

TruSight™ Oncology 500 & TruSight Oncology 500 High-Throughput

FFPE 샘플로
유연하고 확장 가능한
포괄적인 유전체 프로파일링 수행

- 하나의 assay로 DNA 및 RNA 전반에 걸쳐 500개 이상의 유전자 내 다양한 유형의 변이와 주요 바이오마커를 동시에 연구.
- 라이브러리 준비, 시퀀싱 그리고 DRAGEN™ Bio-IT Platform을 통한 데이터 분석 단계를 모두 통합하는 수동 또는 자동화된 워크플로우를 사용하여 샘플 준비에서 결과까지 4~5일 안에 완료.
- 민감한 성능 사양을 충족하는 정확한 데이터와 신뢰할 수 있는 결과 획득.
- 기관 내 검체를 보관하고 지역 기관 및 사회와 관련성이 있는 데이터 수집.

illumina®

소개

몇몇 대규모 코호트 연구를 통해 포괄적인 유전체 프로파일링 (comprehensive genomic profiling, CGP)이 최대 90%의 샘플에서 관련성이 있는 유전학적 변화를 식별할 수 있는 가능성을 지닌 것으로 나타났습니다.¹⁻⁶ 다양한 바이오마커(biomarker)의 연구에 포괄적인 단일 assay를 사용하면 더 적은 양의 샘플을 사용할 수 있고 반복적인 검사를 여러 번 수행하는 것보다 더 신속하게 결과를 얻을 수 있습니다. Illumina는 조직이 제한적으로 공급되고 시간이 불충분한 환경에서 작업하는 연구자들을 지원하기 위해 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput을 제공하고 있습니다(표 1). 두 제품은 입증된 기술, 관련성 있는 바이오마커 콘텐츠, 여러 제약 분야 파트너십을 기반으로 개발된 assay로, 향후 종양 프로파일링 연구의 기반을 마련하였습니다.

단일 워크플로우로 다양한 유형의 종양 및 바이오마커 연구

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 차세대 시퀀싱(next-generation sequencing, NGS)

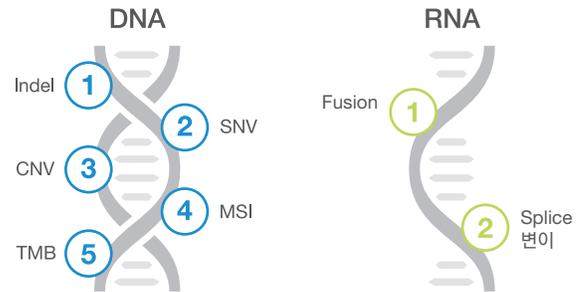


그림 1: TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput으로 검출 가능한 변이

연구용 assay이며, 하나의 통합된 워크플로우(그림 2)로 DNA와 RNA를 동시에 분석(그림 1)합니다. 패널 콘텐츠는 암 관련 DNA 및 RNA 유전자 523개(표 2, 표 3, 표 4)에 대한 다양한 유형의 변이와 주요 바이오마커(그림 3)를 포함합니다. 따라서 반복적인 검사가 필요 없어 FFPE(formalin fixed paraffin embedded, 포르말린 고정 파라핀 내장) 조직 블록과 같은 소중한 샘플과 시간을 절약할 수 있습니다.

표 1: TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput의 사양

파라미터	TruSight Oncology 500	TruSight Oncology 500 High-Throughput
시스템	NextSeq 550 시스템 또는 NextSeq 550Dx 시스템(Research Mode)	NovaSeq 6000 시스템
샘플 처리량	런(run)당 샘플 8개	런당 샘플 16~192개
패널 크기	1.94 Mb DNA, 358 kb RNA	1.94 Mb DNA, 358 kb RNA
DNA 사용량	40 ng	40 ng
RNA 사용량	40 ng	40~80 ng
FFPE 사용량	FFPE 조직 샘플 사용시 최소 2 mm ³ 권장	FFPE 조직 샘플 사용시 최소 2 mm ³ 권장
총 Assay 시간	핵산 준비에서 변이 보고까지 4~5일 소요	핵산 준비에서 변이 보고까지 4~5일 소요
시퀀싱 런 타임	24시간	19시간(SP & S1), 25시간(S2) 또는 36시간(S4)
시퀀싱 런	2 x 101 사이클	2 x 101 사이클
검출 한계(LOD)*	작은 변이: 5% VAF Fusion: copy 5개/ng RNA CNV: 2.2배 변화	작은 변이: 5% VAF Fusion: copy 5개/ng RNA(80 ng 사용) CNV: 2.2배 변화
분석 민감도(Sensitivity)*	> 96%(5% VAF에서 모든 변이 유형에 대해)	> 96%(5% VAF에서 모든 변이 유형에 대해)
분석 특이도(Specificity)*	99.9998%	99.9998%

* Illumina 내부 데이터에 근거한 수치. 연구 전용이며, 본 사양은 임상/진단 용도로 승인되지 않음.



그림 2: TruSight Oncology 500 워크플로우 — TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 핵산 준비부터 변이 검출에 이르는 기존 워크플로우를 4일 안에 완료 가능.

- a. TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput 키트는 자동화 시스템에서도 호환 가능.
- b. DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 온프레미스 DRAGEN server와 함께 사용 가능. Illumina Connected Analytics(ICA)를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.
- c. Local Run Manager는 TruSight Oncology 500과 함께 사용할 때만 NextSeq 550 시스템에서 실행 가능.

NTRK1, NTRK2, NTRK3(전체 고형암) | MSI(전체 고형암) | TMB(전체 고형암)

폐암	흑색종	대장암	난소암	유방암	위암	방광암	육종
AKT1 ALK BRAF DDR2 EGFR ERBB2 FGFR1 FGFR3 KRAS MAP2K1 MET NRAS PIK3CA PTEN RET TP53	BRAF CTNNB1 GNA11 GNAQ KIT MAP2K1 NF1 NRAS PDGFRA PIK3CA PTEN TP53	AKT1 BRAF HRAS KRAS MET MLH1 MSH2 MSH6 NRAS PIK3CA PMS2 PTEN SMAD4 TP53	BRAF BRCA1 BRCA2 KRAS PDGFRA FOXL2 TP53	AKT1 AR BRCA1 BRCA2 ERBB2 FGFR1 FGFR2 PIK3CA PTEN	BRAF KIT KRAS MET MLH1 PDGFRA TP53	MSH6 PMS2 TSC1	ALK APC BRAF CDK4 CTNNB1 ETV6 EWSR1 FOXO1 GLI1 KIT MDM2 MYOD1 NAB2 NF1 PAX3 PAX7 PDGFRA PDGFRB SDHB SDHC SMARCB1 TFE3 WT1

그림 3: 여러 유형의 암에 대한 유전체 종양 프로파일링 바이오마커 — TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 여러 유형의 암 연구에서 주요 바이오마커와 더불어 MSI, NTRK1-3, TMB와 같은 전체 고형암(pan-cancer) 바이오마커를 포함함.

표 2: TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput에 포함된 DNA 콘텐츠

ABL1	BCR	CHEK1	EPHA7	FGF23	GSK3B	IDH2	MAP3K1	NF2	PIK3CA	RAD51D	SMAD4	TGFBR2
ABL2	BIRC3	CHEK2	EPHB1	FGF3	H3F3A	IFNGR1	MAP3K13	NFE2L2	PIK3CB	RAD52	SMARCA4	TMEM127
ACVR1	BLM	CIC	ERBB2	FGF4	H3F3B	INHBA	MAP3K14	NFKBIA	PIK3CD	RAD54L	SMARCB1	TMPRSS2
ACVR1B	BMPR1A	CREBBP	ERBB3	FGF5	H3F3C	INPP4A	MAP3K4	NKX2-1	PIK3CG	RAF1	SMARCD1	TNFAIP3
AKT1	BRAF	CRKL	ERBB4	FGF6	HGF	INPP4B	MAPK1	NKX3-1	PIK3R1	RANBP2	SMC1A	TNFRSF14
AKT2	BRCA1	CRLF2	ERCC1	FGF7	HIST1H1C	INSR	MAPK3	NOTCH1	PIK3R2	RARA	SMC3	TOP1
AKT3	BRCA2	CSF1R	ERCC2	FGFR1	HIST1H2BD	IRF2	MAX	NOTCH2	PIK3R3	RASA1	SMO	TOP2A
ALK	BRD4	CSF3R	ERCC3	FGFR2	HIST1H3A	IRF4	MCL1	NOTCH3	PIM1	RB1	SNCAIP	TP53
ALOX12B	BRIP1	CSNK1A1	ERCC4	FGFR3	HIST1H3B	IRS1	MDC1	NOTCH4	PLCG2	RBM10	SOCS1	TP63
ANKRD11	BTG1		ERCC5	FGFR4	HIST1H3C	IRS2	MDM2	NPM1	PLK2	RECQL4	SOX10	TRAF2
ANKRD26	BTK	CTLA4	ERG	FH	HIST1H3D	JAK1	MDM4	NRAS	PMAIP1	REL	SOX17	TRAF7
APC	C11orf30	CTNNA1	ERRF1	FLCN	HIST1H3E	JAK2	MED12	NRG1	PMS1	RET	SOX2	TSC1
AR	CALR	CTNNB1	ESR1	FLI1	HIST1H3F	JAK3	MEF2B	NSD1	PMS2	RFWD2	SOX9	TSC2
ARAF	CARD11	CUL3	ETS1	FLT1	HIST1H3G	JUN	MEN1	NTRK1	PNRC1	RHEB	SPEN	TSHR
ARFRP1	CASP8	CUX1	ETV1	FLT3	HIST1H3H	KAT6A	MET	NTRK2	POLD1	RHOA	SPOP	U2AF1
ARID1A	CBFB	CXCR4	ETV4	FLT4	HIST1H3I	KDM5A	MGA	NTRK3	POLE	RICTOR	SPTA1	VEGFA
ARID1B	CBL	CYLD	ETV5	FOXA1	HIST1H3J	KDM5C	MITF	NUP93	PPARG	RIT1	SRC	VHL
ARID2	CCND1	DAXX	ETV6	FOXL2	HIST2H3A	KDM6A	MLH1	NUTM1	PPM1D	RNF43	SRSF2	VTCN1
ARID5B	CCND2	DCUN1D1	EWSR1	FOXO1	HIST2H3C	KDR	MLL	PAK1	PPP2R1A	ROS1	STAG1	WISP3
ASXL1	CCND3	DDR2	EZH2	FOXP1	HIST2H3D	KEAP1	MLL2	PAK3	PPP2R2A	RPS6KA4	STAG2	WT1
ASXL2	CCNE1	DDX41	FAM123B	FRS2	HIST3H3	KEL	MPL	PAK7	PPP6C	RPS6KB1	STAT3	XIAP
ATM	CD274	DHX15	FAM175A	FUBP1	HLA-A	KIF5B	MRE11A	PALB2	PRDM1	RPS6KB2	STAT4	XPO1
ATR	CD276	DICER1	FAM46C	FYN	HLA-B	KIT	MSH2	PARK2	PREX2	RPTOR	STAT5A	XRCC2
ATRX	CD74	DIS3	FANCA	GABRA6	HLA-C	KLF4	MSH3	PARP1	PRKAR1A	RUNX1	STAT5B	YAP1
AURKA	CD79A	DNAJB1	FANCC	GATA1	HNF1A	KLHL6	MSH6	PAX3	PRKCI	RUNX1T1	STK11	YES1
AURKB	CD79B	DNMT1	FANCD2	GATA2	HNRNPK	KMT2B	MST1	PAX5	PRKDC	RYBP	STK40	ZBTB2
AXIN1	CDC73	DNMT3A	FANCE	GATA3	HOXB13	KMT2C	MST1R	PAX7	PRSS8	SDHA	SUFU	ZBTB7A
AXIN2	CDH1	DNMT3B	FANCF	GATA4	IGF1	KMT2D	MTOR	PAX8	PTCH1	SDHAF2	SUZ12	ZFHX3
AXL	CDK12	DOT1L	FANCG	GATA6	IGF1R	KRAS	MUTYH	PBRM1	PTEN	SDHB	SYK	ZNF217
B2M	CDK4	E2F3	FANCI	GEN1	IGF2	LAMP1	MYB	PDCD1	PTPN11	SDHC	TAF1	ZNF703
BAP1	CDK6	EED	FANCL	GID4	IKBKE	LATS1	MYC	PDCD1LG2	PTPRD	SDHD	TBX3	ZRSR2
BARD1	CDK8	EGFL7	FAS	GLI1	IKZF1	LATS2	MYCL1	PDGFRA	PTPRS	SETBP1	TCEB1	
BBC3	CDKN1A	EGFR	FAT1	GNA11	IL10	LMO1	MYCN	PDGFRB	PTPRT	SETD2	TCF3	
BCL10	CDKN1B	EIF1AX	FBXW7	GNA13	IL7R	LRP1B	MYD88	PDK1	QKI	SF3B1	TCF7L2	
BCL2	CDKN2A	EIF4A2	FGF1	GNAQ	INHBA	LYN	MYOD1	PDPK1	RAB35	SH2B3	TERC	
BCL2L1	CDKN2B	EIF4E	FGF8	GNAS	HRAS	LZTR1	NAB2	PGR	RAC1	SH2D1A	TERT	
BCL2L11	CDKN2C	EML4	FGF9	GPR124	HSD3B1	MAGI2	NBN	PHF6	RAD21	SHQ1	TET1	
BCL2L2	CEBPA	EP300	FGF10	GPS2	HSP90AA1	MALT1	NCOA3	PHOX2B	RAD50	SLIT2	TET2	
BCL6	CENPA	EPCAM	FGF14	GREM1	ICOSLG	MAP2K1	NCOR1	PIK3C2B	RAD51	SLX4	TFE3	
BCOR	CHD2	EPHA3	FGF19	GRIN2A	ID3	MAP2K2	NEGR1	PIK3C2G	RAD51B	SMAD2	TFRC	
BCORL1	CHD4	EPHA5	FGF2	GRM3	IDH1	MAP2K4	NF1	PIK3C3	RAD51C	SMAD3	TGFBR1	

화색 음영 처리된 콘텐츠는 CNV 검출 분석 대상을 의미함.

문서 번호: M-KR-00049 KOR

표 3: TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput 패널에 포함된 RNA 콘텐츠

ABL1	EGFR	FGFR2	MLL	PAX3
AKT3	EML4	FGFR3	MLLT3	PAX7
ALK	ERBB2	FGFR4	MSH2	PDGFRA
AR	ERG	FLI1	MYC	PDGFRB
AXL	ESR1	FLT1	NOTCH1	PIK3CA
BCL2	ETS1	FLT3	NOTCH2	PPARG
BRAF	ETV1	JAK2	NOTCH3	RAF1
BRCA1	ETV4	KDR	NRG1	RET
BRCA2	ETV5	KIF5B	NTRK1	ROS1
CDK4	EWSR1	KIT	NTRK2	RPS6KB1
CSF1R	FGFR1	MET	NTRK3	TMPRSS2

상기 유전자는 알려진 fusion 및 새로운 fusion 평가 대상이며, 회색 음영 처리된 콘텐츠는 splice 변이 분석 대상을 의미함.

포괄적인 콘텐츠 설계

Illumina는 TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput 콘텐츠의 설계를 위해 종양학 분야의 우수한 기관들과 협력 관계를 맺었습니다. 이렇게 개발된 패널은 단일 염기서열 변이(single nucleotide variant, SNV), 삽입/결실(insertion/deletion, Indel), 유전자 복제수 변이(copy number variation, CNV)와 관련된 유전자 523개와 더불어 알려져 있거나 새로운 유형의 gene fusion(유전자 융합) 및 splice(스플라이스) 변이와 관련된 유전자 55개를 포함(표 2, 표 3)해 다양한 유형의 암에서 흔히 변이를 보이는 바이오마커 연구를 위한 포괄적인 커버리지(coverage)를 제공합니다(그림 3). 해당 콘텐츠는 여러 유형의 종양 연구(그림 4)와 관련된 유전자를 아우르는 폭넓은 커버리지를 제공합니다. 또한 TruSight Oncology 500 패널은 치료 반응과의 상관관계가 이미 잘 알려진 바이오마커인 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI) 바이오마커와⁷⁻⁹ 종양 변이 부담(tumor mutational burden, TMB) 바이오마커에 대한 연구를 지원합니다(표 4).¹⁰

표 4: 동일 샘플 내 DNA 및 RNA를 사용하여 다수의 폐암 바이오마커를 동시에 연구

바이오마커	DNA 콘텐츠	RNA 콘텐츠
MSI	✓	
TMB	✓	
바이오마커 유전자	작은 변이	Fusion
AKT1	✓	
ALK	✓	✓
BRAF	✓	✓
DDR2	✓	
EGFR	✓	✓
ERBB2	✓	✓
FGFR1	✓	✓
FGFR3	✓	✓
KRAS	✓	
MAP2K1	✓	
MET	✓	✓
NRAS	✓	
NTRK1	✓	✓
NTRK2	✓	✓
NTRK3	✓	✓
PIK3Ca	✓	✓
PTEN	✓	
RET	✓	✓
TP53	✓	

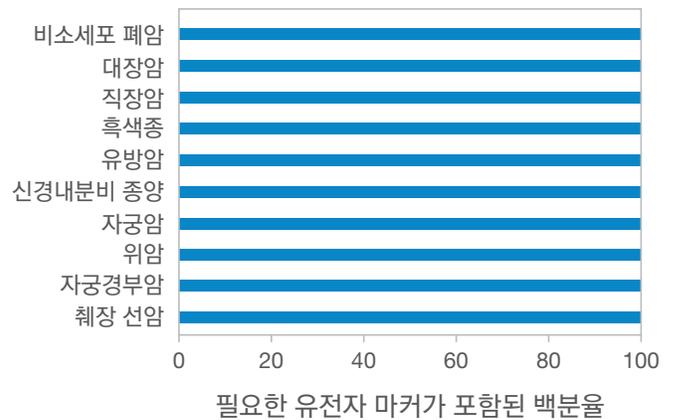


그림 4: 암 유형별 TruSight Oncology 500 콘텐츠 비교 — 전체 콘텐츠 비교가 아닌 일부 콘텐츠 비교의 예시를 그래프로 표현.

통합형 워크플로우

샘플 투입에서 최종 보고 단계까지 해결해 주는 포괄적이고 간소화된 워크플로우로 기간 내 CGP 연구의 구현이 더욱 쉬워졌습니다(그림 2). 자동화된 Library Prep Kit 및 Method, 변이 검출 도구, 해석 및 보고 소프트웨어를 활용하여 짧게는 4일 안에 완료되는 원활한 워크플로우를 실현합니다.

DNA 또는 RNA로 시작

TruSight Oncology 500 assay에는 동일한 샘플에서 추출한 DNA 또는 RNA를 사용할 수 있습니다. DNA를 사용하는 경우 샘플 준비는 유전체 DNA(genomic DNA, gDNA)의 절단(shearing)으로 시작됩니다. RNA를 사용하는 경우 먼저 샘플을 cDNA로 역전사(reverse transcription)해야 합니다. 시퀀싱에 사용되는 라이브러리(library)는 절단된 gDNA와 cDNA로부터 동시에 준비됩니다.

효율성을 위한 자동화

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 사용자가 라이브러리 준비 시 원하는 대로 처리량을 조정할 수 있도록 수동 및 자동 옵션을 제공합니다. Illumina는 다양한 처리량 요구 사항을 충족하는 여러 가지 TruSight Oncology 500 assay에 적용 가능한 완전히 자동화된 워크플로우를 생산하기 위해 업계 선두의 리퀴드 핸들링(liquid handling) 제조 업체인 Hamilton과 Beckman Coulter Life Sciences와 협력 관계를 맺었습니다. 이렇게 자동화된 워크플로우는 수동 프로토콜과 동일한 고품질의 결과를 제공할 뿐만 아니라 작업자의 수작업 시간을 약 50% 단축해 주므로 랩은 인건비를 절감하고 효율성도 향상할 수 있습니다.

분석 특이도를 위한 태그 추가

라이브러리 준비 과정 중 고유한 분자 식별자(unique molecular identifier, UMI)¹¹가 gDNA 또는 cDNA 절편에 추가됩니다. 추가된 UMI는 낮은 대립유전자 빈도(variant allele frequency, VAF)에서의 변이 검출을 가능하게 하는 동시에 오류를 억제함으로써 높은 분석 특이도를 확보해 줍니다.

중점적 분석을 위한 라이브러리 인리치먼트

DNA 및 RNA 기반 라이브러리에서 선택적 표적을 정제하기 위해 입증된 하이브리드 캡처(hybrid-capture) chemistry를 바탕으로 라이브러리를 준비합니다. 관심 영역은 바이오틴화된 프로브(biotinylated probe)에 하이브리드화(hybridization)된 후 스트렙타비딘이 코팅된 마그네틱 비드(streptavidin-coated magnetic bead)를 이용해 아래로 끌어당겨진 다음 라이브러리 풀(library pool)의 인리치먼트(enrichment)를 위해 용출됩니다.

하이브리드화 기반의 인리치먼트는 샘플에서 특정 유전자 변이를 분석하는 데 유용하며, 견고하고 직관적인 워크플로우를 통해 엑솜(exome)이나 대량의 유전자(예: 50개 이상의 유전자)를 확실하게 시퀀싱할 수 있습니다. 또한 다양한 종류의 샘플과 양을 사용할 때도 믿을 수 있는 결과를 제공합니다. 하이브리드 캡처 chemistry는 앰플리콘(amplicon) 시퀀싱보다 데이터에 포함된 artifact와 드롭아웃(dropout)이 비교적 적다는 점 등 여러 가지 장점이 있습니다. 또 하이브리드 캡처는 fusion partner에 대한 정보가 없이도 가능한(즉, fusion agnostic) chemistry이므로 이미 알려진 fusion과 새로운 fusion을 검출하고 그 특성을 규명할 수 있습니다. 게다가 위양성 발생 가능성이 있어 별도의 연구가 필요한 앰플리콘 기반의 접근법과는 달리, 하이브리드 캡처법은 민감도가 높고 이미 알려진 fusion partner와 새로운 fusion partner로부터 gene fusion의 특성을 정확히 연구할 수 있습니다.

8~192개의 샘플 시퀀싱

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 동일한 샘플과 라이브러리 준비 워크플로우를 사용합니다. 두 assay의 주된 차이점은 바로 규모입니다. TruSight Oncology 500은 NextSeq™ 550 또는 NextSeq 550Dx* 시스템에서 실행되며 한 번에 최대 8개의 샘플을 batch 작업할 수 있습니다. 한편 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 샘플 처리량을 늘릴 수 있는 확장성을 제공합니다. NovaSeq™ 6000 시스템에서 실행할 경우 16~192개의 샘플을 batch 작업할 수 있습니다. 192개의 고유한 TruSight Oncology 500 High-Throughput용 인덱스(index)가 제공되고 NovaSeq 플로우 셀(flow cell)이 가변적인 처리량을 수용하기 때문에 이러한 유연성을 지원할 수 있습니다(표 5). 각 샘플 인덱스는 품질 관리(quality control, QC) 기대치를 능가하는 시퀀싱 메트릭스(metrics)를 생성할 수 있도록 일관된 성능을 제공합니다.

표 5: 규모 조정이 가능한 솔루션

Assay	TruSight Oncology 500	TruSight Oncology 500 High-Throughput			
기기	NextSeq 550 또는 NextSeq 550Dx ^a 시스템	NovaSeq 6000 시스템			
플로우 셀	High-output	SP	S1	S2	S4
샘플 수	8개	16개	32개	72개	192개

a. NextSeq 550Dx 기기를 Research Mode로 사용 시

* NextSeq 550Dx 기기를 Research Mode로 사용 시

데이터 분석

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 로컬 서버에서 Local App을 사용하거나 DRAGEN Bio-IT Platform을 사용해 변이 검출을 수행합니다. 현재 DRAGEN 분석은 로컬 DRAGEN Server를 사용하여 기관 내에서 직접(on-premise, 온프레미스) 실행할 수 있습니다. Illumina Connected Analytics(ICA)를 통해 구동되는 클라우드(cloud) 기반 버전도 곧 출시될 예정입니다. 두 버전 모두 오류, artifact, 생식세포 변이(germline variant)를 제거하는 정교한 상용 알고리즘을 사용합니다. 이를 토대로 99.9998%의 분석 특이도라는 매우 정확한 변이 검출 성능을 확보해 줍니다. 높은 분석 특이도는 중앙 전용 워크플로우를 통한 TMB 연구 시 Mb당 돌연변이 수를 정확히 파악해야 할 때 특히 유용합니다. TruSight Oncology 500 Local App과 TruSight Oncology 500 DRAGEN 파이프라인으로 분석한 DNA 변이 데이터는 서로 일치성을 보입니다(그림 5C, 그림 6C). 다만, DRAGEN 파이프라인을 이용하면 Local App보다 2~4배 빠른 속도로 분석을 완료할 수 있어(표 6) 결과 도출 시간이 더욱 단축됩니다.

또한 해석 및 보고를 위해 Pierian사의 Clinical Genomics Workspace 클라우드로 변이 보고서 파일을 업로드할 수 있습니다. Pierian사의 Clinical Genomics Workspace는 포괄적이고 지속적으로 업데이트되며 전문적으로 선별된 Genomics Knowledgebase¹²를 활용해 원활한 해석 및 보고를 위한 변이 어노테이션(annotation, 주석) 및 필터링 작업을 수행합니다. Pierian사의 Clinical Genomics Workspace는 자동화된 맞춤형 가능한 최종 유전체 보고서의 생성을 위해 유전체의 수천 가지 변이로부터 생물학적 연관성이 있는 변이를 필터링한 후 우선순위를 선정합니다.

표 6: DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software^a로 더욱 빨라진 분석

조직 생검 샘플 개수	평균 분석 소요 시간 ^b	
	Local App ^c	DRAGEN 파이프라인 ^d
8개	5.5시간	2시간
16개	12시간	3시간
32개	18시간	5시간
72개	24시간	10시간

- a. 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.
- b. 상기 분석 시간은 실제 수행된 런 데이터를 기반으로 하며 런에 따라 상이할 수 있음.
- c. 로컬 서버 사양: Amazon EC2, c5.9xlarge Instance(36 vCPU, 72 GiB 메모리). 분석 시간은 서버 사양에 따라 상이할 수 있음.
- d. DRAGEN Server v3에서 실행한 DRAGEN 파이프라인.

신뢰할 수 있는 입증된 결과

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 서로 다른 처리량 옵션을 제공하고 각기 다른 시퀀싱 플랫폼에서 실행되도록 설계되었으나, 두 assay의 변이 검출 유전체 콘텐츠와 성능 기대치는 동일합니다. 두 assay 모두 MSI, TMB, CNV, 작은 변이, fusion 검출 시 높은 일치성을 보입니다.

정확한 TMB 및 MSI 연구

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 복수의 유전체 좌위(locus) 분석에 의존하는 MSI와 TMB 연구에 적합합니다. 통상적으로 MSI 상태 연구는 PCR(MSI-PCR)과 면역조직화학(immunohistochemistry) 검사를 통해 분석되어 왔습니다. 다른 연구 방식은 단순히 샘플을 MSI-stable 또는 MSI-high로 기술하는 정성적 결과를 제공하는 반면, TruSight Oncology 500 assay를 사용하는 NGS 기반의 연구는 MSI 상태에 대한 정확한 정량적 점수를 계산하기 위해 130개의 동중중합체(homopolymer) MSI 마커의 위치를 연구합니다(그림 5).¹³

작은 패널로는 낮은 돌연변이 레벨에서 정밀하고 재현 가능한 TMB 값을 얻기 힘들 수 있습니다. TruSight Oncology 500 패널은 전장 엑솜(whole-exome) 연구와 높은 일치성을 보이는 정확한 TMB 추정치를 제시하기 위해 포괄적인 유전체 콘텐츠와 정교한 인포매틱스(informatics) 알고리즘을 통합하였습니다(그림 6, 표 7).¹³ 라이브리리 준비 과정에 UMI를 추가하고 상용 Illumina 인포매틱스를 함께 적용함으로써 시퀀싱 오류율을 10~20배 낮춥니다.¹¹ 또한 탈아미노화(deamination) 또는 산화(oxidation)와 같은 FFPE artifact의 제거를 통해 저품질의 DNA 샘플로도 최저 5% VAF 수준의 분석 민감도를 구현할 수 있습니다.

표 7: 돌연변이 10개/Mb 기준 TMB 범주에 대한 전장 엑솜 시퀀싱(whole-exome sequencing, WES)과 TruSight Oncology 500 간의 높은 일치성

메트릭	값
양성 일치율*	94.7%
음성 일치율*	96.1%
전체 일치율*	95.4%

108개의 FFPE 조직 샘플에서 얻은 TMB 값에 근거함. 돌연변이 10개/Mb를 임계값으로 하여 TMB-high 또는 TMB-low 범주에 대한 일치율을 제시함.
* Illumina 내부 데이터에 근거한 수치. 연구 전용이며, 본 사양은 임상/진단용으로 승인되지 않음.

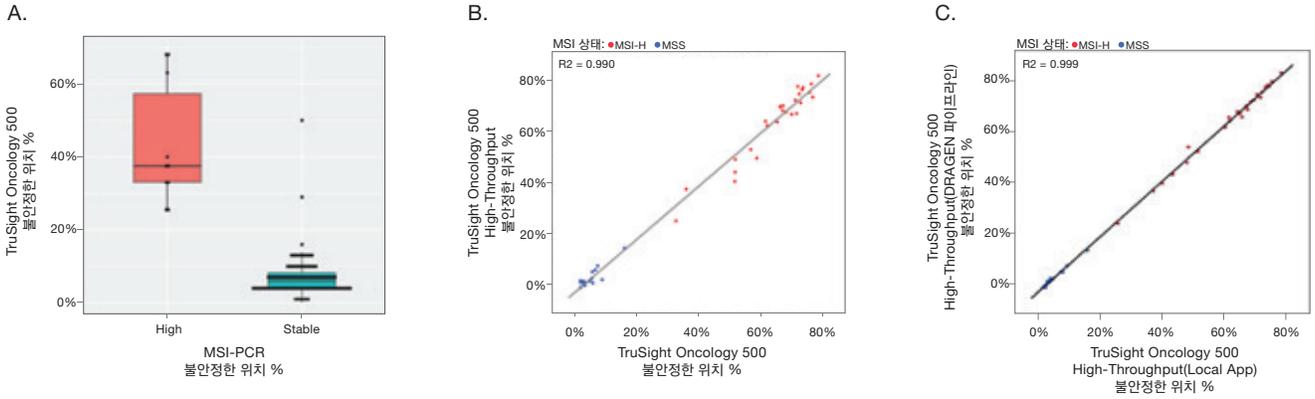


그림 5: 정확한 MSI 상태 연구 - (A) FFPE 조직 샘플 분석 시 MSI-PCR은 정성적 점수(x 축)를 생성하는 반면 TruSight Oncology 500은 정량적 점수(y 축)를 생성함. (B) MSI 연구에 대한 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 높은 일치성. (C) DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software와 TruSight Oncology 500 Local App을 사용해 분석한 TruSight Oncology 500 High-Throughput 데이터 간의 높은 일치성. 참고: 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.

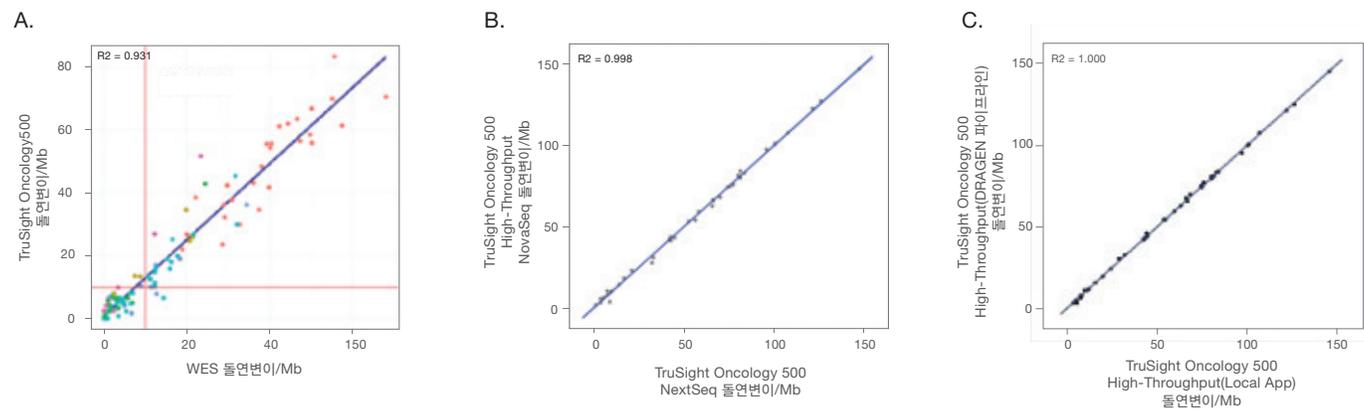


그림 6: 정확한 TMB 상태 연구 - (A) 108개의 FFPE 조직 샘플 분석 결과, WES와 TruSight Oncology 500의 TMB 측정치는 서로 높은 일치성을 보임. 빨간 선은 임계값(돌연변이 10개/Mb)을 의미함. (B) TMB 연구에 대한 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 높은 일치성. (C) DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software와 TruSight Oncology 500 Local App을 사용해 분석한 TruSight Oncology 500 High-Throughput 데이터 간의 높은 일치성. 참고: 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.

민감한 CNV 검출

일부 유전자와 종양 유형에서 관찰된 복제수 변화는 종양 형성(tumorigenesis)과 연관성이 있습니다.¹⁴ 두 가지 TruSight Oncology 500 assay 모두 59개의 CNV 연관 유전자에 대한 연구를 포함하며, 2.2배 변화를 검출 한계로 한 증폭(amplification) 검출이 가능합니다(그림 7, 표 8).

FFPE 샘플에서 고감도 변이 검출

표적 인리치먼트(target enrichment) chemistry의 한 가지 이점은 높은 결합 특이도를 보이면서도 작은 돌연변이를 포함하는 표적에 하이브리드화가 가능할 정도로 크게 설계된 프로브를 사용한다는 점입니다. 이 메커니즘은 FFPE 조직 샘플로부터 발생한 자연적인 대립유전자 변이(allelic variation)와 시퀀스 artifact의 존재에서 샘플 드롭아웃을 줄여 줍니다. 이 assay는 FFPE 샘플에서 낮게는 5% VAF 수준으로 변이를 재현성 있게 검출할 수 있습니다(그림 8, 표 9).

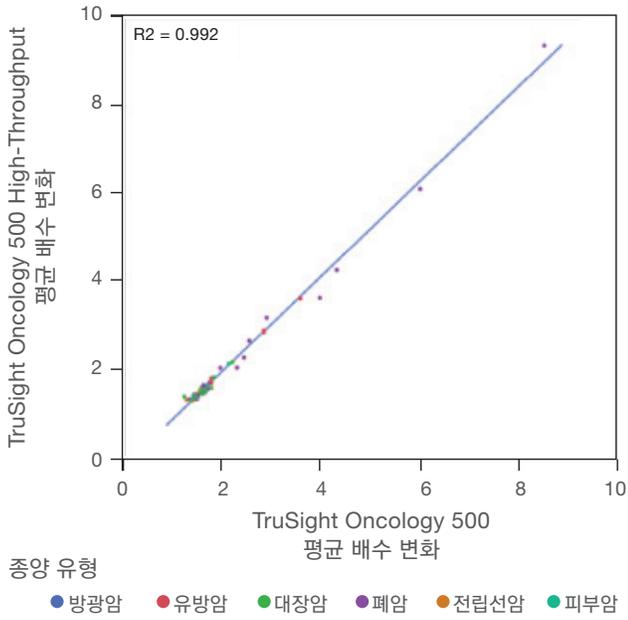


그림 7: CNV 검출에 대한 TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 높은 일치성

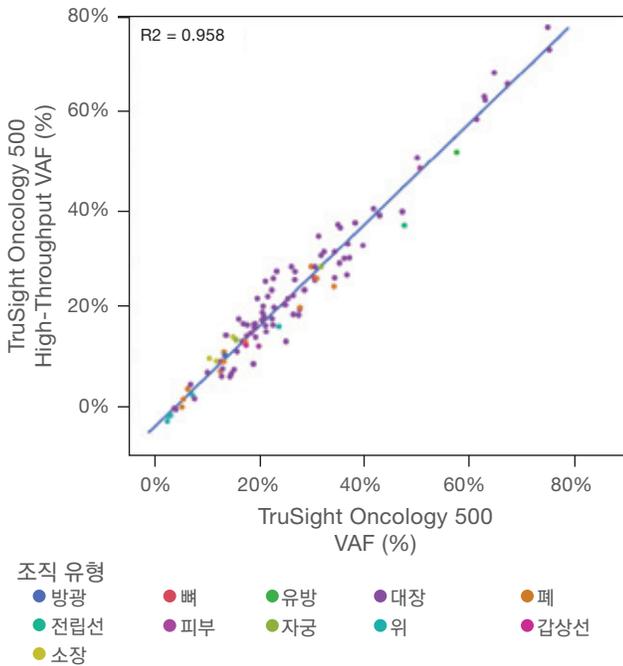


그림 8: VAF에 대한 TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 높은 일치성

표 8: 민감한 CNV 검출^a

유전자	배수 변화			조직
	TruSight Oncology 500	TruSight Oncology 500 HT		
		Local App	DRAGEN 파이프라인 ^b	
<i>ERBB2</i>	23.43	23.37	23.90	유방
<i>MDM2</i>	8.50	9.34	10.58	폐
<i>EGFR</i>	6.00	6.12	6.53	폐
<i>EGFR</i>	4.32	4.31	4.31	폐
<i>MET</i>	3.98	3.68	3.90	폐
<i>MYC</i>	3.59	3.67	3.71	유방
<i>ERBB2</i>	2.86	2.91	2.96	유방
<i>BRAF</i>	2.31	2.12	2.07	폐
<i>MYC</i>	2.22	2.24	2.25	대장
<i>CCND1</i>	2.15	2.20	2.15	피부
<i>KRAS</i>	1.82	1.86	1.87	유방
<i>MDM4</i>	1.80	1.77	1.85	유방
<i>CCNE1</i>	1.76	1.79	1.71	폐
<i>FGF19</i>	1.73	1.74	1.70	피부
<i>AR</i>	1.72	1.68	1.66	대장
<i>MET</i>	1.69	1.62	1.66	대장
<i>KRAS</i>	1.64	1.73	1.79	폐
<i>MYCN</i>	1.63	1.66	1.60	대장
<i>CDK6</i>	1.62	1.60	1.62	대장
<i>CHEK2</i>	1.58	1.54	1.49	폐
<i>FGF10</i>	1.54	1.51	1.58	폐
<i>BRCA2</i>	1.53	1.53	1.51	유방
<i>FGF7</i>	1.49	1.50	1.53	대장
<i>FGFR1</i>	1.39	1.38	1.39	대장

a. 상기 정보는 단지 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 일치성을 보여주는 예시로, 검출되는 모든 CNV를 포함하지 않음.
 b. 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.

표 9: 고감도 작은 DNA 변이 검출^a

유전자	돌연변이	VAF		
		TruSight Oncology 500	TruSight Oncology 500 High-Throughput	Local App DRAGEN 파이프라인 ^b
변이형: SNV				
AKT1	E17K	20%	18%	16%
BRAF	V600E	19%	19%	19%
CDKN2A	R58	12%	14%	14%
CTNNB1	G34E	16%	18%	18%
EGFR	L858R	18%	17%	17%
EGFR	T790M	13%	12%	12%
FBXW7	R465C	8%	7%	7%
FGFR2	S252W	32%	32%	31%
GNAS	R844C	5%	5%	5%
H3F3B	K37M	31%	30%	29%
IDH2	R140Q	23%	22%	22%
KRAS	G12D	6%	6%	6%
NRAS	Q61K	15%	18%	18%
PIK3CA	E542K	14%	15%	15%
PTCH1	A563V	4%	4%	4%
SMARCA4	R973W	3%	3%	3%
TP53	R248Q	29%	27%	27%
변이형: MNV(multiple nucleotide variant, 다중 염기서열 변이)				
RET	A845V	7%	8%	8%
변이형: 삽입				
APC	T1556Nfs*3	21%	20%	20%
변이형: 결실				
ARID1A	D1850Tfs*33	4%	5%	5%
EP300	H2324fs*29	24%	20%	20%
KMT2A(MLL)	K3828Rfs*31	3%	3%	3%
PTEN	K267Rfs*9	21%	21%	19%
RNF43	G659Vfs*41	18%	18%	18%

a. 상기 정보는 단지 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 일치성을 보여주는 예시로, 검출되는 모든 SNV와 Indel을 포함하지 않음.
b. 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.
* Illumina 내부 데이터에 근거한 수치. 연구 전용이며, 본 사양은 임상/진단용으로 승인되지 않음.

강력한 Fusion 검출 능력

암은 일반 시퀀싱으로는 발견이 불가능한 후성적 변화(epigenetic change), 발현 수준 변화 그리고 gene fusion으로 인해 발생할 수 있습니다.^{15,16} TruSight Oncology 500 assay는 partner와 무관한 fusion을 검출하고 그 특성을 규명합니다. RNA 분석으로 비슷한 결과를 얻으려면 TruSight Oncology 500에는 40 ng의 RNA를, TruSight Oncology 500 High-Throughput에는 40~80 ng의 RNA를 사용하는 것을 권장합니다. FFPE 조직의 FFPE RNA yield가 낮을 때도 마찬가지로 40 ng의 RNA를 사용해 TruSight Oncology 500 High-Throughput으로 중간 내지 높은 수준에서 발현되는 변이를 검출할 수 있습니다. 다만, 가능한 한 80 ng의 RNA를 사용해야 낮은 농도로 존재하는 fusion의 검출 민감도를 극대화할 수 있습니다(표 10).

미래를 위한 계획

이미 NGS를 사용 중인 랩이라면 손쉽게 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput을 통합할 수 있으므로 완전히 새로운 기술을 배우지 않아도 CGP 기능을 사용할 수 있습니다. 랩은 다수의 독립적인 단일 바이오마커 assay를 단 하나의 assay로 통합함으로써 샘플, 시간, 비용을 모두 절약하는 동시에 양성 바이오마커를 발견할 확률을 높일 수 있습니다. 또한 자체적인 종양 assay를 수행하여 샘플과 raw data를 보존하고 분자 종양 보드(molecular tumor board)에서도 더 능동적인 역할을 할 수 있습니다.

표 10: 강력한 Fusion 및 Splice 변이 검출 능력*

RNA Fusion	RNA 사용량			조직
	40 ng	60 ng	80 ng	
ALK-EML4	15	21	40	폐
EGFR-RAB31P	5	9	19	뇌
EGFR-METTL1	25	84	71	뇌
BRCA1-MPP2	25	28	29	알 수 없음
ALK-BRE	75	112	128	육종
CCDC170-ESR1	122	59	168	신장
MYC-MRPL13	27	35	52	유방
MYC-STK3	11	39	28	유방
ROS1;GOPC-ENC1	32	53	93	폐
ROS1;GOPC-CD74	104	92	141	폐
ANKUB1; RNF13-ETV5;DGKG	29	45	72	자궁
NTRK3-SEMA6A	7	16	25	피부
RET-NCOA4	74	78	154	갑상선
EWSR1-ATF1	19	30	32	육종
EWSR1-CBY1	44	30	97	육종
BRCA2-NRXN3	33	60	84	뼈
FLT3-SMOX	50	72	54	뼈
FLT3-VWA8	29	51	69	뼈
FLT3-LCP1	12	32	47	뼈
Splice 변이				
ARV7	26	38	46	유방
EGFR v3	567	884	937	뇌
EGFR v3	1249	1614	2049	뇌

a. 상기 정보는 단지 TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput 간의 일치성을 보여주는 예시로, 검출되는 모든 SNV와 Indel을 포함하지 않음.
 b. 온프레미스 DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software는 현재 사용 가능. ICA를 통한 클라우드 기반 버전은 곧 출시 예정.
 * Illumina 내부 데이터에 근거한 수치. 연구 전용이며, 본 사양은 임상/진단용으로 승인되지 않음.

요약

TruSight Oncology 500과 TruSight Oncology 500 High-Throughput은 적은 양의 샘플을 사용해 단 한 번의 assay를 통해 주요 바이오마커를 연구함으로써 CGP를 지원하는 NGS 기반의 하이브리드 캡처 assay입니다. 또한 DNA 및 RNA 하이브리드 캡처와 정교한 인포매틱스와의 결합을 통해 FFPE 샘플을 사용하는 경우에도 오류를 줄이고 우수한 품질의 데이터를 생성합니다. 랩은 TruSight Oncology 500 High-Throughput을 사용하여 batch의 크기를 늘리고 한 주에 더 많은 샘플을 처리할 수 있습니다. 아울러 TruSight Oncology 500의 우수한 성능을 바탕으로 랩의 효율성을 개선하고 유의미한 결과도 얻을 수 있습니다.

제품 목록: TruSight Oncology 500

샘플 유형	라이브러리 준비		Pierian 포함 여부	온프레미스 변이 보고			
	제품	카탈로그 번호		제품	카탈로그 번호		
바우	DNA	TruSight Oncology 500 DNA Kit ^a (16 indexes, 48 samples)	20028213		DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software, On-Premise, Level 8, 1-year license	20047068	
		TruSight Oncology 500 DNA Kit, plus Pierian ^a (16 indexes, 48 samples)	20032624	✓	Illumina DRAGEN Server v3	20040619	
		TruSight Oncology 500 DNA Kit, for Use with NextSeq ^b (16 indexes, 48 samples)	20028214		Illumina DRAGEN Server v4	20051343	
		TruSight Oncology 500 DNA Kit, for Use with NextSeq, plus Pierian ^b (16 indexes, 48 samples)	20032625	✓	Illumina DRAGEN Server Advance Exchange Plan	20032797	
	DNA/RNA	TruSight Oncology 500 DNA/RNA Bundle ^a (16 indexes, 24 samples)	20028215		클라우드 기반 변이 보고		
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA Bundle, plus Pierian ^a (16 indexes, 24 samples)	20032626	✓	ICA Basic Annual Subscription	곧 출시 예정	
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA Bundle, for Use with NextSeq ^b (16 indexes, 24 samples)	20028216		ICA Professional Annual Subscription	곧 출시 예정	
	자	DNA	TruSight Oncology 500 DNA Automation ^a Kit (16 indexes, 64 samples)	20045504		ICA Enterprise Compliance Add-on (applies to Basic only)	곧 출시 예정
			TruSight Oncology 500 DNA Automation Kit, plus Pierian ^a (16 indexes, 64 samples)	20045506	✓	ICA Data Storage: iCredits	곧 출시 예정
			TruSight Oncology 500 DNA Automation Kit, for Use with NextSeq ^b (16 indexes, 64 samples)	20045505		ICA Training and Onboarding	곧 출시 예정
TruSight Oncology 500 DNA Automation Kit, for Use with NextSeq, plus Pierian ^b (16 indexes, 64 samples)			20045507	✓			
DNA/RNA		TruSight Oncology 500 DNA/RNA ^a Automation Kit (16 indexes, 32 samples)	20045508				
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA Automation Kit, plus Pierian ^a (16 indexes, 32 samples)	20045509	✓			
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA Automation Kit, for Use with NextSeq ^b (16 indexes, 32 samples)	20045990				
	TruSight Oncology 500 DNA/RNA Automation Kit, for Use with NextSeq, plus Pierian ^b (16 indexes, 32 samples)	20045991	✓				

a. Library prep reagent 및 enrichment reagent 포함, NextSeq 550 System sequencing reagent 불포함.
 b. Library prep reagent, enrichment reagent, NextSeq 550 System sequencing reagent 포함.

제품 목록: TruSight Oncology 500 및 TruSight Oncology 500 High-Throughput

샘플 유형	라이브러리 준비		Pierian 포함 여부	자동		
	제품	카탈로그 번호		제품	카탈로그 번호	
비수	DNA	TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Kit ^a (48 samples)	20040765	Beckman Coulter i-Series	Illumina 영업담당자에게 문의	
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Kit, with Pierian ^a (48 samples)	20040769	✓	Hamilton Microlab STAR	Illumina 영업담당자에게 문의
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Kit ^a (144 samples)	20040767			
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput, with Pierian ^a (144 samples)	20040771	✓		
	DNA/RNA	TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Kit ^a (24 samples)	20040764			
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Kit, with Pierian ^a (24 samples)	20040768	✓		
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Kit ^a (72 samples)	20040766			
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Kit, with Pierian ^a (72 samples)	20040770	✓		
자동	DNA	TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Automation Kit ^a (64 samples)	20049283			
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Automation Kit ^a (64 samples) plus Pierian	20049277	✓		
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Automation Kit ^a (144 samples)	20049285			
		TruSight Oncology 500 DNA High-Throughput Automation Kit ^a (144 samples) plus Pierian	20049279	✓		
	DNA/RNA	TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Automation Kit ^a (32 samples)	20049282			
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Automation Kit ^a (32 samples) plus Pierian	20049276	✓		
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Automation Kit ^a (72 samples)	20049284			
		TruSight Oncology 500 DNA/RNA High-Throughput Automation Kit ^a (72 samples) plus Pierian	20049278	✓		

a. Library prep reagent 및 enrichment reagent 포함, IDT for Illumina Indexes 및 NovaSeq 6000 System sequencing reagent 불포함.

제품 목록: TruSight Oncology 500 High-Throughput

소모품			온프레미스 변이 보고	
제품		카탈로그 번호	제품	카탈로그 번호
인덱스 키트			DRAGEN TruSight Oncology 500 Analysis Software, On-Premise, Level 8, 1-year license	20047068
배우 사	IDT for Illumina UMI DNA/RNA UD Indexes Set A, Ligation (96 indexes, 96 samples)	20034701	Illumina DRAGEN Server v3	20040619
	IDT for Illumina UMI DNA/RNA UD Indexes Set B, Ligation (96 indexes, 96 samples)	20034702	Illumina DRAGEN Server v4	20051343
배우 키	IDT for Illumina UMI DNA/RNA UD Indexes for Automation Set A, Ligation (96 indexes, 96 samples)	20066404	Illumina DRAGEN Server Advance Exchange Plan	20032797
	IDT for Illumina UMI DNA/RNA UD Indexes for Automation Set B, Ligation (96 indexes, 96 samples)	20063213		
시퀀싱 시약 키트			클라우드 기반 변이 보고	
NovaSeq 6000 SP Reagent Kit v1.5 (200 cycles)		20040719	ICA Basic Annual Subscription	곧 출시 예정
NovaSeq 6000 S1 Reagent Kit v1.5 (200 cycles)		20028318	ICA Professional Annual Subscription	곧 출시 예정
NovaSeq 6000 S2 Reagent Kit v1.5 (200 cycles)		20028315	ICA Enterprise Annual Subscription	곧 출시 예정
NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (200 cycles)		20028313	ICA Enterprise Compliance Add-on (applies to Basic only)	곧 출시 예정
			ICA Data Storage: iCredits	곧 출시 예정
			ICA Training and Onboarding	곧 출시 예정

참고 문헌

1. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. [The landscape of kinase fusions in cancer](#). *Nat Commun*. 2014;5:4846. doi:10.1038/ncomms5846.
2. Boland GM, Piha-Paul SA, Subbiah V, et al. [Clinical next generation sequencing to identify actionable aberrations in a phase I program](#). *Oncotarget*. 2015;6(24):20099-20110. doi:10.18632/oncotarget.4040
3. Massard C, Michiels S, Ferté C, et al. [High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial](#). *Cancer Discov*. 2017;7(6):586-595. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
4. Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, et al. [Multicenter Feasibility Study of Tumor Molecular Profiling to Inform Therapeutic Decisions in Advanced Pediatric Solid Tumors: The Individualized Cancer Therapy \(iCat\) Study](#). *JAMA Oncol*. 2016;2(5):608-615. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5689
5. Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al. [Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors](#). *JAMA Oncol*. 2016;2(5):616-624. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5699
6. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. [Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients](#). *Nat Med*. 2017;23(6):703-713. doi:10.1038/nm.4333
7. Tray N, Weber JS, Adams S. [Predictive Biomarkers for Checkpoint Immunotherapy: Current Status and Challenges for Clinical Application](#). *Cancer Immunol Res*. 2018;6(10):1122-1128. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0214
8. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. [Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types](#). *Nat Genet*. 2019;51(2):202-206. doi:10.1038/s41588-018-0312-8
9. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approves First-Line Immunotherapy for Patients with MSI-H/dMMR Metastatic Colorectal Cancer. [fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-line-immunotherapy-patients-msi-hdmmr-metastatic-colorectal-cancer](#). Published 2020. Accessed March 30, 2022.
10. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. [fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors](#). Published 2020. Accessed March 30, 2022.
11. Illumina. TruSight Oncology UMI Reagents technical note. [illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/trusight-oncology-umi-reagents-datasheet-1000000050425.pdf](#). Published 2018. Accessed March 30, 2022.
12. Pierian. Genomic Knowledgebase. [pierian.com/genomic-knowledgebase](#). Accessed March 30, 2022.
13. Illumina. Analysis of TMB and MSI Status with TruSight Oncology 500. [illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/appnotes/trusight-oncology-500-tmb-analysis-1170-2018-009.pdf](#). Published 2018. Accessed March 30, 2022.
14. Beroukheim R, Mermel CH, Porter D, et al. [The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers](#). *Nature*. 2010;463(7283):899-905. doi:10.1038/nature08822
15. Green MR, Vicente-Dueñas C, Romero-Camarero I, et al. [Transient expression of Bcl6 is sufficient for oncogenic function and induction of mature B-cell lymphoma](#). *Nat Commun*. 2014;5:3904. doi:10.1038/ncomms4904
16. Piskol R, Ramaswami G, Li JB. [Reliable identification of genomic variants from RNA-seq data](#). *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):641-651. doi:10.1016/j.ajhg.2013.08.008

illumina®

무료 전화(한국) | 080-234-5300

techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2022 Illumina, Inc. All rights reserved.

모든 상표는 Illumina, Inc. 또는 각 소유주의 자산입니다.

특정 상표 정보는 [www.illumina.com/company/legal.html](#)을 참조하십시오.

M-KR-00049 KOR