IVD_Reports, el archivo `MetricsOutput.tsv` indica el paso del análisis específico que no se finalizó en FAILED_STEPS. Use la siguiente tabla para solucionar los problemas que surjan durante el flujo de trabajo.

Problema observado o paso no superado	Causa posible	Acción recomendada
FastqValidation (Validación de Fastq) or FastqDownsample (Reducción de Fastq)	Índice incorrecto o inexistente que da como resultado una ausencia de lecturas para la muestra.	Si se sospecha que el índice es incorrecto, repita el análisis con el identificador de índice correcto seleccionado. De lo contrario, repita el flujo de trabajo de TSO Comprehensive (UE) con una nueva extracción de la muestra de ácido nucleico de acuerdo con el <i>Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)</i> (n.º de documento 200007789).
FusionCalling (Llamada de fusiones)	Las causas posibles incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Muestra de mala calidad (ARN intacto insuficiente) • Entrada de ARN insuficiente • Error de uso durante el flujo de trabajo de TSO Comprehensive (UE) • Índice incorrecto asignado a la muestra 	Repita el flujo de trabajo de TSO Comprehensive (UE) de acuerdo con el <i>Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU)</i> (n.º de documento 200007789).

Para cualquier otro paso que se indique como no superado, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina.

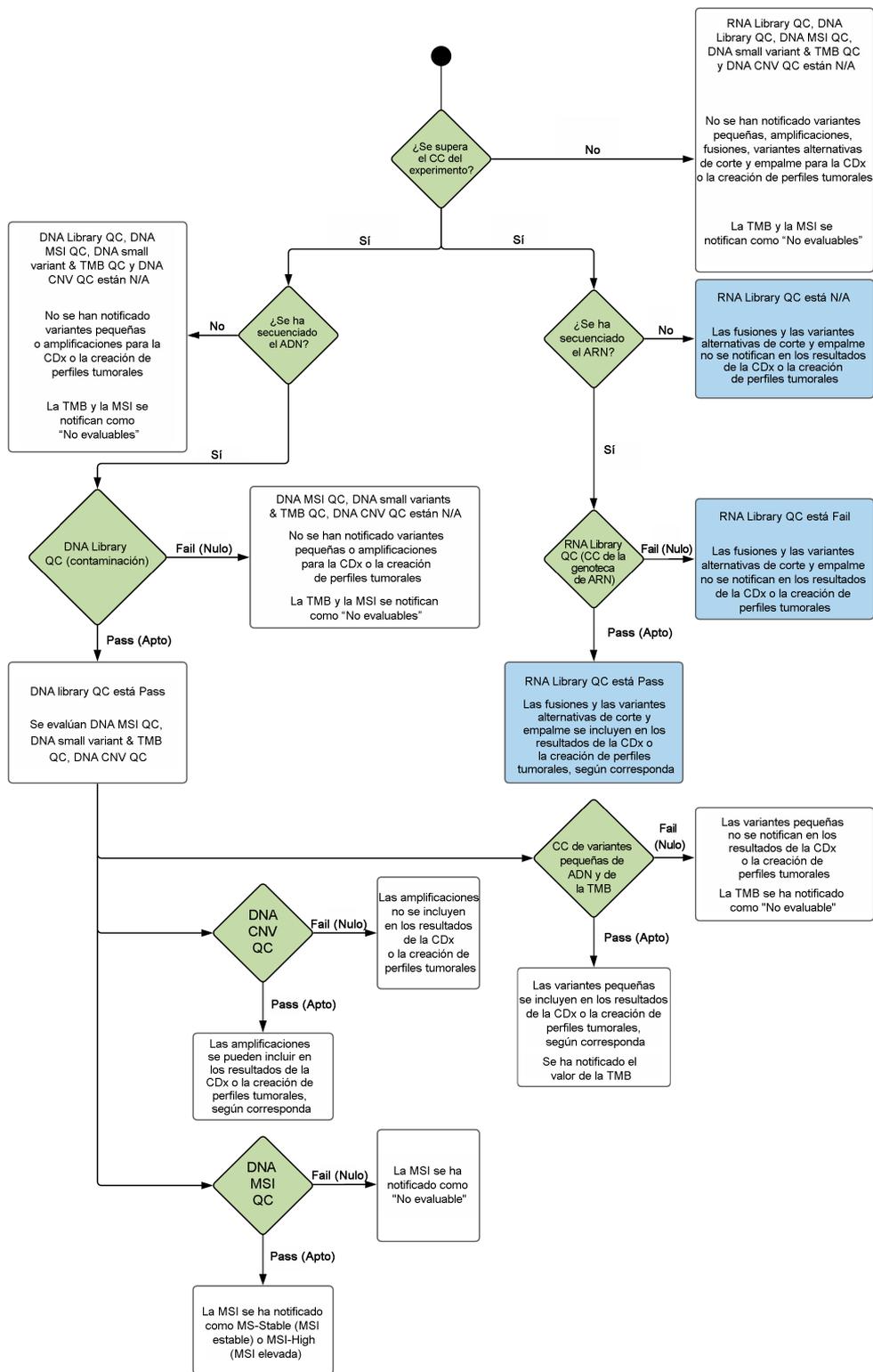
Apéndice A: Diagrama de flujo de criterios de medición de CC

El siguiente diagrama de flujo describe los criterios de medición de CC que se enumeran en el informe de TSO Comprehensive (UE). Si el CC del experimento no es satisfactorio, no se evalúan otras etapas de CC y todas se marcan como N/A. Si no se secuencian ADN o ARN o el CC de la genoteca no es satisfactorio, no se incluye ningún tipo de variante correspondiente en los resultados de Companion Diagnostic (Prueba diagnóstica acompañante) o de Tumor Profiling (Creación de perfiles tumorales). DNA Library QC (CC de la genoteca de ADN) es una medida de la contaminación. Si no es acorde, los DNA QC Metrics (Criterios de medición de CC de la genoteca de ADN) (DNA MSI QC, DNA small variants & TMB QC y DNA CNV QC [CC de la MSI del ADN, CC de las variantes pequeñas de ADN y de la TMB y CC de CNV del ADN]) se marcan como N/A. Para más información, consulte las secciones y tablas a continuación:

- [Métodos de análisis, en la página 10](#)
- [Informe de TruSight Oncology Comprehensive \(UE\), en la página 24](#)
- [Criterios de medición de CC del experimento, en la página 63](#)
- [Control de calidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 15](#)
- [Criterios de medición a nivel de muestra, en la página 71](#)
- [Apéndice B: Criterios de medición de CC, en la página 80](#)

El diagrama de flujo no asigna los controles. Los resultados de los controles no influyen en los criterios de medición de CC en el informe PDF o JSON de TSO Comprehensive (UE). El fallo de los controles invalida los resultados de las muestras con independencia de los resultados de CC, tal y como se describe en el [Informe de TruSight Oncology Comprehensive \(UE\), en la página 24](#). El uso de controles se describe en [Controles, en la página 6](#). Consulte el *Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789)* para obtener más información sobre los controles.

El diagrama de flujo no asigna los resultados de CC a nivel de posición. Estos resultados forman parte de los resultados de Companion Diagnostic QC (CC de la prueba diagnóstica acompañante), que se describen en [CC de la prueba diagnóstica acompañante, en la página 41](#). Los resultados de CC a nivel de posición en la sección Creación de perfiles tumorales se proporcionan en el informe de baja profundidad (consulte [Generación de informes de baja profundidad para genotecas de muestras de ADN, en la página 16](#)).



Apéndice B: Criterios de medición de CC

Criterios de medición de control de calidad

Tabla 19 Criterios de medición de CC de los resultados del informe de TSO Comprehensive

Tipo de resultado	Criterio de medición	Especificación	Descripción	Repercusión de no cumplir la especificación*
Experimento de secuenciación	PCT_PF_READS (%)	≥80,0	Porcentaje de lecturas que pasan el filtro (PF).	Experimento de secuenciación invalidado, no se notifican resultados para ninguna muestra del experimento.
	PCT_Q30_R1 (%)	≥80,0	Porcentaje promedio de llamadas de bases con una puntuación de calidad de Q30 o superior para la Lectura 1.	
	PCT_Q30_R2 (%)	≥80,0	Porcentaje promedio de llamadas de bases con una puntuación de calidad de Q30 o superior para la Lectura 2.	

Tipo de resultado	Criterio de medición	Especificación	Descripción	Repercusión de no cumplir la especificación*
Genotecas de ADN	CONTAMINATION_SCORE	≤3106 O >3106 y P_VALUE ≤0,049	<p>Un criterio de medición que evalúa la probabilidad de contaminación usando la VAF de las variantes comunes. La puntuación de contaminación se basa en la distribución de la VAF de SNP.</p> <p>El valor de p (p-value) de la contaminación usado para evaluar genomas muy reorganizados. Solo procede cuando la puntuación de la contaminación está por encima del límite de especificación superior.</p>	No se notifican resultados de ADN.

Tipo de resultado	Criterio de medición	Especificación	Descripción	Repercusión de no cumplir la especificación*
	MEDIAN_INSERT_SIZE (pb)	≥70	La mediana de la longitud del fragmento en la muestra.	No se notifican resultados de TMB o variantes pequeñas de ADN.
	MEDIAN_EXON_COVERAGE (recuento)	≥150	Mediana de la cobertura de fragmentos de exones en todas las bases de exones.	
	PCT_EXON_50X (%)	≥90,0	Porcentaje de bases de exones con cobertura de fragmentos 50x.	
	USABLE_MSI_SITES (recuento)	≥40	El número de ubicaciones de MSI utilizables para llamadas de MSI (número de centros de microsatélites con suficientes lecturas de extensión para identificar la inestabilidad de microsatélites).	No se notifican resultados de MSI.
	COVERAGE_MAD (recuento)	≤0,210	La mediana de las desviaciones absolutas del recuento normalizado de cada región de interés de variante en el número de copias (CNV).	No se notifican resultados de amplificación génica.
	MEDIAN_BIN_COUNT_CNV_TARGET (recuento)	≥1,0	La mediana del recuento bruto de grupos por CNV objetivo.	

Tipo de resultado	Criterio de medición	Especificación	Descripción	Repercusión de no cumplir la especificación*
Genotecas de ARN	MEDIAN_INSERT_SIZE (pb)	≥80	La mediana de la longitud del fragmento en la muestra.	No se notifican resultados de fusiones ni variantes alternativas de corte y empalme.
	MEDIAN_CV_GENE_500X (coeficiente)	≤0,93	MEDIAN_CV_GENE_500X es una medida de la uniformidad de cobertura. Para cada gen con una cobertura de al menos 500X, se calcula el coeficiente de variación en la cobertura en todo el cuerpo del gen. Este criterio de medición es la mediana de estos valores. Un valor elevado indica un alto nivel de variación, además de un problema en la preparación de la genoteca, como una entrada de muestra baja o problemas de extracción de la sonda. Este criterio de medición se calcula usando todas las lecturas (incluidas aquellas marcadas como duplicadas).	
	TOTAL_ON_TARGET_READS (recuento)	≥9 000 000	El número total de lecturas que se asignan a las regiones objetivo. Este criterio de medición se calcula usando todas las lecturas (incluidas aquellas marcadas como duplicadas).	

*Si los resultados son satisfactorios, se muestra PASS (SUPERADO).

Criterios de medición ampliados del ADN

Los criterios de medición ampliados del ADN se proporcionan solo a título informativo. Pueden aportar información para resolver problemas, pero se proporcionan sin límites de especificación explícitos y no se utilizan directamente para el control de calidad de la muestra. Póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener asistencia adicional.

Criterio de medición	Descripción	Unidades
TOTAL_PF_READS	Lecturas totales que pasan el filtro.	Recuento
MEAN_FAMILY_SIZE	La suma de las lecturas en cada familia dividida entre el número de familias tras corregir, colapsar y filtrar las lecturas de apoyo.	Recuento
MEDIAN_TARGET_COVERAGE	La mediana de la cobertura de bases.	Recuento
PCT_CHIMERIC_READS	Porcentaje de lecturas quiméricas.	%
PCT_EXON_100X	Porcentaje de bases exónicas con una cobertura mayor de 100X.	%
PCT_READ_ENRICHMENT	Porcentaje de lecturas que atraviesan cualquier parte de la región de interés frente a las lecturas totales.	%
PCT_USABLE_UMI_READS	El porcentaje de lecturas con UMI utilizables.	%
MEAN_TARGET_COVERAGE	La cobertura media de bases.	Recuento
PCT_ALIGNED_READS	Porcentaje de lecturas alineadas con el genoma de referencia.	%
PCT_CONTAMINATION_EST	Porcentaje de contaminación de la muestra.	%
PCT_PF_UQ_READS	Porcentaje de lecturas únicas que pasan el filtro	%
PCT_TARGET_0.4X_MEAN	Porcentaje de bases objetivo con cobertura de objetivos superior a 0,4 veces la media	%
PCT_TARGET_100X	Porcentaje de bases objetivo con una cobertura mayor de 100X	%
PCT_TARGET_250X	Porcentaje de bases objetivo con una cobertura mayor de 250X	%

Criterios de medición ampliados del ARN

Los criterios de medición ampliados del ARN se proporcionan solo a título informativo. Pueden aportar información para resolver problemas, pero se proporcionan sin límites de especificación explícitos y no se utilizan directamente para el control de calidad de la muestra. Póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina para obtener asistencia adicional.

Criterio de medición	Descripción	Unidades
PCT_ CHIMERIC_ READS	Porcentaje de lecturas que se alinean como dos segmentos que se cartografían en regiones no consecutivas en el genoma.	%
PCT_ON_ TARGET_ READS	Porcentaje de lecturas que atraviesan cualquier parte de la región de interés frente a las lecturas totales. Se cuenta como en el objetivo una lectura que se cartografía parcialmente en una región de interés.	%
SCALED_ MEDIAN_ GENE_ COVERAGE	Mediana de la mediana de la cobertura de bases de los genes escalados por su longitud. Una indicación de la mediana de la profundidad de cobertura de los genes en el panel.	Recuento
TOTAL_PF_ READS	Cantidad total de lecturas que han pasado el filtro.	Recuento

Apéndice C: Informe de referencia de TSO Comprehensive (UE)

illumina | TruSight™ Oncology Comprehensive (EU) FOR IN VITRO DIAGNOSTIC USE Report Date 2022-04-06

Sample ID: **Sample A** Run QC: **A** ✓ PASS
 Tumor Type: **Medullary Thyroid carcinoma** RNA Library QC: ✓ PASS
 Sex: **Female** DNA Library QC: ✓ PASS
 L-DNA MSI QC: ✓ PASS
 T-DNA Small Variant S-TMB QC: ✓ PASS
 T-DNA Copy Number Variant QC: ✓ PASS

Run ID: **190426_NDK550142_0014_AH3VGVWBDXX** Analysis Date: **2022-04-06**
 Knowledge Base Version: **6.0.0.0**
 Knowledge Base Published Date: **2021-12-23**
 Module Version: **2.3.6.113**
 Clinical Package Version: **2.1.0.2**

Companion Diagnostic Results * **B**

Detected Variants/Biomarkers	Therapy	Usage	Details
LMNA-NTRK1 Fusion C	VITRAKVI® (larotrectinib)	Indicated	Type: Fusion Breakpoint 1: chr1:15610562 Breakpoint 2: chr1:156844696 Fusion Supporting Reads: 64

For details about the Companion Diagnostics claims that were evaluated for this sample, see the Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated table.

Other Alterations and Biomarkers Identified **D**

The genomic findings reported below, for variants or biomarkers identified in this sample, are intended to provide tumor profiling information in accordance with professional guidelines.

Genomic Findings with Evidence of Clinical Significance * **E**

No Detected Variants

Genomic Findings with Potential Clinical Significance * **F**

Detected Variants	Details
TMB: 3.1 Mut/Mb G	MSI: MS-Stable
APC p.(Arg1450Ter) H	Type: SNV VAF: 11.39% Consequence: Stop Gained Nucleotide Change: NM_000038.5:c.4348C>T Genomic Position: chr5:112173639 Reference Allele: C Alternate Allele: T
BRAF p.(Val600Glu) H	Type: SNV VAF: 5.37% Consequence: Missense Variant Nucleotide Change: NM_004333.4:c.1799T>A Genomic Position: chr7:140453136 Reference Allele: A Alternate Allele: T

*Additional information in Informatics Details section

1 of 6

- Consulte el [Apéndice A: Diagrama de flujo de criterios de medición de CC](#), en la página 78 para obtener más detalles.
- Un resultado de CDx indica que la muestra del paciente tiene un tipo de tumor y un biomarcador para el que es selectivo el tratamiento indicado. Para obtener más detalles, consulte [Llamada de prueba diagnóstica acompañante](#), en la página 19. Si no se producen resultados de CDx, el informe indica que no se detectaron biomarcadores de la prueba diagnóstica acompañante para el tipo de muestra de tumor indicada.
- El biomarcador de CDx observado en la muestra del paciente. El uso puede mostrarse como Indicated (Indicado) o See Note (Ver nota). Si procede, una nota en la columna Details (Detalles) proporciona información adicional acerca de la variante, tal como la información acerca de la posible resistencia a fármacos.
- La sección Other Alterations and Biomarkers Identified (Otras alteraciones y biomarcadores identificados) contiene información de perfiles tumorales. Las asociaciones pueden deberse a evidencias terapéuticas, diagnósticas o pronósticas. Si procede, esta sección también enumera las mutaciones de resistencia con una nota correspondiente.
- Según la KB, hay evidencias de trascendencia clínica para este biomarcador en este tipo de tumor basándose en información de tratamientos, guías clínicas o ambos. Para más información, consulte [Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica](#), en la página 21 y la tabla de [Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica](#), en la página 37 (Hallazgos genómicos con evidencias de trascendencia clínica).
- Según la KB, hay evidencias clínicas limitadas o nulas de un hallazgo genómico en el tipo de tumor. Puede haber datos preclínicos o de otros tipos de tumor donde el biomarcador predice la respuesta a un tratamiento aprobado o en investigación. Para obtener más información, consulte [Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica](#), en la página 21 y la Tabla 6.
- Las TMB y MSI se muestran en Genomic Findings with Potential Clinical Significance (Hallazgos genómicos con posible trascendencia clínica). Consulte [Carga mutacional del tumor](#), en la página 14 y [Estado de inestabilidad de microsatélites](#), en la página 15.
- En caso de que haya dos variantes enumeradas en una sola fila (no representado), hay un significado clínico para estas variantes cuando se detectan juntas. Esto puede deberse a mutaciones de resistencia o a otras fuentes. Consulte los ejemplos en la sección [Creación de perfiles tumorales de variantes](#), en la página 20.

Luminex | TruSight[®] Oncology Comprehensive (EU)

Sample ID: Sample A | Tumor Type: Medullary thyroid carcinoma | Fluids Version: 2.3.0.1131 | Knowledge Base Version: 1.0.0.47 | Report Date: 2021-04-27

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.

RET SNVs, MNVs, and Indels - RETEVMOS® (sepercatinib) - Medullary Thyroid Cancer (chrpos)

None

Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated B

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

Tumor Type	Biomarkers	Therapy	CDx Intended Use Evaluated	Comment
Solid Tumor	NTRK1, NTRK2 & NTRK3 Gene Fusions	VITRAKVI® (larotrectinib)	Yes C	—
Non-small cell lung cancer or Thyroid cancer	RET Gene Fusions	RETEVMOS® (sepercatinib)	Yes	—
Medullary Thyroid Cancer	RET SNVs, MNVs, and Indels	RETEVMOS® (sepercatinib)	Yes	—

- A. La sección de Companion Diagnostic QC (CC de la prueba diagnóstica acompañante) proporciona información de CC a nivel de posición sobre los biomarcadores de CDx. Si no se enumeran posiciones, esto significa que hubo una cobertura suficiente a lo largo de las variantes y la región de interés. Para obtener más información, consulte [CC de la prueba diagnóstica acompañante, en la página 41](#) (CC de la prueba diagnóstica acompañante).
- B. La sección Companion Diagnostics Intended Uses Evaluated (Usos previstos de la prueba diagnóstica acompañante) enumera todos los usos previstos para CDx e indica si se evaluaron en esta muestra. Consulte Instrucciones de uso de TruSight Oncology Comprehensive (EU) (n.º de documento 200007789) para obtener más información sobre el uso previsto de TSO Comprehensive. El tipo de tumor, biomarcador y tratamiento provienen de la declaración de uso previsto.
- C. La evaluación se produce si el tipo de tumor es adecuado para una CDx y la muestra superó las categorías de CC necesarias. Para obtener más información acerca de los criterios requeridos para las muestras a evaluar en una CDx, consulte [Usos previstos evaluados de la prueba diagnóstica acompañante, en la página 42](#).
- **Yes (Sí):** se evaluó este uso previsto de la muestra. Los resultados específicos se identificarían en la sección FDA nivel 1 del informe.
 - **No:** no se evaluó este uso previsto de la muestra y hay un comentario que explica el motivo.

Apéndice D: MNV, indels y deleciones en EGFR y RET detectables mediante llamador de variantes en fase de hebra retrasada

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr7	55242465	GGAATTAAGAGAAGCAACATC	AAT	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsIle)
chr7	55242465	GGAATTAAGAGAAGCA	G	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Ala750del)
chr7	55242466	GAATTAAGAGAAGCAACAT	G	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsAla)
chr7	55242466	GAATTAAGAGAAGCAA	G	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsAla)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAAC	A	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751del)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAACATC	A	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsAsp)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAACATC	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Ser752delinsVal)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAACATCTC	TCT	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Pro753delinsValSer)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAACA	TTGCT	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsValAla)
chr7	55242467	AATTAAGAGAAGCAAC	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Glu746_Thr751delinsVal)
chr7	55242468	ATTAAGAGAAGCAACATCT	A	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Ser752del)
chr7	55242468	ATTAAGAGAAGCAAC	GCA	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_Thr751delinsGln)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr7	55242468	ATTAAGAGAAG	GC	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Ala750delinsPro)
chr7	55242469	TTAAGAGAAG	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Ala750delinsPro)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAA	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Thr751delinsPro)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCT	CAA	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Ser752delinsGln)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCTCC	CA	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Pro753delinsGln)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAACATCTC	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Pro753delinsSer)
chr7	55242469	TTAAGAGAAGCAA	T	EGFR	NP_005219.2:p.(Leu747_ Thr751delinsSer)
chr7	55242482	CATCTCCGAAAGCCAACAAGGAAAT	C	EGFR	NP_005219.2:p.(Ser752_ Ile759del)
chr7	55249011	AC	CCAGCGTGGAT	EGFR	NP_005219.2:p.(Ala767_ Val769dup)
chr10	43604549	CTCAGACTTCCAGGGCCCAGGA	G	RET	NP_066124.1:p.(Asp378_ Gly385delinsGlu)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CACAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_ Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CACAT	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_ Leu633delinsAlaHis)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CCCAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CCCAT	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CGCAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CGCAT	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CTCAC	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609928	ATCCACTGTGCGACGAGCTG	CTCAT	RET	NP_066124.1:p.(Asp627_Leu633delinsAlaHis)
chr10	43609933	CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC	TGCGAT	RET	NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp)
chr10	43609933	CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC	TGTGAT	RET	NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp)
chr10	43609933	CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT	TGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp)
chr10	43609933	CTGTGCGACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT	TGTGA	RET	NP_066124.1:p.(Leu629_Ile638delinsCysAsp)
chr10	43609936	TGC	GCT	RET	NP_066124.1:p.(Cys630Ala)
chr10	43609940	ACGAGCTG	TA	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609940	ACGAGCTG	TC	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal)
chr10	43609940	ACGAGCTGTGCCGCACGGTGAT	C	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla)
chr10	43609940	ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC	CA	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla)
chr10	43609940	ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC	CG	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla)
chr10	43609940	ACGAGCTGTGCCGCACGGTGATC	CT	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Ile638delinsAla)
chr10	43609940	ACGAGCTG	TT	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsVal)
chr10	43609941	CGAGCTG	A	RET	NP_066124.1:p.(Asp631_Leu633delinsGlu)
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGCTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGCTCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGTAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGTAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGTTCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGTTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	AGTTCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CACAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CACCGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CACCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CACCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATCGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCA	CATCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CACAG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CATAG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACGGTGATCGC	CATCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala639delinsHisArg)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCAAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCAAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCATCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCTCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCCTCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCGAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCGAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCGTCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCGTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCGTCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCTAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCTAGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCTTCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCTTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCACG	TCTTCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCA	TCAT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCA	TCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCA	TCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609942	GAGCTGTGCCGCA	TCTT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Thr636delinsSerSer)
chr10	43609943	AGCTG	TA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal)
chr10	43609943	AGCTG	TC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGT	CAGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGT	CCGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGT	CGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGT	CTGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TAAGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TACGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGCCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGCCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGCCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TCCGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGAGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGCCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGCCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGCCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TGCGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTAGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGACCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGACCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGACCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGCCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGCCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGCCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGGCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGGCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGTCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGTCCG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCC	TTCGTCCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TAAGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TAAGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TACGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TACGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TACGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TACGTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCAGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCAGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCCGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCCGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCCGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TCCGTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGAGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGAGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TGCGTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TTAGAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAG	TTAGGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Ala640delinsValArgPro)
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CAGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CAGCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CCGCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CCGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CCGCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CGGCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CGGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CGGCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CTGCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CTGCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTGTGCCGCACGGTG	CTGCT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Val637delinsAlaAla)
chr10	43609943	AGCTG	TT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Leu633delinsVal)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609944	GCTGT	CGTAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	CGTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	CGTGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	CGTTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTACGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCCGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTCCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	CGTTAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTACGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTACGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTACGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTCAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTCCGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTCCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTCCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGCCA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTTAGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTTAGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTTCGA	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTTCGG	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGTGC	TGTTCGT	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	TGTAC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	TGTCC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	TGTGC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609944	GCTGT	TGTTC	RET	NP_066124.1:p.(Glu632_Cys634delinsAspValArg)
chr10	43609945	CTGTGC	GTATGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609945	CTGTGC	GTCTGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)
chr10	43609945	CTGTGC	GTGTGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)
chr10	43609945	CTGTGC	GTTTGG	RET	NP_066124.1:p.(Leu633_Cys634delinsValTrp)
chr10	43609948	TGC	CCA	RET	NP_066124.1:p. (Cys634Pro)
chr10	43609948	TGC	CCG	RET	NP_066124.1:p. (Cys634Pro)
chr10	43609950	CCGC	GGGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	GGGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	GGGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635delinsTrpGly)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAAGG	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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCAAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCCAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609950	CCGC	TCCAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609950	CCGC	TCCGAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCGAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	CCGC	TCCTAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609950	C	TCCAAAA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	C	TCCAAAG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609950	C	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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609952	GC	CAAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CAAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CAAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CAAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CCAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
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)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609952	GC	CCAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAAAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAGAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CGAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAAAGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43609952	GC	CTAAACGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAACGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAACGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGAGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGA	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGG	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43609952	GC	CTAAGCGT	RET	NP_066124.1:p.(Cys634_Arg635insProLys)
chr10	43613904	TTG	ACT	RET	NP_066124.1:p. (Leu790Thr)
chr10	43615630	TTCC	ACCA	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	ACCG	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	ACCT	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	GCCA	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de referencia	Alelo alternativo	Gen	Cambio de aminoácido
chr10	43615630	TTCC	GCCG	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)
chr10	43615630	TTCC	GCCT	RET	NP_066124.1:p.(Asp903_Ser904delinsGluPro)

Apéndice E: Instalación de una base de conocimiento

El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) requiere la instalación de una base de conocimiento (KB) para realizar el análisis. Las KB son archivos zip disponibles para descargar en el portal Lighthouse de Illumina. Illumina lanza periódicamente nuevas KB. Para actualizar la KB instalada en el instrumento, descargue la KB más reciente que sea compatible con su Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE). Cuando se actualiza una KB, la KB previamente instalada se elimina durante el proceso de instalación. No instale una KB mientras se está llevando a cabo un experimento de secuenciación, un análisis u otro proceso de instalación.



PRECAUCIÓN

Para evitar que se produzcan pérdidas de datos, asegúrese de que no haya otros procesos en curso antes de seguir las instrucciones de instalación.

1. Descargue la KB deseada (formato zip) en un directorio local en su instrumento o en un ordenador conectado a la red. La unidad D es la ubicación preferida.
2. Lleve a cabo la verificación de suma de comprobación de la KB de la siguiente manera:
 - a. Realice una búsqueda de PowerShell en Windows. Haga clic con el botón derecho del ratón sobre el programa y seleccione **Run as administrator** (Ejecutar como administrador).
 - b. Introduzca `Get-FileHash <KB file path>\<kbfilename.zip> -Algorithm MD5` en una ventana de PowerShell para generar la suma de comprobación MD5 para la KB.
 - c. Compare la suma de comprobación MD5 de salida con la suma de comprobación de la KB del portal Illumina Lighthouse. Si las sumas de comprobación no coinciden, elimine este archivo de KB y vuelva a descargarlo del portal.
3. Abra Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) en su instrumento o el ordenador conectado a la red (red de área local). Para obtener más información sobre la gestión de usuarios de Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE), consulte *Guía de referencia del instrumento NextSeq 550Dx (n.º de documento 1000000009513)*.
4. Inicie sesión como usuario con privilegios de administración o no administración para editar la configuración del módulo.
5. Use el menú Tools (Herramientas) para acceder a la pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos).
6. Seleccione **TSO Comp (EU)**.
7. Seleccione **Install New** (Instalar nueva) bajo la sección Knowledge Base Version (Versión de la base de conocimiento) en esta pantalla.
8. Un asistente de instalación le pedirá que busque la ubicación del archivo zip de la KB. Asegúrese de instalar la KB que se ha descargado en el paso 1.

El asistente también muestra información sobre la KB, como el nombre, la versión, la versión de la base de datos RefSeq y la fecha de publicación.

9. Seleccione **Continue** (Continuar) en el asistente de instalación.

El instalador verifica que la KB es compatible con el Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) y que no está dañada. No se puede iniciar un nuevo análisis de TSO Comprehensive (UE) durante la instalación de la KB.



PRECAUCIÓN

Si sale de la página Modules & Manifests (Módulos y manifiestos) o cierra el navegador mientras se instala la KB, se cancelará el proceso de instalación.

Una vez finalizada la instalación, la nueva KB se muestra en la pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos). El nombre y la versión de la KB también se muestran en las pantallas Create Run (Crear experimento), Requeue Analysis (Volver a poner un análisis en cola) y Edit Run (Editar experimento).

Apéndice F: Ciberseguridad

Software antivirus o antimalware

Ilumina ha confirmado que el siguiente software antivirus (AV) o antimalware (AM) es compatible con el sistema operativo de red y Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE), cuando se configura siguiendo Guía de preparación del centro:

- Windows Defender/seguridad de Windows
- BitDefender
- CrowdStrike

Para obtener más información sobre las configuraciones de red, cortafuegos y almacenamiento, póngase en contacto con el servicio técnico de Ilumina en techsupport@illumina.com.

Certificado del ensayo de TSO Comprehensive

Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) utiliza HTTPS para cifrar conexiones de datos para garantizar así la privacidad y la seguridad de los datos del experimento. Se requiere HTTPS para el acceso remoto al instrumento mediante un navegador web de este instrumento desde otro equipo de la misma red. El Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) requiere la instalación de un certificado seguridad de TSO Comprehensive (UE) además del certificado de seguridad de Instrumento NextSeq 550Dx Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE).

NOTA Si el parche de seguridad de Local Run Manager está instalado en un instrumento NextSeq 550Dx, se desactiva el acceso remoto desde el PC suministrado por el cliente a través del navegador web mediante HTTPS al portal web de Local Run Manager de NextSeq 550Dx.

Para instalar el certificado de seguridad de TSO Comprehensive (UE), haga lo siguiente.

1. Abra Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE) en su instrumento.
2. Use el menú Tools (Herramientas) para acceder a la pantalla Modules & Manifests (Módulos y manifiestos).
3. Seleccione el módulo de **TSO Comp (EU)**.
4. Descargue el certificado HTTPS de TSO Comprehensive.
5. Extraiga el contenido del archivo zip.
6. Haga clic con el botón derecho del ratón sobre el archivo BAT y seleccione **Run as administrator** (Ejecutar como administrador).
7. Siga las indicaciones para terminar la instalación y reinicie el explorador.

Regenerar un certificado de seguridad

Si el nombre del instrumento se ha modificado recientemente o el instrumento se ha trasladado a un dominio nuevo, debe volver a generar el certificado de seguridad para recuperar el acceso a Instrumento NextSeq 550Dx y a Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE). Para obtener instrucciones sobre cómo regenerar el certificado de seguridad de Instrumento NextSeq 550Dx Módulo de análisis de TruSight Oncology Comprehensive (UE), consulte *Guía de preparación del centro*.

Para regenerar el certificado de seguridad de TSO Comprehensive (UE), haga lo siguiente.

1. En el instrumento, inicie sesión en el sistema operativo Windows.
2. Con el Explorador de archivos de Windows, vaya al directorio donde está instalado el servicio KB (p. ej., `C:\Illumina\Local Run Manager\Modules\TSOCompEU\[VersionNumber]\KBApiService\bin\Scripts`).
3. Haga clic con el botón derecho del ratón sobre el archivo BAT y seleccione **Run as administrator** (Ejecutar como administrador).
4. Siga los mensajes para finalizar la instalación.
5. Para conectarse a Módulo de análisis de TSO Comprehensive (UE) desde otro dispositivo, descargue e instale el certificado que se haya vuelto a generar en el dispositivo remoto.

Asistencia técnica

Si necesita asistencia técnica, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina.

Sitio web: www.illumina.com
Correo electrónico: techsupport@illumina.com

Fichas de datos de seguridad (SDS): disponibles en el sitio web de Illumina, support.illumina.com/sds.html.

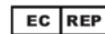
Documentación del producto: disponible para su descarga de support.illumina.com.

Historial de revisiones

Rev	Fecha	Descripción del cambio
v04	Enero de 2024	<ul style="list-style-type: none">• Se ha eliminado el contenido específico de v2.3.6.• Se han eliminado las referencias a versiones concretas del software TSO Comprehensive (EU).• Se han realizado pequeñas actualizaciones en el lenguaje y la gramática para alcanzar los estándares de coherencia/calidad.
v03	Junio de 2022	<ul style="list-style-type: none">• Se ha añadido información de certificación de seguridad de TSO Comp v2.3.5.• Se ha actualizado el nombre de la pantalla Module Settings (Configuración del módulo) a Modules & Manifests (Módulos y manifiestos).
v02	Abril de 2022	<ul style="list-style-type: none">• Se ha añadido contenido de la prueba diagnóstica acompañante.• Se ha añadido contenido del estudio clínico de NTRK.
v01	Febrero de 2022	Se han añadido secciones de criterios de medición ampliados de ADN y ARN.
v00	Noviembre de 2021	Publicación inicial.



Illumina, Inc.
5200 Illumina Way
San Diego, California 92122 (EE. UU.)
+1 800 809 ILMN (4566)
+1 858 202 4566 (fuera de Norteamérica)
techsupport@illumina.com
www.illumina.com



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

PARA USO DIAGNÓSTICO IN VITRO. SOLO PARA EXPORTACIÓN.

© 2024 Illumina, Inc. Todos los derechos reservados.

illumina[®]