Supplementary Table 1. Glossary

체세포 변이(somatic variant): 조직이나 세포의 일부에서 발생하는 유전적인 변화로 체세포 분열과정에서 일부 체세포에 돌연변이가 생겨 생식 세포에서 볼 수 없었던 새로운 형질을 보이는 것을 일컬음. 암세포를 시퀀싱 하였을 때, 환자의 생식세포 변이와 다른 변이가 발견될 경우 암세포 특유의 체세포 변이가 발견된 것으로 추론할 수 있음. 암 형성에 기여할 수 있으며 암의 성장 및 진행에 영향을 줄 수 있음

생식세포 변이(germline variant): 생식세포, 즉, 난자와 정자와 같은 생식에 참여하는 세포에서 발생한 유전 변이로, 이 변이들은 자손에게 전달될 수 있음. 암세포에 대한 염기서열 검사에서는 암세포 특유의 변이가 아닌 환자가 가진 원래의 변이를 의미하는 용어로 사용되기도 함

발암성(oncogenicity): 암을 유발할 수 있는 능력. 종양 억제 유전자를 비활성화하거나 암 유발 유전자를 활성화시키는 등의 방식으로 작용함

임상적 적용가능성(clinical actionability): 검사 결과가 환자의 진단, 예후, 치료적 측면에서 영향을 미치는 것

발암성 변이(oncogenic variant): 암의 발생 및 진행에 영향을 미칠 수 있는 유전자 변이

병인성(pathogenicity): 질환을 유발하는 능력

병인성 변이(pathogenic variant): 특정 유전 질환의 원인이 되는 유전자 변이

양성 변이(benign variant): 질환에 유해한 영향을 주지 않는 변이로 정상인에서도 관찰됨

염기서열검사(sequencing): 임상 검사실에서 수행되는 유전자 분석법으로 일반적으로 Sanger 시퀀싱과 차세대염기서열분석(Next-generation sequencing, NGS)을 일컬음

표적 유전자패널(targeted gene panel): 관심부위의 유전자들을 모아 구성한 패널

시퀀싱 리드(sequencing read): 단일 DNA 조각의 전체 또는 일부에서 유래한 DNA 염기서열을 의미

시퀀싱 깊이(sequencing depth) 또는 커버리지(coverage): 차세대염기서열분석 시 출력된 데이터에서 특정 염기에 대해 시퀀싱된 리드의 수로 100X, 1,000X 등으로 표현됨

변이대립유전자 빈도(variant allele frequency, VAF): 차세대염기서열분석에서 변이가 관찰된 유전자 자리(locus)에서의 전체 리드 깊이에 대한 변이를 갖는 리드 깊이의 비율. 비정상세포의 비율을 반영함

참고 염기서열(reference sequence): 염기서열분석 완료 후 공공 데이터베이스에 구축되어 있는 표준 염기서열로, 염기서열분석 결과를 매핑(mapping)하여 변이 확인 시 사용

단일염기서열변이(single nucleotide variant, SNV): 유전자 변이 중 하나의 염기서열이 참조 염기서열과 차이를 보이는 변이. 단일염기다형성(SNP, Single Nucleotide Polymorphism)과 점 돌연변이(point mutation)를 포함함

과오변이(missense variant): 유전자 변이 중 하나의 염기서열 변화로 인하여 아미노산이 다른 아미노산으로 치환되는 변이

삽입결손변이(insertion/deletion, indel variant): 유전자 변이 중 염기서열의 삽입 또는 결손으로 발생한 변이

틀이동변이(frameshift variant): 유전자 변이 중 3배수가 아닌 수로 염기서열이 삽입되거나 삭제되어 코돈의 정상 서열이 변형되면서 해독틀(open reading frame)에 변화가 발생하는 변이. 그 결과로 단백질이 생성되지 않거나 정상보다 길거나 짧은 비정상적인 크기의 단백질이 생성될 수 있음

무의미변이(nonsense variant): 유전자 변이 중 염기서열 변화로 인하여 조기종결 코돈이 생성되는 변이

스플라이싱변이(splicing variant): 유전자의 스플라이싱 과정에 영향을 주어 메신저 RNA (mRNA)의 구조 변형을 야기하는 변이

파이프라인(pipeline): 하나의 데이터 처리 단계 출력이 다음 단계 입력으로 이어지는 형태의 연결된 구조로 여러 프로그램을 입/출력을 연결하여 특정한 분석을 수행함

전산 예측 알고리즘(computational prediction) 또는 인실리코 변이예측알고리즘(*in-silico* prediction): 인실리코는 컴퓨터 모의실험 또는 가상 실험을 뜻하는 생명정보학 용어로, 유전체 분석에서는 변이의 기능이상을 예측하는 전산 예측 도구를 의미. 현재까지 과오변이, 스플라이싱변이 등에 대한 다양한 예측 도구 및 알고리즘이 개발되어 있으며 변이 해석에 대한 근거자료로 활용할 수 있음.

등급(Tier): 체세포 변이에 대한 2017 AMP/ASCO/CAP 가이드라인에 근거한 대표적인 변이 분류 시스템. 체세포 변이의 진단, 예후, 치료적 측면을 고려하여 Tier I, II, III, IV로 구분하여 임상적 중요도를 분류함

클론성 조혈증(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP): 혈액암이나 설명되지 않는 혈구감소증이 없는 사람의 혈액이나 골수에서 혈액암 관련 유전자의 체세포 변이가 2% 이상(남성에서 X 염색체의 유전자 변이인 경우 4% 이상)의 변이대립유전자 빈도로 관찰되는 클론성 조혈을 일컬음. 클론성 조혈증에서 관찰되는 변이가 혈액암 환자에서 관찰되는 경우 질환 관련성을 명확히 구분하기 어려울 수 있음

Supplementary Table 2. Examples of *in silico* variant effect predictors for missense and splicing variants

Variant type	Predictor	Website (accessed 2023 October 1)	Meta-predictor	Reference
Missense	AlphaMissense	https://github.com/deepmind/alphamissense	No	Cheng et al. 2023 [1]
	CADD	https://cadd.gs.washington.edu/snv	Yes	Rentzsch et al. 2019 [2]
	CHASMPlus	https://karchinlab.github.io/CHASMplus	No	Tokheim and Karchin 2019 [3]
	DANN	http://database.liulab.science/dbNSFP	No	Quang et al. 2015 [4]
	FATHMM	http://fathmm.biocompute.org.uk/index.html	No	Shihab et al. 2013 [5]
	FATHMM MKL	http://fathmm.biocompute.org.uk/fathmmMKL.htm	No	Shihab et al. 2015 [6]
	FATHMM XF Coding	http://fathmm.biocompute.org.uk/fathmm-xf/index.html	No	Rogers et al. 2018 [7]
	MetaLR	http://database.liulab.science/dbNSFP	Yes	Dong et al. 2015 [8]
	MetaSVM	http://database.liulab.science/dbNSFP	Yes	Dong et al. 2015 [8]
	Mutation Assessor	http://mutationassessor.org/r3/	No	Boris et al. 2011 [9]
	MutPred	http://mutpred.mutdb.org/index.html	No	Pejaver et al. 2020 [10]
	PhD-SNPg	https://snps.biofold.org/phd-snpg/index.html	No	Capriotti and Fariselli 2017 [11]
	Polyphen HDIV	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/	No	Adzhubei et al. 2010 [12]
	Polyphen HVAR	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/	No	Adzhubei et al. 2010 [12]
	REVEL	https://sites.google.com/site/revelgenomics	Yes	Ioannidis et al. 2016 [13]
	SIFT	https://sift.bii.a-star.edu.sg/	No	Vaser et al. 2016 [14]
Splicing	SpliceAI	https://spliceailookup.broadinstitute.org/	No	Jaganathan et al. 2019 [15]
	MaxEntScan	http://hollywood.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html	No	Shamsani et al. 2019 [16]
	Pangolin	https://github.com/tkzeng/Pangolin	No	Zeng et al. 2022 [17]

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297

Supplementary Table 3. Guidelines for the classification of somatic variants based on clinical actionability in hematologic malignancies

Guideline	Focus	Clinical actionability evidence	Scoring system
2017 AMP/ASCO/CAP guideline [18]	Actionability	- Clinical evidence-based criteria.	- Four tier system.
2018 ESCAT [19]	Actionability	- Clinical evidence-based criteria. - Evidence is graded based on data type, tumor type, magnitude of benefit (OS, PFS, RR), and presence of preclinical data.	- Six tier system. - Tier I (A/B/C), II (A/B), III (A/B), IV, V, and X. - Ready for routine use (Tier I), investigational (Tier II), hypothetical target (Tier III, IV), and combination development (Tier V).
2019 Belgian ComPerMed classification [20]	Oncogenicity, actionability	- Based on 2017 AMP/ASCO/CAP guidelines. - Oncogenic evidence considered in actionability classification.	- Four tier system. - Tier I, II, III, and IV. - Actionability score reported separately from oncogenic score.
2019 Spanish MDS/CMML guideline [21]	Oncogenicity, actionability	- Based on Sukhai et al (2016) [22]. - Oncogenic evidence considered in actionability classification.	- Five categories. - Reported as one classification based on both oncogenic and actionability evidence.

Abbreviations: AMP, Association for Molecular Pathology; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; ESCAT, Scale of Clinical Actionability of molecular Targets; MDS, myelodysplastic neoplasm; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; OS, overall survival; PFS, progression free survival; RR, relapse rate.

Supplementary Table 4. Classification of somatic variants based on clinical actionability according to the 2018 ESCAT guideline

ESCAT evidence tier	Required level of evidence
I: Alteration-drug match associated with improved outcome in clinical trials.	- I-A: Prospective, randomized clinical trials showing that the alteration-drug match in a specific tumor type results in a clinically meaningful improvement of a survival endpoint. - I-B: Prospective, non-randomized clinical trials showing that the alteration-drug match in a specific tumor type results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1. - I-C: Clinical trials across tumor types or basket clinical trials showing clinical a benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumor types.
II: Alteration-drug match associated with antitumor activity, but magnitude of benefit unknown.	- II-A: Retrospective studies showing that patients with the specific alteration in a specific tumor type experience a clinically meaningful benefit with a matched drug compared with alteration-negative patients. - II-B: Prospective clinical trial(s) showing that the alteration-drug match in a specific tumor type results in increased responsiveness when treated with a matched drug; however, no data currently available on survival endpoints.
III: Alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumor type(s) or with similar molecular alteration.	- III-A: Clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as Tiers I and II above) but in a different tumor type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types. - III-B: An alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied Tier I abnormality in the same gene or pathway but does not have associated supportive clinical data.
IV: Pre-clinical evidence of actionability.	- IV-A: Evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical *in vitro* or *in vivo* models. - IV-B: Actionability predicted *in silico*.
V: Alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit.	- Prospective studies showing that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to an improved outcome.
X: Lack of evidence for actionability.	- No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable.

Adapted from Mateo et al. [19].
Abbreviations: ESCAT, Scale of Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO, European Society for Medical Oncology; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale.

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297

Supplementary Table 5. Classification of somatic variants based on oncogenicity according to the 2019 Belgian ComPerMed guideline

Oncogenic evidence	Benign evidence	Scoring system
- Variants matching the (pre-established) Consensus Pathogenic Variant (CPV) list are classified as PV. - For loss-of-function (frameshift, stop, canonical splicing site) variants: 1. If found in a tumor suppressor gene, classify as PV/LPV. 2. If found in an oncogene, classify as VUS. - For non-loss-of-function variants (missense, inframe indel), assign scores as follows: 1. Presence in COSMIC: +2 points if reported ≥10 times in hematologic cancers, +1 point if reported >5 but <10 times. 2. Predicted as pathogenic by computational algorithms (SIFT, Mutation Taster): +0.5 points. 3. Reported as oncogenic in functional studies: +0.5 points. 4. Reported as pathogenic/likely pathogenic at least once in genomic databases (CIVIC, ClinVar, OncoKB, VarSome): +0.5 points.	- Variants with population-based Minor Allele Frequency (MAF) ≥1% in GnomAD, ESP, 1000 Genomes are classified as BV, while those with MAF 0.1–<1% are classified as LBV. - For non-loss-of-function variants (missense, inframe indel), the following scoring system is applied: 1. -1 point if reported as non-oncogenic in functional studies. 2. -1 point if reported as benign/likely benign at least once in genomic databases (CIVIC, ClinVar, OncoKB, VarSome).	- Each item is scored based on frequency and severity, and if the total score is ≥2, it is classified as LPV; if it is <2, it is classified as VUS.

Adapted from Foryen et al. [20].
Null variant: nonsense, frameshift, canonical splice sites, initiation codon, and single or multi-exon deletion.
Abbreviations: MAF, minor allele frequency; BV, benign variant; LBV, likely benign variant; VUS, variant uncertain significance; PV, pathogenic variant; LPV, likely pathogenic variant.

Supplementary Table 6. Classification of somatic variants based on clinical actionability according to the 2019 Belgian ComPerMed guideline

Category	Evidence
Level 1	- Standard-of-care biomarker for diagnosis and/or prognosis. - Biomarker predictive of a response or resistance to a reimbursed drug in Belgium for this indication.
Level 2A	- Recommended standard-of-care biomarker for diagnosis and/or prognosis. - Biomarker predictive of response or resistance to an EMA-approved drug for this indication.
Level 2B	- Biomarker predictive of response or resistance to a reimbursed drug in Belgium for another indication (clinical trial available in Belgium or EU).
Level 3	- Compelling clinical evidence supporting the biomarker for diagnosis and/or prognosis. - Biomarker predictive of response or resistance to a non-EMA-approved drug in this indication or a reimbursed drug in Belgium for another indication or an EMA-approved drug for another indication. - Compassionate use of drug.

Adapted from Foryen et al. [20].
Abbreviations: EMA, European Medicines Agency; EU, European Union.

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297

Supplementary Table 7. Classification of somatic variants based on clinical actionability according to the 2019 Spanish MDS/CMML guideline

Category	Gene actionability	Variant clinical significance	Variant recurrence in databases	Tissue and/or tumor histology	Predictive algorithms and functional studies
Pathogenic (Tier I)	Actionable	Diagnostic, prognostic, and/or treatment significance in the disease of interest (Biomarker)	Described and confirmed	Disease or tissue of interest	-
Likely pathogenic (Tier II)	Actionable	Clinical significance in other hematological neoplasms or solid tumors	Described as pathogenic	Other hematological neoplasms or solid tumors	-
Variant of uncertain significance (VUS) (Tier III)	Actionable/not actionable	Of uncertain significance	Unknown pathogenicity	NA	Likely pathogenic
Likely benign (Tier IV)	Actionable/not actionable	Clinically irrelevant	Described as benign	Other hematological neoplasms or solid tumors	Likely benign
Benign (Tier V)	Actionable/not actionable	Clinically irrelevant	Described and confirmed as benign	Disease or tissue of interest	Likely benign

Adapted from Palomo et al. [21].
Abbreviations: MDS, myelodysplastic neoplasm; CMML, chronic myelomonocytic leukemia.

Supplementary Table 8. Example of a somatic variant testing report in a patient with myelodysplastic neoplasm (MDS)

혈액암 유전자 검사 결과보고서

기본 정보

환자명	○○○	검체 종류	BM aspirate
등록번호	00000000	검체채취일시	2024.01.01. 10:00 AM
성별/나이	여/74	검체접수일시	2024.01.01. 10:30 AM
생년월일	1950.01.01.	검체번호	24000000
임상소견/진단명	골수이형성증후군	진료과/의뢰의사	혈액종양내과/○○○

검출 변이

Tier	Gene	RefSeq ID	Nucleotide change	Amino acid change	VAF (%)	Coverage (x)
I	ASXL1	NM_015338.6	c.1934dup	p.Gly646Trpfs*12	45.0	1501
I	EZH2	NM_004456.5	c.1432G>T	p.Glu478*	22.1	1234
I	U2AF1	NM_001025203.1	c.470A>C	p.Gln157Pro	38.3	1800

Abbreviation: VAF, variant allele frequency.

결과 해석 및 임상적 의의

본 환자에서 *ASXL1* 유전자의 c.1934dup, p.Gly646Trpfs*12 변이가 검출되었습니다. *ASXL1* 유전자는 유전자 발현과 크로마틴 리모델링을 조절하는 종양 억제 유전자입니다(PMID: 23736028). *ASXL1*의 exon 12 부위는 잘 알려진 핫스팟에 해당하며, 환자에게서 검출된 c.1934dup 변이는 가장 흔하게 검출되는 변이로 단백질의 조기종결을 유발하는 발암성 변이입니다(PMID: 37062051, 36183966). 골수이형성증후군에서 *ASXL1*의 변이는 불량한 예후와 관련된 Tier I 변이입니다(NCCN guideline V1.2024 MDS; PMID: 38319256).

본 환자에서 *EZH2* 유전자의 c.1432G>T, p.Glu478* 변이가 검출되었습니다. *EZH2* 유전자는 히스톤 단백질의 메틸화를 조절하여 유전자 침묵을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 종양유전자뿐만 아니라 종양억제유전자로도 작용할 수 있습니다(PMID: 32650416). 환자에게서 검출된 c.1432G>T 변이는 조기종결을 유발하는 변이로, EZH2 단백질의 기능을 상실시키는 기능 상실 변이이며, *EZH2*의 기능 상실 변이는 골수이형성증후군에서 불량한 예후와 관련된 Tier I 변이입니다(NCCN guideline V1.2024 MDS; PMID: 38319256).

본 환자에서 *U2AF1* 유전자의 c.470A>C, p.Gln157Pro 변이가 검출되었습니다. *U2AF1* 유전자는 pre-mRNA에서 mRNA로 스플라이싱되는 과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다(PMID: 36139566). 해당 변이는 활성화 변이이며, *U2AF1* 유전자에서 잘 알려진 hotspot에 위치한 변이로, 골수이형성증후군에서 불량한 예후와 관련된 Tier I 변이입니다(NCCN guideline V1.2024 MDS; PMID: 38319256).

*본 검사에서 보고하는 변이는 체세포 변이로 우선 판단하며, 생식세포 변이는 배제되지 않았습니다. 이 점에 유의하여 해석에 참고하시기 바랍니다.

검사 정보

Mean coverage	1,500X	Minimum Coverage ≥250X	99.9%
Target panel	골수성혈액암 패널	Target regions	30 genes
Target enrichment method	Hybridization capture	Sequencing platform	Illumina NextSeq
Bioinformatics pipeline	BI v.1.0.0	Reference genome	hg19

검사 유전자(전체 부위)

ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, MPL, NPM1, NRAS, PHF6, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, STAT3, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2

(Continued to the next page)

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297

Supplementary Table 8. Continued

검사 한계

본 검사에서 유전자의 깊은 인트론 부위나 복제수변이와 같은 구조적 이상은 보고의 범위에 포함되지 않습니다. 검체의 질이 나쁘거나, 종양 비율이 낮은 경우, 또는 해당 영역의 염기서열 특징(repeat sequence, GC contents)에 따라 일부 검사 부위에서 변이 검출의 정확도가 충분하지 않을 수 있습니다.

변이 해석 및 분류

본 검사에서 보고하는 변이의 분류는 체세포 변이의 해석 및 보고에 대한 2017 AMP/ASCO/CAP 가이드라인과 2022 ClinGen/CGC/VICC 가이드라인에 근거하여 검사 보고시점의 임상진료지침, 데이터베이스 및 문헌을 기반으로 보고하고 있으며 추후 신약의 허가나 대규모 연구의 발표에 따라 변이 분류의 변동이 있을 수 있으니 참고 바랍니다.

결과보고일시: 2024.01.21 1:00 PM
검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.
검사실 주소/전화번호

Supplementary Table 9. Example of a somatic variant testing report in a patient with acute myeloid leukemia (AML)

혈액암 유전자 검사 결과보고서

기본 정보

환자명	○○○	검체 종류	BM aspirate
등록번호	00000000	검체채취일시	2024.01.01. 10:00 AM
성별/나이	여/74	검체접수일시	2024.01.01. 10:30 AM
생년월일	1950.01.01.	검체번호	24000000
임상소견/진단명	급성골수성백혈병(모세포 90%)	진료과/의뢰의사	혈액종양내과/○○○

검출 변이

Tier	Gene	RefSeq ID	Nucleotide change	Amino acid change	VAF (%)	Coverage (x)
I	ASXL1	NM_015338.6	c.1934dup	p.Gly646Trpfs*12	45	1500
I	FLT3	NM_004119.2	c.1790_1807dup	p.Tyr597_Lys602dup	44	1432
III	TP53	NM_000546.6:	c.845G>T	p.Arg282Leu	50	2345

Abbreviation: VAF, variant allele frequency.

결과 해석 및 임상적 의의

본 환자에서 *ASXL1* 유전자의 c.1934dup, p.Gly646Trpfs*12 변이가 검출되었습니다. *ASXL1* 유전자는 유전자 발현과 크로마틴 리모델링을 조절하는 종양 억제 유전자입니다(PMID: 23736028). *ASXL1*의 exon 12 부위는 잘 알려진 핫스팟에 해당하며, 환자에게서 검출된 c.1934dup 변이는 가장 흔하게 검출되는 변이로 단백질의 조기종결을 유발하는 발암성 변이입니다(PMID: 37062051, 36183966). 급성골수성백혈병에서 *ASXL1*의 변이는 불량한 예후(adverse risk) 및 진단(AML, myelodysplasia–related)과 관련된 Tier I 변이입니다(2022 WHO guideline; 2022 ELN recommendation).

본 환자에서 *FLT3* 유전자의 c.1790_1870dup, p.Tyr597_Lys602dup 변이가 검출되었으며, 이는 exon 14번에 위치한 internal tandem duplication (ITD) 변이에 해당합니다. *FLT3*–ITD 변이는 FLT3의 정상적인 인산화의 자동억제조절기능을 상실시켜 세포의 자율적인 증식이 초래되며 백혈병을 유발하는 것으로 알려져 있습니다. *FLT3*–ITD 변이는 급성골수성백혈병 환자에서 표적 치료와 예후(intermediate risk)와 관련된 Tier I 변이입니다(2022 ELN recommendation). 또한, kinase inhibitor (Midostaurin)를 이용한 표적 치료의 대상이며(PMID: 34774343), 현재 새로운 FLT3 inhibitor 임상 시험이 진행중입니다(ClinicalTrials.gov ID: NCT03836209).

본 환자에서 *TP53* 유전자의 c.845G>T, p.Arg282Leu 변이가 검출되었습니다. 본 변이는 인구집단 데이터베이스인 gnomAD에 보고되지 않은 변이로 현재까지 기능적 연구는 보고된 바 없으나, 동일 코돈의 다른 아미노산 변이인 R282W는 cancerhotspots.org에 201회 보고된 잘 알려진 발암성 변이로 분류된 바 있습니다. 인실리코 변이예측 알고리즘을 적용하였을 때 모두 유해한 예측결과를 보였으나, 현재로서는 병인성이 불명확한 변이(VUS)에 해당하며, Tier III 변이로 분류됩니다.

*본 검사에서 보고하는 변이는 체세포 변이로 우선 판단하며, 생식세포 변이는 배제되지 않았습니다. 이 점에 유의하여 해석에 참고하시기 바랍니다.

검사 정보

Mean coverage	1,500X	Minimum Coverage ≥250X	99.9%
Target panel	골수성혈액암 패널	Target regions	30 genes
Target enrichment method	Hybridization capture	Sequencing platform	Illumina NextSeq
Bioinformatics pipeline	BI v.1.0.0	Reference genome	hg19

검사 유전자(전체 부위)

ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, MPL, NPM1, NRAS, PHF6, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, STAT3, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2

(Continued to the next page)

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297

Supplementary Table 9. Continued

검사 한계

본 검사에서 유전자의 깊은 인트론 부위나 복제수변이와 같은 구조적 이상은 보고의 범위에 포함되지 않습니다. 검체의 질이 나쁘거나, 종양 비율이 낮은 경우, 또는 해당 영역의 염기서열 특징(repeat sequence, GC contents)에 따라 일부 검사 부위에서 변이 검출의 정확도가 충분하지 않을 수 있습니다.

변이 해석 및 분류

본 검사에서 보고하는 변이의 분류는 체세포 변이의 해석 및 보고에 대한 2017 AMP/ASCO/CAP 가이드라인과 2022 ClinGen/CGC/VICC 가이드라인에 근거하여 검사 보고시점의 임상진료지침, 데이터베이스 및 문헌을 기반으로 보고하고 있으며 추후 신약의 허가나 대규모 연구의 발표에 따라 변이 분류의 변동이 있을 수 있으니 참고 바랍니다.

결과보고일시: 2024.01.21 1:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

SUPPLEMENTARY REFERENCES

1. Cheng J, Novati G, Pan J, Bycroft C, Žemgulytė A, Applebaum T, et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense. Science 2023;381:eadg7492.
2. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. Nucleic Acids Res 2019;47:D886-94.
3. Tokheim C and Karchin R. CHASMplus reveals the scope of somatic missense mutations driving human cancers. Cell Syst 2019;9:9-23.e8.
4. Quang D, Chen Y, Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. Bioinformatics 2015;31:761-3.
5. Shihab HA, Gough J, Cooper DN, Stenson PD, Barker GL, Edwards KJ, et al. Predicting the functional, molecular, and phenotypic consequences of amino acid substitutions using hidden Markov models. Hum Mutat 2013;34:57-65.
6. Shihab HA, Rogers MF, Gough J, Mort M, Cooper DN, Day IN, et al. An integrative approach to predicting the functional effects of non-coding and coding sequence variation. Bioinformatics 2015;31:1536-43.
7. Rogers MF, Shihab HA, Mort M, Cooper DN, Gaunt TR, Campbell C. FATHMM-XF: accurate prediction of pathogenic point mutations via extended features. Bioinformatics 2018;34:511-3.
8. Dong C, Wei P, Jian X, Gibbs R, Boerwinkle E, Wang K, et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. Hum Mol Genet 2015;24:2125-37.
9. Reva B, Antipin Y, Sander C. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. Nucleic Acids Res 2011;39:e118.
10. Pejaver V, Urresti J, Lugo-Martinez J, Pagel KA, Lin GN, Nam HJ, et al. Inferring the molecular and phenotypic impact of amino acid variants with MutPred2. Nat Commun 2020;11:5918.
11. Capriotti E and Fariselli P. PhD-SNPg: a webserver and lightweight tool for scoring single nucleotide variants. Nucleic Acids Res 2017;45:W247-52.
12. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat Methods 2010;7:248-9.
13. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, Middha S, McDonnell SK, Baheti S, et al. REVEL: an eEnsemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. Am J Hum Genet 2016;99:877-85.
14. Vaser R, Adusumalli S, Leng SN, Sikic M, Ng PC. SIFT missense predictions for genomes. Nat Protoc 2016;11:1-9.
15. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, Darbandi SF, Knowles D, Li YI, et al. Predicting splicing from primary sequence with deep learning. Cell 2019;176:535-48.e24.
16. Shamsani J, Kazakoff SH, Armean IM, McLaren W, Parsons MT, Thompson BA, et al. A plugin for the Ensembl Variant Effect Predictor that uses MaxEntScan to predict variant spliceogenicity. Bioinformatics 2019;35:2315-7.
17. Zeng T and Li YI. Predicting RNA splicing from DNA sequence using Pangolin. Genome Biol 2022;23:103.
18. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:4-23.
19. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). Ann Oncol 2018;29:1895-902.
20. Froyen G, Le Mercier M, Lierman E, Vandepoele K, Nollet F, Boone E, et al. Standardization of somatic variant classifications in solid and haematological tumours by a two-level approach of biological and clinical classes: an initiative of the Belgian ComPerMed expert panel. Cancers (Basel) 2019;11:2030.
21. Palomo L, Ibáñez M, Abáigar M, Vázquez I, Álvarez S, Cabezón M, et al. Spanish guidelines for the use of targeted deep sequencing in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2020;188:605-22.
22. Sukhai MA, Craddock KJ, Thomas M, Hansen AR, Zhang T, Siu L, et al. A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer. Genet Med 2016;18:128-36.

https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.4.297