

## SOMAATILISED MUUTUSED TUUMORIKOEST (TSO500 DNA/RNA PANEEL, NGS)

| Lühend | Tis-Tumor somatic mut NGS, FFPE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mõiste | <p>Uuringu eesmärk on saada põhjaliku genoomse profileerimise (<i>comprehensive genomic profiling</i> – CGP) abil ülevaade tuumori geneetilisest taustast. CGP võimaldab ühe analüüsi käigus samaaegselt uurida sadu kasvajatega seotud geene ning tuvastada mitmesuguseid kliiniliselt olulisi biomarkereid. Sobib olukordadesse, kus üksikute geenide testimine ei ole piisav ning kasvaja täpsemaks molekulaarseks iseloomustamiseks on vajalik laiapõhjaline biomarkerite hindamine.</p> <p><i>Illumina TruSight™ Oncology 500 v2 Panel</i> (TSO500 v2) on järgmise põlvkonna sekveneerimisel (<i>next generation sequencing</i> – NGS) põhinev paneel, mis on mõeldud tuumori põhjalikuks geneetiliseks profileerimiseks. Analüüs võimaldab tuvastada hulgaliselt somaatilisi muutusi formaldehüüdiga fikseeritud ja parafiini sisestatud (<i>formalin-fixed, paraffin-embedded</i> - FFPE) koelõikudest eraldatud DNA-st ja/või RNA-st.</p> <p>Analüüs TSO500 v2 paneeliga katab <b>523 geeni</b> kodeeriva järjestuse (teatud geenidel on kodeeriv järjestus kaetud osaliselt) <b>DNA ja 55 geeni RNA</b> analüüsi.</p> <p>Analüüs TSO500 v2 paneeliga tuvastab DNA põhjal määratavatest biomarkeritest ühenukleotiidseid muutuseid (<i>single nucleotide variant</i> – SNV), väikese- ja keskmise pikkusega järjestuse lisandumist/kadu (<i>indel</i>), kogu geeni hõlmavaid deletsioone/ amplifikatsioone (koopiaarvu muutused), BRCA1 ja BRCA2 geenides koopiaarvu muutuseid eksonitasemel (eksoni deletsioon/duplikatsioon).</p> <p><b>Geenid, mida analüüsitakse DNA tasemel:</b><br/>         ABL1, ABL2, ACVR1, ACVR1B, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX12B, ANKRD11, ANKRD26, APC, AR, ARAF, ARFRP1, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASXL1, ASXL2, ATM, ATR, ATRX, AURKA, AURKB, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, BAP1, BARD1, BBC3, BCL10, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCL2L2, BCL6, BCOR, BCORL1, BCR, BIRC3, BLM, BMP1A, BRAF, <b>BRCA1**</b>, <b>BRCA2**</b>, BRD4, BRIP1, BTG1, BTK, C11orf30, CALR, CARD11, CASP8, CBFB, CBL, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274, CD276, CD74, CD79A, CD79B, CDC73, CDH1, CDK12, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CENPA, CHD2, CHD4, CHEK1, CHEK2, CIC, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSF1R, CSF3R, CSNK1A1, CTCF, CTLA4, CTNNA1, CTNNB1, CUL3, CUX1, CXCR4, CYLD, DAXX, DCUN1D1, DDR2, DDX41, DHX15, DICER1, DIS3, <b>DNAJB1<sup>#</sup></b>, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DOT1L, E2F3, EED, EGFL7, EGFR, EIF1AX, EIF4A2, EIF4E, EML4, EP300, EPCAM, EPHA3, EPHA5, EPHA7, EPHB1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERG, ERFF1, ESR1, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZH2, FAM123B, FAM175A, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, <b>FANCF<sup>#</sup></b>, FANCG, FANCI, FANCL, FAS, FAT1, FBXW7, FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF14, FGF19, FGF23, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FLCN, FLI1, FLT1, FLT3, FLT4, FOXA1, <b>FOXL2<sup>#</sup></b>, FOXO1, FOXP1, FRS2, FUBP1, FYN, GABRA6, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GEN1, GID4, GLI1, GNA11, GNA13, GNAQ, GNAS, GPR124, GPS2, GREM1, GRIN2A, GRM3, GSK3B, H3F3A, H3F3B, H3F3C, HGF, HIST1H1C, HIST1H2BD,</p> |



**HIST1H3A<sup>#</sup>**, HIST1H3B, **HIST1H3C<sup>#</sup>**, **HIST1H3D<sup>#</sup>**, **HIST1H3E<sup>#</sup>**, **HIST1H3F<sup>#</sup>**, **HIST1H3G<sup>#</sup>**, **HIST1H3H<sup>#</sup>**, **HIST1H3I<sup>#</sup>**, **HIST1H3J<sup>#</sup>**, **HIST2H3A<sup>#</sup>**, **HIST2H3C<sup>#</sup>**, **HIST2H3D<sup>#</sup>**, HIST3H3, **HLA-A<sup>#</sup>**, **HLA-B<sup>#</sup>**, **HLA-C<sup>#</sup>**, HNF1A, HNRNPK, HOXB13, HRAS, HSD3B1, HSP90AA1, ICOSLG, ID3, IDH1, IDH2, IFNGR1, IGF1, IGF1R, IGF2, IKBKE, IKZF1, IL10, IL7R, INHA, INHBA, INPP4A, INPP4B, INSR, IRF2, IRF4, IRS1, IRS2, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KAT6A, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIF5B, KIT, KLF4, KLHL6, **KMT2B<sup>\*,#</sup>**, **KMT2C<sup>\*,#</sup>**, **KMT2D<sup>\*,#</sup>**, KRAS, LAMP1, LATS1, LATS2, LMO1, LRP1B, LYN, LZTR1, MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K14, MAP3K4, MAPK1, MAPK3, MAX, MCL1, MDC1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEN1, MET, MGA, MITF, MLH1, MLL, MLLT3, MPL, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MST1, MST1R, MTOR, MUTYH, MYB, MYC, MYCL1, MYCN, MYD88, MYOD1, NAB2, NBN, NCOA3, NCOR1, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NKX2-1, NKX3-1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NPM1, NRAS, NRG1, NSD1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUP93, NUTM1, PAK1, PAK3, PAK7, PALB2, PARK2, PARP1, PAX3, PAX5, PAX7, PAX8, PBRM1, PDCD1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PDPK1, PGR, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3C3, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIM1, PLCG2, PLK2, PMAIP1, PMS1, PMS2, PNRC1, POLD1, POLE, PPARG, PPM1D, PPP2R1A, PPP2R2A, PPP6C, PRDM1, PREX2, PRKAR1A, PRKCI, PRKDC, PRSS8, PTCH1, PTEN, PTPN11, PTPRD, PTPRS, PTPRT, QKI, RAB35, RAC1, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RAF1, RANBP2, RARA, RASA1, RB1, RBM10, RECQL4, REL, RET, RFWD2, RHEB, RHOA, RICTOR, RIT1, RNF43, ROS1, RPS6KA4, RPS6KB1, RPS6KB2, RPTOR, RUNX1, RUNX1T1, RYBP, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SETBP1, SETD2, SF3B1, SH2B3, SH2D1A, SHQ1, SLIT2, SLX4, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCD1, SMC1A, SMC3, SMO, SNCAIP, SOCS1, SOX2, SOX9, SOX10, SOX17, SPEN, SPOP, SPTA1, SRC, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STK11, STK40, SUFU, SUZ12, SYK, TAF1, TBX3, TCEB1, TCF3, TCF7L2, **TERC<sup>#</sup>**, **TERT<sup>a,#</sup>**, TET1, TET2, TFE3, TFRC, TGFBF1, TGFBF2, TMEM127, TMRSS2, TNFAIP3, TNFRSF14, TOP1, TOP2A, TP53, TP63, TRAF2, TRAF7, TSC1, TSC2, TSHR, U2AF1, VEGFA, VHL, VTCN1, WISP3, WT1, XIAP, XPO1, XRCC2, YAP1, YES1, ZBTB2, ZBTB7A, ZFH3, ZNF217, ZNF703, ZRSR2.

Märkused:

\* neis geenides tuvastatud lühikese pikkusega variandid genereeritakse ja talletatakse kuid ei kasutata kliiniliseks interpretatsiooniks või raporteerimiseks.

\*\* BRCA1 ja BRCA2 geenides on tuvastatavad eksoni tasemel CNV-d.

<sup>#</sup> ei saa määrata CNV-sid

<sup>a</sup> kaetud on ainult promootori ala

Lisaks on võimalik määrata DNA põhjal mikrosatelliitide ebastabiilsust (*microsatellite instability* - MSI) ja kasvajakoe mutatsioonikoormust (*tumor mutational burden* - TMB) ning homologse rekombinatsiooni defitsiitsust (*homologous recombination deficiency* - HRD) (lisaanalüüs).

MSI analüüs peegeldab DNA valepaardumise reparatsioonisüsteemi (*mismatch repair* - MMR) funktsionaalset seisundit. MSI esinemine viitab MMR-defitsiidile (MMRd) ja suurenenud genoomsele ebastabiilsusele. TMB näitab somaatiliste mutatsioonide hulka kasvajagenoomis. HRD viitab DNA kaksikahela parandussüsteemi häirele ning on seotud iseloomulike genoomsete muutuste kuhjumisega.



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>MSI, TMB ja HRD tulemused koos aitavad iseloomustada kasvaja molekulaarset profiili ning toetavad kliiniliste ravivalikute, sealhulgas siht- ja immunoteraapia sobivuse hindamist kliinilises kontekstis. RNA põhjal tuvastatavad biomarkerid hõlmavad nii teadaolevaid kui ka uusi geenifusioone ning splaissimisvariante 55 geenist.</p> <p><b>Geenid, mida analüüsitakse RNA tasemel (osalevad geenifusioonides):</b></p> <p>ABL1, AKT3, ALK, AR, AXL, BCL2, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDK4, CSF1R, EGFR, EML4, ERBB2, ERG, ESR1, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLI1, FLT1, FLT3, JAK2, KDR, KIF5B, KIT, MET, MLL, MLLT3, MSH2, MYC, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PAX3, PAX7, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PPARG, RAF1, RET, ROS1, RPS6KB1, TMPRSS2.</p> <p>Tuumori geneetiline profileerimine TSO500 v2 paneeliga võimaldab kasvaja täpsemat diagnostikat, hinnata haiguse prognoosi, sihtmärkravi ja personaalsete ravivõimaluste leidmist.</p> |
| Näidustused                     | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Soliidtuumorite somaatiliste muutuste määramine erinevatest paikmetest kasvaja diagnostika ja/või sihtmärkravi määramine</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Proovivõtu vahendid             | Steriilsed 1,5 mL katsutid (mikrotuubid), 3 – 4 tk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Analüüsitav kogus               | FFPE koelõigud: 3 × 3 värskest lõigatud 10 µm paksust koelõiku (3 lõiku ühes 1,5 mL katsutis).<br>Kasvajarakke peab materjalis olema ≥ 30%. HRD analüüsiks vajalik kasvajarakkude hulk ≥ 30%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Materjali säilivus ja transport | FFPE koelõigud: Lõikude tegemisest kuni 2 päeva, hoida 4 °C juures. Laborisse saata termokastiga 4 °C – 8 °C juures.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Teostamise aeg ja koht          | Tööpäeviti, analüüsi teostamise aeg kuni 6 nädalat alates laborisse saabumise kuupäevast, molekulaargeneetiliste uuringute labor, Hariduse 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meetod                          | 523 geeni DNA tasemel ja 55 geeni RNA tasemel. Paneel <i>Illumina TruSight™ Oncology 500 v2 Panel</i> , NGS, Illumina platvorm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Referentsvahemikud              | <p><b>MSI:</b> Madal</p> <p><b>TMB:</b> Stabiilne</p> <p><b>HRD:</b> Ei esine</p> <p><b>Mutatsioonid DNA tasemel:</b></p> <p>Analüüsitud geenipiirkondades ei leitud patogeenseid/onkogeenseid ega tõenäoliselt patogeenseid/onkogeenseid järjestusvariante ja/või koopiaarvu muutusi (amplifikatsioon/deletsioon).</p> <p><b>Muutused RNA tasemel:</b></p> <p>Analüüsitud geenipiirkondades ei leitud onkogeenseid ja/või tõenäoliselt onkogeenseid splaissvariante ega geenifusioone.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vastuse vorm                    | Kasvajakoest tuvastatud muutused ja interpretatsioon ning TMB ja MSI hinnang. HRD analüüsi tellimisel HRD hinnang ning interpretatsioon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

**Tõlgendus:**

**Somaatilised muutused kasvajakoe (NGS, FFPE)**

- Somaatilised muutused esinevad
- Somaatilisi muutusi ei leitud

**Mutatsioonid DNA tasemel**

- Patogeenne/onkogeenne või tõenäoliselt patogeenne/onkogeenne muutus (SNV/ indel); muutuse osakaal %
- Patogeenne/onkogeenne või tõenäoliselt patogeenne/onkogeenne muutusi (SNV/ indel) ei leitud

**DNA tasemel kogu geeni amplifikatsioon/deletsioon (CNV)**

- Kliiniliselt oluline kogu geeni hõlmav amplifikatsioon/deletsioon
- Kliiniliselt olulisi kogu geeni hõlmavaid amplifikatsioone/deletsioone ei leitud.

**RNA tasemel muutused (splaissvariant/fusioon)**

- Onkogeenne või tõenäoliselt onkogeenne splaissvariant/fusioon
- Onkogeenne või tõenäoliselt onkogeenne splaissvariante/fusioone ei leitud

**Mikrosatelliitide ebastabiilsus (MSI)**

**MSI kategooriad**

- MSI-kõrge
  - MSI-stabiilne
  - MSI-määramatu
- Kui proovi kvaliteet ei ole piisav tulemuse usaldusväärseks määramiseks.

**Kasvaja mutatsioonikoormus (TMB)**

**TMB kategooriad**

- TMB-kõrge  
Vastab 10 või enamale mutatsioonile Mb kohta ( $\geq 10$  Mut/Mb).
- TMB-madal  
Vastab vähemale kui 10 mutatsioonile Mb kohta ( $< 10$  Mut/Mb)
- TMB-määramatu  
Kui proovi kvaliteet ei ole piisav tulemuse usaldusväärseks määramiseks.

**Homoloogse rekombinatsiooni defitsiitsus (HRD) positiivne (esineb)**

- Uuritud kasvajakoes HRD esineb.
- Genoomse ebastabiilsuse skoor (GIS) GIS suurem või võrdne 42 ( $\geq 42$ ).

**Homoloogse rekombinatsiooni defitsiitsus (HRD) negatiivne (ei esine)**

- Uuritud kasvajakoes HRD ei esine.
- Genoomse ebastabiilsuse skoor (GIS) GIS väiksem kui 42 ( $< 42$ ).

Genoomse ebastabiilsuse skoor (*genomic instability score* - GIS) määratakse kolme biomarkeri abil - heterosügootsuse kadu (*loss of heterozygosity* - LOH), ulatuslikud kromosomaalsed ümberkorraldused (*large-scale state transitions* - LST), ja telomeeride ebastabiilsus (*telomeric allelic imbalance* - TAI).

**TK hinnakirja koodid**

- 66618 x 5:
- Mutatsioonid DNast 66618



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amplifikatsioonid/deletsioonid DNA tasemel 66618</li><li>▪ Muutused RNA tasemel 66618</li><li>▪ MSI 66618</li><li>▪ TMB 66618</li></ul> <p>Homoloogse rekombinatsiooni defitsiitsus (HRD) 3 x 66618</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kirjandus | <ol style="list-style-type: none"><li>1. TruSight™ Hereditary Cancer Panel Data Sheet. M-GL-02150 v1.0.pdf. 2023 Illumina, Inc.</li><li>2. Saito, Y., Horie, S., Kogure, Y. <i>et al.</i> Real-world clinical utility of comprehensive genomic profiling in advanced solid tumors. <i>Nat Med</i> (2026). <a href="https://doi.org/10.1038/s41591-025-04086-8">https://doi.org/10.1038/s41591-025-04086-8</a></li><li>3. Pestinger V, Smith M, Sillo T, Findlay JM, Laes JF, Martin G, Middleton G, Tanriere P, Beggs AD. Use of an Integrated Pan-Cancer Oncology Enrichment Next-Generation Sequencing Assay to Measure Tumour Mutational Burden and Detect Clinically Actionable Variants. <i>Mol Diagn Ther.</i> 2020 Jun;24(3):339-349. doi: 10.1007/s40291-020-00462-x. Erratum in: <i>Mol Diagn Ther.</i> 2020 Aug;24(4):505. doi: 10.1007/s40291-020-00479-2. PMID: 32306292; PMCID: PMC7264086</li><li>4. Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, Dequeker E, Henderson M, Lovrecic L, Ōunap K, Tabiner M, Treacy R, van Asperen CJ. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2022 Sep;30(9):1011-1016. doi: 10.1038/s41431-022-01091-0. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35361922; PMCID: PMC9436979.</li></ol> |
| Koostaja  | Eneli Armulik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |