

Qlucore Diagnostics BCP-ALL

Bruksanvisning

Innehåll

1.	Revisionshistorik	6
2.	Terminologi	6
3.	Skrivkonventioner	6
4.	Symboler som används	6
5.	Om Qlucore Diagnostics.....	7
5.1.	Introduktion.....	7
5.2.	Analytisk prestanda	8
5.3.	Klinisk prestanda.....	9
5.4.	Matematisk metod	11
5.4.1.	Klassificeraren.....	11
5.4.2.	Diagnostisk sensitivitet, specificitet, procentuell överensstämmelse och likelihood-kvot	12
6.	Avsett ändamål	13
6.1.	Plattformen i Qlucore Diagnostics.....	13
6.1.1.	Avsedd användare	13
6.1.2.	Avsedd patientgrupp	13
6.1.3.	Kontraindikationer.....	13
6.2.	Qlucore Diagnostics BCP-ALL.....	13
6.2.1.	Definitioner	14
6.2.2.	Avsedd användare	14
6.2.3.	Avsedd patientgrupp	14
6.2.4.	Kontraindikationer.....	14
7.	Varningar/försiktighetsåtgärder/kontraindikationer och begränsningar	15
7.1.	Säkerhetsvarningar	15
7.2.	Varningsmeddelanden	15
7.3.	Kvarstående risker	16
8.	Krav på utbildning	17
9.	Arbetsflöde.....	17
10.	Förutsättningar	18
11.	Nödvändiga material och instrument.....	18
11.1.	Material och reagenser	18
11.2.	Instrument och utrustning som behövs	19
11.2.1.	Nedladdning av programvara för pipeline.....	19
12.	Säkerhetsaspekter	20
13.	Datasäkerhetsaspekter	20

13.1.	Datorsäkerhet, Windows och Mac	20
13.2.	IT-nätverkssäkerhet	21
14.	Rapportering av tillbud	21
15.	Systemkrav	22
15.1.	Konfiguration av nätverk/brandvägg	22
15.2.	Systemkrav Windows	22
15.3.	Systemkrav macOS	22
16.	Installation	22
16.1.	Installera Qlucore Diagnostics på ett Windows-system.....	22
16.2.	Installera Qlucore Diagnostics på ett macOS-system.....	23
17.	Köra Qlucore Diagnostics för första gången	25
17.1.	Installera en modell	26
17.2.	En översikt över arbetsytan.....	27
17.2.1.	Arkiv-menyn.....	28
17.2.2.	Licens-menyn.....	28
17.2.3.	Hjälp-menyn.....	28
17.3.	Anpassa inställningarna.....	29
17.4.	Hantera licenser.....	29
17.4.1.	Aktivering av licens	30
17.4.2.	Import av licensfil för manuell aktivering av licens	30
17.4.3.	Värd-ID	31
17.4.4.	Avaktivera licenser.....	31
17.4.5.	Licensegenskaper.....	32
18.	Genomföra en körning.....	32
18.1.	Kort genomgång av arbetsflödet.....	32
18.2.	Beredning av benmärgs- eller blodprov och RNA-extraktion	33
18.2.1.	Kvalitetskontroll och kvantifiering.....	33
18.3.	Biblioteksberedning.....	33
18.4.	Kvalitetskontroll, normalisering och pooling	34
18.5.	Sekvensering.....	34
18.6.	Bioinformatisk pipeline.....	34
18.6.1.	Köra STAR.....	34
18.6.2.	Köra STAR-Fusion	35
18.6.3.	Köra FusionCatcher	36
18.6.4.	Köra Arriba	36

18.7.	Genomföra analysen	37
18.7.1.	Rekommendationer för mappstruktur och namngivning av filer	37
18.7.2.	Förbereda QSD- och QCMLS-filer	38
18.7.3.	Läsa in analysfilerna	39
18.8.	Förhandsvisa resultaten	43
18.9.	Exportera rapporten	43
19.	Tolka rapporten	44
19.1.	Sammanfattning av resultat	44
19.2.	Slutsats.....	44
19.3.	Analysresultat	44
19.3.1.	Klassificering av subtyper	44
19.3.2.	Provets förhållande till träningsdata	44
19.3.3.	Genfusioner av betydelse	44
19.3.4.	Kvalitetsmått.....	46
19.3.5.	Indata	47
19.3.6.	Appendix	47
20.	Kommandoradsläge	47
20.1.	Förutsättningar	48
20.2.	Ange PATH i Windows	48
20.3.	Starta terminalen i Windows.....	48
20.4.	Genomföra en körning i Windows	48
20.5.	Ange PATH på Mac	49
20.6.	Starta terminalen på Mac.....	49
20.7.	Genomföra en körning på Mac.....	49
20.8.	Argument som kan användas i kommandoradsläget.....	50
21.	Uppdatera QluCore Diagnostics	50
22.	Hantera modeller i QluCore Diagnostics	51
22.1.	Uppdatera en modell.....	51
22.1.1.	Avinstallera en modell	51
22.1.2.	Avinstallera alla modeller	52
23.	Underhåll.....	53
24.	Avinstallera QluCore Diagnostics	53
24.1.	Windows	53
24.2.	Mac	53
25.	Felsökning	53

25.1.	Plattformen startar inte.....	53
25.2.	Felmeddelanden	53
25.3.	Programkrasch.....	60
25.3.1.	Windows	60
25.3.2.	MacOS.....	60
26.	Relaterad dokumentation	61
27.	Referenser.....	61
28.	Tillverkarinformation	62
28.1.	SSP (Summary of Safety and Performance)	62
28.2.	Support	62

1. Revisionshistorik

Datum:	Versionsnummer:	Ändring
2023-10-04	Version 1.0	Första versionen.
2025-02-24	Version 2.0	Översatt från engelsk bruksanvisning version 6.0. Första externt publicerade versionen.

2. Terminologi

Tabell 1 nedan innehåller definitioner av termer, förkortningar och uttryck som används i detta dokument och i gränssnittet i Qlucore Diagnostics:

Tabell 1. Terminologi.

Term	Förklaring
Principalkomponentanalys, PCA	Principalkomponentanalys är en metod för att reducera antalet dimensioner i data. Det görs genom att en stor mängd variabler omvandlas till linjära, ortogonala vektorer, som bevarar det mesta av variationen i datasetet.
Körning	När data från ett prov bearbetas i Qlucore Diagnostics (från det att filer väljs ut, tills att ett färdigt resultat finns tillgängligt).
Träningsdata	Det dataset som används för att träna maskininlärningsmodellen som används i Qlucore Diagnostics.
QCCLS-fil	Qlucore Diagnostics filformat för egna fält.
QSD-fil	Qlucore Diagnostics filformat för provfiler.
QDM-fil	Qlucore Diagnostics filformat för modeller.

3. Skrivkonventioner

I Qlucore Diagnostics anges decimaltal med punkt som decimalavskiljare, både på skärm och i rapporterna. Stora och små tal skrivs med *vetenskaplig e-notation*. Så skrivs till exempel:

6 100 som **6.1e3** eller **6.1×10³**,









5 400 000 som **5.4e6** eller **5.4×10⁶**, och

0.06 som **6e-2** eller **6×10⁻²**.

4. Symboler som används

Tabell 2 beskriver de symboler som används i det här dokumentet och i gränssnittet i Qlucore Diagnostics.

Tabell 2. Symboler som används i Qlucore Diagnostics.

Symbol	Titel
 2797	CE-märkt produkt, följt av ID-numret för det anmälda organet.
	Visar tillverkaren av den medicintekniska produkten. Kan kombineras med tillverkningsdatum.
	Anger tillverkningsdatum för den medicintekniska produkten.
 https://qlucore.com/qd/eifu	Betyder att användaren behöver läsa Bruksanvisningen.
	Betyder att användaren behöver läsa Bruksanvisningen för att få reda på viktig information gällande försiktighetsåtgärder, exempelvis varningar som inte kan visas direkt på den medicintekniska produkten.
	Anger en etikett med information om UDI.
 + katalognummer	Anger tillverkarens katalognummer, så att den medicintekniska produkten ska kunna identifieras.
	Betyder att det är en medicinteknisk produkt som är avsedd att användas för in vitro-diagnostik.

5. Om Qlucore Diagnostics

5.1. Introduktion

Programvaran Qlucore Diagnostics BCP-ALL är en medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik som är avsedd att användas för klinisk precisionsdiagnostik av cancer, baserad på RNA-sekvenseringsdata. Produkten är avsedd för installation på datorer på sjukhus och kliniska laboratorier och används för analys, tolkning och visualisering av resultat, som baseras på data från NGS-sekvensering (next-generation sequencing) av benmärgs- eller blodprov.

Programvaran Qlucore Diagnostics BCP-ALL bygger på en AI-baserad cancerspecifik maskininlärningsmodell som visar information i användarvänliga rapporter och 3D-visualiseringar. Den innehåller också en sjukdomsneutral plattform och en specialiserad modell, anpassad för att klassificera och hantera patienter upp till 18 års ålder.

För kliniska laboratorier erbjuder programvaran en lättnavigerad lösning för diagnostik, vilken beskrivs i det här dokumentet. Dessa instruktioner ger omfattande vägledning gällande såväl säkerhetsinformation som varningar, potentiella risker och åtgärder för datasäkerhet, vilket möjliggör effektiv precisionsdiagnostik av cancer, i kliniska miljöer.

Qlucore Diagnostics BCP-ALL består av två komponenter: en sjukdomsneutral plattform och en sjukdomsspecifik modell. Denna Bruksanvisning gäller den BCP-ALL-modell som körs på Qlucore Diagnostics-plattformen.

Den medicintekniska produkten Qlucore Diagnostics BCP-ALL, för in vitro-diagnostik, är avsedd att installeras på en dator i ett kliniskt laboratorium och användas som hjälp vid en första klassificering och för hantering av patienter upp till 18 års ålder, baserat på data från NGS-sekvensering (Next Generation Sequencing) av benmärgs- eller blodprover.

Med en sjukdomsspecifik (BCP-ALL) maskininlärningsbaserad modell som möjliggör klassificering, och en funktion som ger stöd vid kliniska beslut med hjälp av bland annat 3D-visualisering, hjälper Qlucore Diagnostics BCP-ALL användaren att klassificera prov i olika subtyper, utifrån molekyllär information.

Med Qlucore Diagnostics BCP-ALL kan användaren importera RNA-sekvenseringsdata som har mappats och bearbetats av algoritmer som upptäcker genfusioner. Efter att programvaran har importerat data finns två funktioner att välja på:

- 1) identifikation av genfusioner och
- 2) maskininlärningsbaserad klassificering av det analyserade provet i kända subtyper av BCP-ALL, baserat på genuttrycksnivåer.

Genfusionernas kvalitet kontrolleras automatiskt och presenteras i olika nivåer, utifrån vilken relevans de har för BCP-ALL.

Genuttrycksanalysen av subtyperna av BCP-ALL i patientprovet görs med Qlucores klassificeringsfunktion som är specialiserad på BCP-ALL. De här två huvudfunktionerna kan ge stöd åt varandra vid subtypsklassificering.

En klinisk rapport, som sammanfattar analysen, skapas automatiskt. Användaren kan sedan skriva in sina slutsatser om analysen i rapporten, om det behövs, och exportera rapporten som en PDF-fil. Förutom resultaten visar rapporten också ett 3D-diagram, som illustrerar hur patientprovet förhåller sig till de data som modellen har tränats på.

Programvaran kan köras lokalt på en Windows- eller en Mac-dator. Användaren kan välja mellan ett grafiskt användargränssnitt och kommandoradsläget.

5.2. Analytisk prestanda

Den analytiska prestandan har utvärderats med ett dataset på 26 BCP-ALL-prov och 20 T-ALL-prov från ALL-kohorten i Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET). Varje BAM-fil från datasetet nedsamlades genom att stegvis minska andelen originalläsningar som hämtades från det ursprungliga provet. BAM-filerna har även blandats med en ökande andel läsningar av normala blodprov för analys av normalcells-score.

Den analytiska sensitiviteten utvärderades genom att detektionsgränsen undersöktes. Fasta gränser samt gränsvärden för minimum och maximum bestämdes för följande kvalitetsparametrar i nedsamlade BAM-filer:

- **Mappade parade läsningar:** Antalet parade läsningar för paired-end-sekvensering i provet som mappades till referensgenomet.
- **Andel parade läsningar som mappar till features:** antal mappade parade läsningar som entydigt kan tilldelas en feature (dvs. en gen i referensgenomet).

- **Andel parade läsningar som mappar till features (%):** andel mappade parade läsningar som entydigt kunde tilldelas en feature (dvs. en gen i referensgenomet).
- **Normalcells-score:** indikerar det relativa innehållet av tumörceller i ett prov.
- **Local outlier factor:** indikerar sannolikheten att ett prov är en avvikelse, baserat på jämförelsen mellan lokala densiteter i närliggande prov.

För att plattformen ska acceptera en BAM-fil måste dess kvalitetsparametrar vara inom de angivna fasta gränserna och uppfylla de nödvändiga gränsvärdena. De giltiga områdena, som hänförs till dessa kriterier, sammanfattas i tabellerna nedan.

Tabell 3. Analytisk prestanda för subtypsklassificering i Qlucore Diagnostics BCP-ALL.

Parameter	Gränsvärde	Giltigt område
• Mappade parade läsningar (miljoner)	≥10	[10, 100]
• Parade läsningar som mappar med features (miljoner)	inga	[6, 100]
• Andel parade läsningar som mappar med features (%)	≥60	[60, 100]
• Normalcells-score	<2,5	[-3, 2,5]
• Local outlier factor	<1,3	[0, 1,3)

Tabell 4. Analytisk prestanda för genfusion i Qlucore Diagnostics BCP-ALL.

Parameter	Gränsvärde	Giltigt område
• Mappade parade läsningar (miljoner)	≥10	[10, 100]

5.3. Klinisk prestanda

Den kliniska prestandan undersöktes på ett representativt prov från produktens avsedda patientgrupp. Genetisk subtypsklassificering och upptäckt av genfusioner gjordes genom att resultatet från Qlucore Diagnostics BCP-ALL jämfördes med provets kända status. Resultatet av kliniska data analyserades för att få fram sensitivitet, specificitet, PPA (percent positive agreement) och PNA (percent negative agreement).

Tabell 5. Klinisk prestanda för subtypsklassificering i Qlucore Diagnostics BCP-ALL, generella parametrar.

Generell parameter	Resultat
Generell sensitivitet	91,5 %, [95 % CI (86,2 % – 96,8 %)]
Generell specificitet	98,3%, [95 % CI (97,2% – 99,4%)]
Generell PPA	93,4 %, [95 % CI (90,3 % – 96,4 %)]

Generell parameter	Resultat
Generell PNA	98,9 %, [95 % CI (98,4 % – 99,4 %)]

Tabell 6. Klinisk prestanda för subtypsklassificering i Qlucore Diagnostics BCP-ALL, individuella parametrar.

Genetisk subtyp	Individuell parameter	Resultat
<i>BCR::ABL1</i> eller <i>BCR::ABL1</i> -like	Sensitivitet (*)	80,0 %, [95 % CI (55,2 % – 105 %)]
	Specificitet	-
	PPA	87,5 %, [95 % CI (76,0 % – 99,0 %)]
	PNA	99,1 %, [95 % CI (97,9 % – 100 %)]
<i>ETV6::RUNX1</i> eller <i>ETV6::RUNX1</i> -like	Sensitivitet (**)	100 %
	Specificitet	-
	PPA	100 %
	PNA	99,5 %, [95 % CI (98,6 % – 100 %)]
<i>DUX4</i> -rearranged	Sensitivitet	-
	Specificitet	-
	PPA	100 %
	PNA	100 %
High hyperdiploidy	Sensitivitet	88,5 %, [95 % CI (76,2 % – 101 %)]
	Specificitet	100 %
	PPA	83,7 %, [95 % CI (72,7 %, 94,8 %)]
	PNA	100 %
<i>KMT2A(MLL)</i> -rearranged	Sensitivitet	85,7 %, [95 % CI (59,8 % – 112 %)]
	Specificitet	99 %, [95 % CI (97,1 % – 101 %)]
	PPA	80,0 %, [95 % CI (55,2 %, 105 %)]
	PNA	99,6 %, [95 % CI (98,8 %, 100 %)]
<i>TCF3::PBX1</i>	Sensitivitet	100 %

Genetisk subtyp	Individuell parameter	Resultat
	Specificitet	100 %
	PPA	93,3 %, [95 % CI (80,7 %, 106 %)]
	PNA	100 %

(*) Bestämt med prov *BCR::ABL1* eller *BCR::ABL1-like* (ABL-klass) för vilka referensmetoder fanns tillgängliga som omvårdnadsstandard för patienter upp till 18 år. (**) Bestämt med prov *ETV6::RUNX1* för vilka referensmetoder fanns tillgängliga som omvårdnadsstandard för patienter upp till 18 år.

Tabell 7. Klinisk prestanda för upptäckt av genfusioner med Qlucore Diagnostics BCP-ALL.

Genfusion	Parameter	Resultat
<i>BCR::ABL1</i>	PPA	100 %
	PNA	100 %
<i>ETV6::RUNX1</i>	PPA	100 %
	PNA	100 %
<i>KMT2A(MLL)-rearranged</i>	PPA	100 %
	PNA	100 %
<i>TCF3::PBX1</i>	PPA	100 %
	PNA	100 %

Tabell 8. Positiv likelihood-kvot och negativ likelihood-kvot

Likelihood-kvot	Resultat
Positiv	53,8
Negativ	0,09

5.4. Matematisk metod

5.4.1. Klassificeraren

En av produktens viktigaste delar är dess förmåga att förutsäga den specifika patientens subtyp av BCP-ALL med hjälp av genuttrycksnivåer (ett mått på hur aktiva olika gener är i ett specifikt patientprov). Detta uppnås med en maskininlärningsbaserad prediktor, en klassificerare. Baserat på karakteristiken hos BCP-ALL bryts klassificeringsproblemet ned i sex oberoende binära klassificeringsproblem, och klassificeraren består av sex binära klassificerare, en för varje subtyp, förutom BCP-ALL Other. Varje binär klassificerare är en boosted trees-klassificerare som har tränats med programvaran JrBoost [<https://github.com/jrade>]. Resultatet som fås från en boosted trees-klassificerare är sannolikheten att det testade provet är positivt (dvs. klassificerat som den aktuella subtypen). Gränsvärdet för att avgöra om provet är positivt eller negativt är 0,5.

En maskininlärningsprediktor är en funktion som förutser variablerna i utdata, baserat på indata. Prediktorn har tränats för ett definierat problem med hjälp av träningsdata. Träningsdata för Qlucore Diagnostics BCP-ALL består av ett antal patienter från södra Sverige. Från dessa fanns tillgängligt RNA eller material lämpligt för RNA-extraktion från benmärg (n=171) eller blodprov (n=24), som tagits vid diagnostillfället.

5.4.2. Diagnostisk sensitivitet, specificitet, procentuell överensstämmelse och likelihood-kvot

Resultaten visades i en kontingenstabell enligt Tabell 9 när referensmetoden för Qlucore Diagnostics BCP-ALL var de diagnostiska noggrannhetskriterierna.

Tabell 9. Kontingenstabell enligt diagnostiska noggrannhetskriterier.

		Verklig status		
		Positivt	Negativt	Totalt
Förväntat resultat	Positivt	# sant positivt (TP)	# falskt positivt (FP)	TP+ FP
	Negativt	# falskt negativt (FN)	# sant negativt (TN)	FN + TN
	Totalt	TP+ FN	FP + TN	N

Den uppskattade diagnostiska sensitiviteten beräknades med följande formler:

$$\text{Estimated sensitivity} = 100 \times [TP/(TP + FN)]$$

$$\text{Estimated specificity} = 100 \times [TN/(TN + FP)]$$

Alternativt visades resultaten i tabellform enligt Tabell 10 när referensmetoden inte var de diagnostiska noggrannhetskriterierna, och visades då som procent positiv överensstämmelse (PPA) och procent negativ överensstämmelse (PNA).

Tabell 10. Kontingenstabell enligt komparatorn för icke-diagnostiska noggrannhetskriterier.

		Verklig status		
		Positivt	Negativt	Totalt
Förväntat resultat	Positivt	a	b	a + b
	Negativt	c	d	c + d
	Totalt	a + c	b + d	n

Den övergripande procentuella överensstämmelsen (OPA), procent positiv överensstämmelse (PPA) och procent negativ överensstämmelse (PNA) beräknades med följande formler:

$$\text{Overall percent agreement (OPA)} = 100 \times (a + d)/n$$

$$\text{Percent positive agreement (PPA)} = 100 \times a/(a + c)$$

$$\text{Percent negative agreement (PNA)} = 100 \times d/(b + d)$$

Resultaten för parametrarna för kliniska prestanda, uttryckt som andel (%) och 95 % konfidensintervall (CI), beräknades som:

$$95 \% \text{ CI for sensitivity} = \text{sensitivity} \pm 1.96 \times \sqrt{\text{sensitivity} \times (1 - \text{sensitivity}) / (TP + FN)}$$

$$95 \% \text{ CI for specificity} = \text{specificity} \pm 1.96 \times \sqrt{\text{specificity} \times (1 - \text{specificity}) / (TN + FP)}$$

Positiv likelihood-kvot och negativ likelihood-kvot uppskattades med följande formler:

$$\text{Positive likelihood ratio [LR(+)]} = \text{sensitivity} / (1 - \text{specificity})$$

$$\text{Negative likelihood ratio [LR(-)]} = (1 - \text{sensitivity}) / \text{specificity}$$

6. Avsett ändamål

6.1. Plattformen i Qlucore Diagnostics

Plattformen i Qlucore Diagnostics är en programvara som är specifikt avsedd att användas tillsammans med en eller flera Qlucore Diagnostics-modeller, genom att tillhandahålla en värdmiljö för modellen, köra den, och skapa rapporter som innehåller resultatet av analyserna.

Plattformen i Qlucore Diagnostics är avsedd att användas av utbildad sjukvårdspersonal i en klinisk laboratoriemiljö.

6.1.1. Avsedd användare

Qlucore Diagnostics BCP-ALL är avsedd att användas av utbildad sjukvårdspersonal i en klinisk laboratoriemiljö. Speciellt avses roller som:

- genetiker, biomedicinska analytiker eller bioinformatiker som jobbar med förbearbetning
- genetiker eller biomedicinska analytiker som utför analyser
- bioinformatiker, genetiker eller biomedicinska analytiker som använder kommandoradsläget och
- genetiker/forskare i laboratorier/patologer/läkare som är specialiserade på genetik och/eller onkologi som tolkar rapporten.

6.1.2. Avsedd patientgrupp

Ej tillämplig: Plattformen i Qlucore Diagnostics har inget medicinskt syfte.

6.1.3. Kontraindikationer

Ej tillämplig: Plattformen i Qlucore Diagnostics har inget medicinskt syfte.

6.2. Qlucore Diagnostics BCP-ALL

Qlucore Diagnostics BCP-ALL är en programvara avsedd för kvalitativ bedömning av närvaron av kliniskt relevanta genetiska markörer i benmärgs- eller blodprov vid en genetisk undersökning av BCP-ALL (prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi) hos barn.

Programvaran stödjer analys av RNA-sekvenseringsdata med hjälp av genuttrycksbaserad klassificering och identifiering av genfusioner. Klassificeringen av ett prov görs med en klassificerare som bygger på maskininlärning, vilken presenterar ett sannolikhetsvärde för följande definierade genetiska subtyper:

- *BCR::ABL1* eller *BCR::ABL1-like*
- *DUX4*-rearranged
- *ETV6::RUNX1* eller *ETV6::RUNX1-like*
- High hyperdiploidy
- *KMT2A(MLL)*-rearranged
- *TCF3::PBX1*

Genfusioner identifieras med hjälp av fusion callers och de identifierade genfusionerna exporteras i en rapport, tillsammans med information om brytpunkter.

De resultat som fås från Qlucore Diagnostics BCP-ALL kan användas för en första klassificering och hantering av patienter som är mellan 1 och 18 år gamla, med misstänkt eller diagnostiserad BCP-ALL. Analysresultaten är inte avsedda för MRD-kontroll (Minimal Residual Disease). Standardprotokoll för laboratoriebearbetning av blod- och benmärgsprov, biblioteksberedning från renat mRNA och heltranskriptomsekvensering av RNA ska följas.

Qlucore Diagnostics BCP-ALL ska endast användas av utbildad sjukvårdspersonal i klinisk laboratoriemiljö. Detsamma gäller tolkningen av analysresultatet, som ska användas tillsammans med andra resultat från klinik och laboratorium. Testresultaten ska inte tolkas som negativa baserat på frånvaron av en viss genfusion eller frånvaron av en specifik subtyp av BCP-ALL, baserat på sannolikhetsvärdet för genuttrycket.

Qlucore Diagnostics BCP-ALL är avsedd att användas tillsammans med plattformen i Qlucore Diagnostics.

6.2.1. Definitioner

Misstänkt BCP-ALL: En klinisk specialist (barnonkolog) misstänker akut leukemi.

Utbildad sjukvårdspersonal: inom relevant sjukdomsområde.

6.2.2. Avsedd användare

Qlucore Diagnostics BCP-ALL är avsedd att användas av utbildad sjukvårdspersonal i en klinisk laboratoriemiljö. Speciellt avses roller som:

- genetiker, biomedicinska analytiker eller bioinformatiker i en bioinformatisk pipeline
- genetiker eller biomedicinska analytiker som utför analyser
- bioinformatiker, genetiker eller biomedicinska analytiker som använder kommandoradsläget och
- patologer och läkare specialiserade på genetik och/eller onkologi som tolkar rapporten.

6.2.3. Avsedd patientgrupp

Barn från 1 upp till 18 års ålder med misstänkt eller diagnostiserad BCP-ALL.

6.2.4. Kontraindikationer

- Patient med pågående infektion
- Patient som får cellgiftsbehandling
- Analys som uppföljning efter cancerbehandling

7. Varningar/försiktighetsåtgärder/kontraindikationer och begränsningar

Studera noggrant betydelsen av säkerhetsvarningar och symboler. Läs all säkerhetsinformation och alla instruktioner i den här bruksanvisningen innan du använder enheten/systemet.



Om du inte har lämplig utbildning eller inte följer instruktionerna i den här bruksanvisningen kan det leda till att systemet skadas, försämras eller att resultaten inte blir korrekta.

7.1. Säkerhetsvarningar

Läs alla säkerhetsvarningar som beskrivs i den här bruksanvisningen och försäkra dig om att du förstår vad de betyder.



Rapportera alla allvarliga incidenter som inträffar, när enheten/systemet används, både till tillverkaren och till behörig myndighet i det EU-land där användaren befinner sig.

7.2. Varningsmeddelanden



Följande tabell visar de varningsmeddelanden som kan visas i gränssnittet i Qlucore Diagnostics. Tecknen "%1", "%2" och "%n" är "wildcards", som kan ha olika värden beroende på i vilket sammanhang meddelandet visas.

Tabell 11. Varningsmeddelanden.

Varning	Beskrivning	Åtgärd
Parametern i resultatet ligger utanför giltigt område.	Ett kvalitetsmått ligger utanför det giltiga området som modellen har angett.	Kontakta Qlucore Support.
Kunde inte ta bort en mapp. Starta om datorn.	Borttagning av en mapp misslyckades.	Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Kunde inte skapa en mapp. Starta om datorn.	En mapp kunde inte skapas. Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.	En mapp kunde inte skapas. Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Kunde inte ta bort INCOMPLETE filer:	En temporär fil kunde inte tas bort.	Kontrollera så att filen inte är öppen i ett annat program.
BAM-filen '%1' är felaktig. %2 läsningar slutar utanför sin scaffold. Dessa läsningar kan inte användas.	Ett fel uppstod i mappningsverktyget eller i preprocessing pipeline, vilket orsakade inkonsekventa läsningar.	Kontrollera inställningarna, versionerna och parametrarna i de verktyg som används i preprocessing pipeline och kör mappningen av BAM-filen igen. Kontakta Qlucore Support om problemet kvarstår.

Varning	Beskrivning	Åtgärd
Genfusionsanalysen misslyckades.	Genfusionsanalysen misslyckades och inget resultat för genfusioner kommer att finnas tillgängligt i rapporten.	Kontakta Qlucore Support.
Kunde inte analysera genfusionsfilen.	Analysen av genfusionsfilen misslyckades.	Kontakta Qlucore Support.
Klassificeringen misslyckades.	Klassificeringen misslyckades och inget klassificeringsresultat kommer att finnas tillgängligt i rapporten.	Kontakta Qlucore Support.
Ett fel uppstod när PCA-diagrammet skapades.	PCA-diagrammet kunde inte skapas.	Kontakta Qlucore Support om felet kvarstår i flera patientfall.
Modellen kräver ett annat referensgenom än det som anges i BAM filen ('%1').	Namnet på referensgenomfilen som använts för BAM alignment skiljer sig från det som anges i avsnitt 18.6.2.	Tillse att BAM alignern har korrekt referensgenom.
Modellen kräver ett annat kommandoradsalternativ för alignern än det som anges i BAM filen ('%1').	En parameter till BAM aligner-mjukvaran skiljer sig från det som anges i avsnitt 18.6.2. Tillse att paramterarna till BAM aligner-mjukvaran följer den specifikation som anges i avsnitt 18.6.2.	En parameter till BAM aligner-mjukvaran skiljer sig från det som anges i avsnitt 18.6.2. Tillse att paramterarna till BAM aligner-mjukvaran följer den specifikation som anges i avsnitt 18.6.2.
DUX4 kanske inte upptäcks utan en FusionCatcher-fil.	DUX4 kanske inte upptäcks om man inte använder en FusionCatcher-fil.	Använd en FusionCatcher-fil för att maximera sannolikheten för att alla DUX4-genfusioner upptäcks.

7.3. Kvarstående risker



Produkten är avsedd att användas för mRNA-baserad analys av BCP-ALL. Om mängden RNA i patientprovet är för liten kan falska negativa eller falska positiva resultat uppstå, även om alla kvalitetsmått för en körning ligger inom godkända gränsvärden.



Felmeddelanden kommer eventuellt att visas under en körning, vilket stoppar körningen och förhindrar felaktiga resultat. Om ett fel uppstår skapas ingen rapport för denna körning och den måste startas om.



Produkten är avsedd att användas för mRNA-baserad analys av BCP-ALL. Produkten skapar en rapport baserad på indata. Om rapporten som skapas baseras på felaktiga filer eller indata kommer rapporten inte att kunna användas i medicinskt syfte.



Produkten är avsedd att användas för genfusionsanalys av BCP-ALL. Betydelsefulla fusioner upptäcks eventuellt in eftersom callers inte alltid markerar dem korrekt, vilket kan medföra att produkten inte uppfattar att de tillhör Tier 1. Dessa fusioner visas i stället i tabellerna för Tier 2 eller Tier 3.



Produkten är avsedd att användas för genfusionsanalys av BCP-ALL. Falsa negativa resultat kan uppträda för så kallade "trevägsfusioner" i Mitelman-databasen, eftersom produkten och fusion callers bortser från dem.

8. Krav på utbildning

Ej tillämplig.

9. Arbetsflöde

Arbetsflödet från blod- eller benmärgsprov från patient till rapporten från QluCore Diagnostics börjar med ett laboratorieflöde och ett bioinformatikflöde, som tillsammans skapar de filer som behövs för att utföra analysen i QluCore Diagnostics. Det övergripande arbetsflödet visas i Bild 1 här nedan:

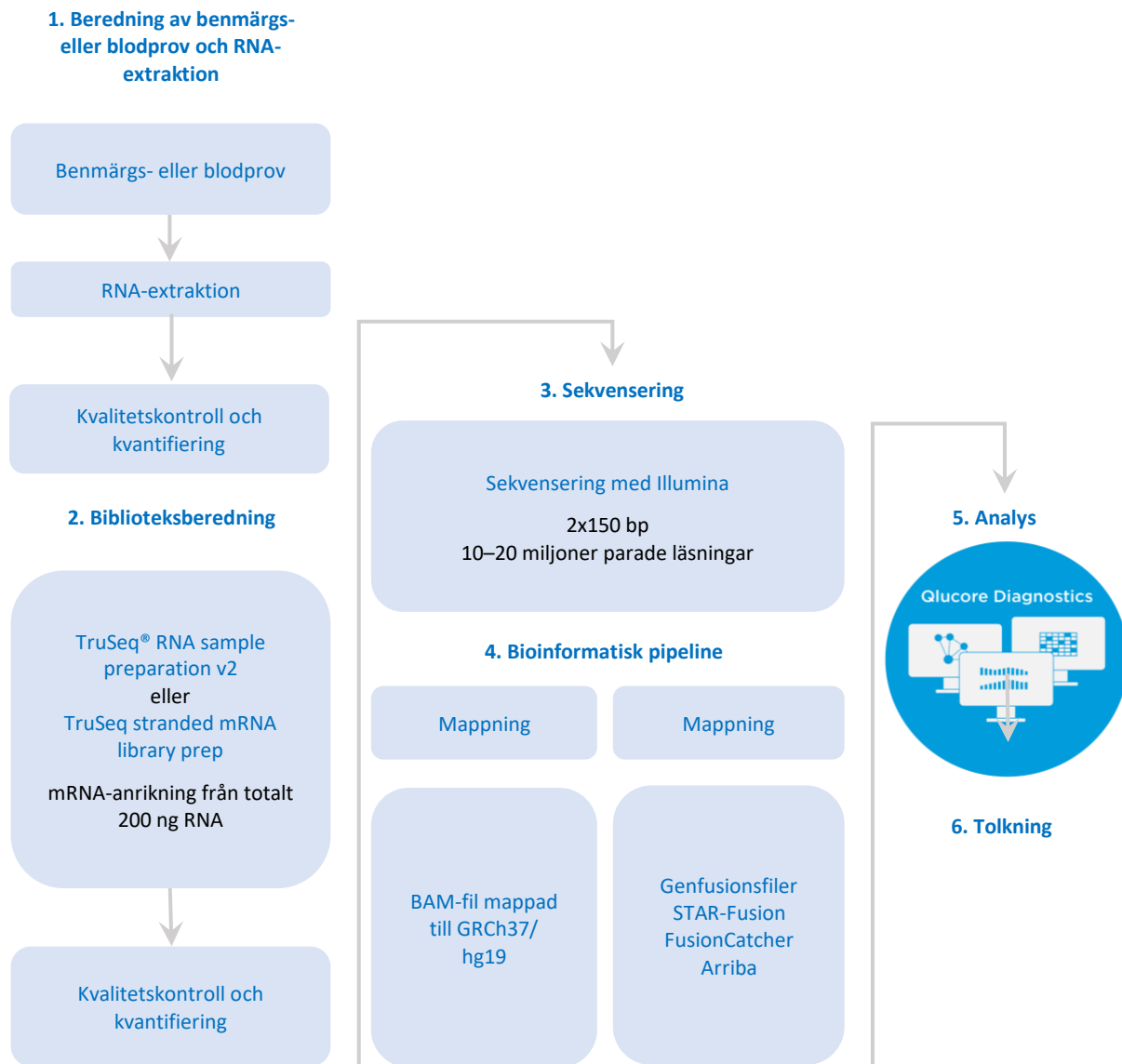


Bild 1. Arbetsflödet i Qlucore Diagnostics.

10. Förutsättningar

För att Qlucore Diagnostics ska fungera korrekt måste provberedning, biblioteksberedning, sekvensering och mappning utföras enligt instruktionerna i **18. Genomföra en körning**.

11. Nödvändiga material och instrument

11.1. Material och reagenser

- Mänsklig benmärg eller mänskligt blod i cellodlingsflaska (benmärg) eller EDTA-rör (blod).
- RNeasy Mini Kit (eller liknande, som genererar högkvalitativt RNA), inklusive medföljande reagenser enligt tillverkarens instruktioner (Qiagen, DE)
- TruSeq RNA Library Prep Kit v2, TruSeq Stranded mRNA Library Preparation Kit eller Illumina Stranded mRNA Prep kit (eller liknande, som genererar högkvalitativa mRNA-bibliotek som är kompatibla med ett

sekvenseringssystem från Illumina), inklusive medföljande reagenser enligt tillverkarens instruktioner (Illumina, US)

- Sekvenseringsreagenser för aktuell sekvenseringsplattform från Illumina (Illumina, US)

11.2. Instrument och utrustning som behövs

- Labbutrustning för RNA-extraktion enligt tillverkarens instruktioner.
- Labbutrustning för mRNA-extraktion enligt tillverkarens instruktioner.
- En sekvenseringsplattform från Illumina (Illumina, US)

11.2.1. Nedladdning av programvara för pipeline

All programvara för pipeline måste köras på Linux- eller Mac-dator via kommandoraden. Det går också bra att köra den på virtuella datorer med Docker eller Singularity. Följ installationsinstruktionerna för respektive operativsystem.

Följande avsnitt innehåller en lista på länkar för nedladdning av nödvändig programvara:

STAR

STAR v2.7.8a är den rekommenderade versionen att använda med STAR-Fusion och är kompatibel med STAR-Fusion v1.10.0 och senare. STAR-Fusion v1.10.0 och senare är även kompatibla med den senaste versionen av CTAT Resource Library StarFv1.10 (dvs. Referensgenomet) för GRCh37 (hg19) när detta skrivs.

STAR ingår i Singularity/Docker-bilderna i STAR-Fusion.

Även tillgänglig från GitHub (<https://github.com/alexdobin/STAR>), direktnedladdning från: <https://github.com/alexdobin/STAR/archive/refs/tags/2.7.8a.tar.gz>. Binärer för Linux/macOS finns i **bin/** folder.

STAR-Fusion

STAR-Fusion v1.10.0 och senare är kompatibla med STAR v2.7.8a och CTAT Resource Library StarFv1.10.

Singularity-bild: https://data.broadinstitute.org/Trinity/CTAT_SINGULARITY/STAR-Fusion/

Docker-bild: <https://hub.docker.com/r/trinityctat/starfusion/>

Även tillgänglig från GitHub (<https://github.com/STAR-Fusion/STAR-Fusion/wiki>), direktlänk till nedladdning: <https://github.com/STAR-Fusion/STAR-Fusion/releases/download/STAR-Fusion-v1.10.0/STAR-Fusion-v1.10.0.FULL.tar.gz>.

CTAT Resource Library

Referensgenomet GRCh37 från CTAT, version StarFv1.10 finns tillgängligt här:

https://data.broadinstitute.org/Trinity/CTAT_RESOURCE_LIB/genome_libs/StarFv1.10/GRCh37_gencode_v1.9_CTAT_lib_Mar012021.plug-n-play.tar.gz

FusionCatcher

FusionCatcher v1.33 är den senaste versionen (lanseringsdatum: 22 jan 2021).

Finns tillgänglig från GitHub enligt följande instruktioner: <https://github.com/ndaniel/fusioncatcher>

Arriba

Arriba v2.4.0 är den senaste versionen (lanseringsdatum: 8 feb 2023).

Installation med Docker: <https://arriba.readthedocs.io/en/latest/quickstart/#installation-using-docker>

Installation med Singularity: <https://arriba.readthedocs.io/en/latest/quickstart/#installation-using-singularity>

Även tillgänglig från GitHub: https://github.com/suhrig/arriba/releases/download/v2.4.0/arriba_v2.4.0.tar.gz

Arriba ska köras med referensgenomet GRCh37 och genannotering Gencode19. Använd skriptet `download_references.sh` från Arriba för att göra detta, och följ instruktionerna i **18.6.4. Köra Arriba**.

12. Säkerhetsaspekter

Följande säkerhetsrisker har identifierats:

- Fördröjt resultat: Felaktiga beräkningar eller algoritmer ger fel svar. (Fördröjningen är fortfarande inom tidsgränsen för omvårdnadsstandard)
- Inget resultat
- Falskt positivt resultat
- Falskt negativt resultat
- Underanpassning: Prestandarelaterad risk från AAMI CR34971:2022
- Okända aspekter av eller kvaliteter hos programvara från tredjepart
- Överanpassning: Prestandarelaterad risk från AAMI CR34971:2022
- Säkerhet: Cybersäkerhet, datasäkerhet, IT-säkerhet
- Urvalsbias: Prestandarelaterad risk från AAMI CR34971:2022
- Obehörig åtkomst till patientdata
- Felaktiga utdata
- Bristande integritetsskydd: Prestandarelaterad risk från AAMI CR34971:2022
- Övertro: Prestandarelaterad risk från AAMI CR34971:2022: Användaren kan uppfatta risken som lägre och lita för mycket på maskininlärning. Tidigare erfarenheter kan resultera i att användaren tror att applikationen fungerar i alla situationer.

13. Datasäkerhetsaspekter

13.1. Datorsäkerhet, Windows och Mac

Programvaran ska installeras på en vanlig Windows-PC eller Mac-dator, med de minimikrav som anges i **15. Systemkrav**.

Virussydd: Programvara som skyddar mot virus ska användas. Valfritt antivirusprogram som stöds av respektive operativsystem kan användas. Qlucore Diagnostics har inga kända begränsningar gällande virussydd.

Användare och autentisering: Datorn bör vara skyddad med ett definierat inloggningsförfarande. Valfritt automatiskt system för låsning/utloggning ska användas för att skydda känslig information.

Datorn får ha fler än en användarprofil. Säkerställ att de data som används av varje användare inte kan ändras, skadas eller delas av någon annan användare som inte ska ha åtkomst till filerna.

Brandvägg: Programvaran kan ge upphov till varningar rörande brandväggsskydd, speciellt vid den första körningen.

Vilka inställningar som ska användas för brandväggen beror på om datorn tillåts ansluta direkt till en offentlig internetanslutning eller inte. Klicka på **Tillåt åtkomst** om du har valt att aktivera licensen via en internetanslutning, se **17.4.1. Aktivering av licens**, eller **Avbryt** om du har valt att manuellt aktivera licensen via import av licensfil, se **17.4.2. Import av licensfil**.



Det finns en kvarstående risk att obehöriga användare kan få tillgång till värddatorn och komma åt och ändra indata, utdata eller inställningar, exempelvis loggfilen. Den risken kan bara begränsas av den ansvariga organisationen (labb, sjukhus, eller liknande).



Det finns en kvarstående risk att obehöriga användare kan få tillgång till värddatorn och lägga till obehörig Python-kod. Den risken kan bara begränsas av den ansvariga organisationen (labb, sjukhus, eller liknande), genom att obehörig åtkomst till datorn förhindras.



*Om en modell blir skadad, kan modellfilen laddas ned igen och installeras enligt beskrivningen i **17. Köra Qlucore Diagnostics för första gången**.*

Åtgärd

13.2. IT-nätverkssäkerhet

Brandvägg: Om datorn som programvaran är installerad på är ansluten till ett IT-nätverk ska en brandvägg användas som skydd mot virus och skadlig programvara.

Externa enheter: För att skydda datorn från otillåten åtkomst ska den inte anslutas till externa Bluetooth- eller wifi-enheter, och automatisk körning av innehåll från USB-enheter ska inte tillåtas. Skydda känsliga data genom att undvika att använda fjärrtjänster på datorn.

Om värddatorn ansluts till ett IT-nätverk där andra enheter ingår kan medföra tidigare okända risker. Ansvarig personal från en teknisk avdelning behöver identifiera alla delar av IT-systemet samt analysera, utvärdera och kontrollera eventuella risker. Observera att framtida förändringar av IT-nätverket kan innebära att nya risker uppstår, eller att en ny analys måste göras.



Det finns en kvarstående risk att det lokala nätverket kan attackeras om virus eller skadlig programvara kommer in i värddatorn. Den risken kan bara begränsas av den ansvariga organisationen (labb, sjukhus, eller liknande).

14. Rapportering av tillbud

Kontakta Qlucore och Läkemiddelsverket om ett allvarligt tillbud inträffar. Ett allvarligt tillbud definieras som ett tillbud som direkt eller indirekt har orsakat, kunde ha orsakat eller skulle kunna orsaka en patients, användarens eller annan persons död, tillfällig eller bestående allvarlig försämring av en patients, användarens eller annan persons hälsotillstånd, eller utgöra ett allvarligt hot mot folkhälsan.

15. Systemkrav

15.1. Konfiguration av nätverk/brandvägg

Datorn som QD-plattformen är installerad på måste ha nätverksporten 52512 tillgänglig för att användas av localhost.

15.2. Systemkrav Windows

- Windows 11 (64 bit)
- 8 GB DDR4 RAM-minne, 2 400 MHz
- Grafikkort som stöder Open GL 3.3
- 50 GB ledigt utrymme på en SSD-hårddisk
- 10:e generationen Intel Comet Lake Core i5 10500 eller bättre

15.3. Systemkrav macOS

- MacOS 15.0, med M1 Apple Silicon-processor
- 8 GB RAM-minne
- 50 GB ledigt utrymme på en SSD-hårddisk, eller bättre

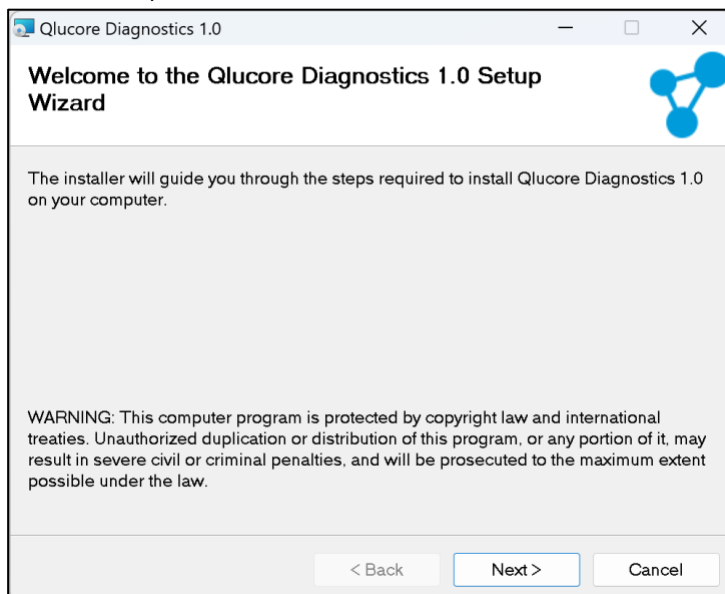
Plattformen kan inte köras på Apple-datorer baserade på x86-processorn

16. Installation

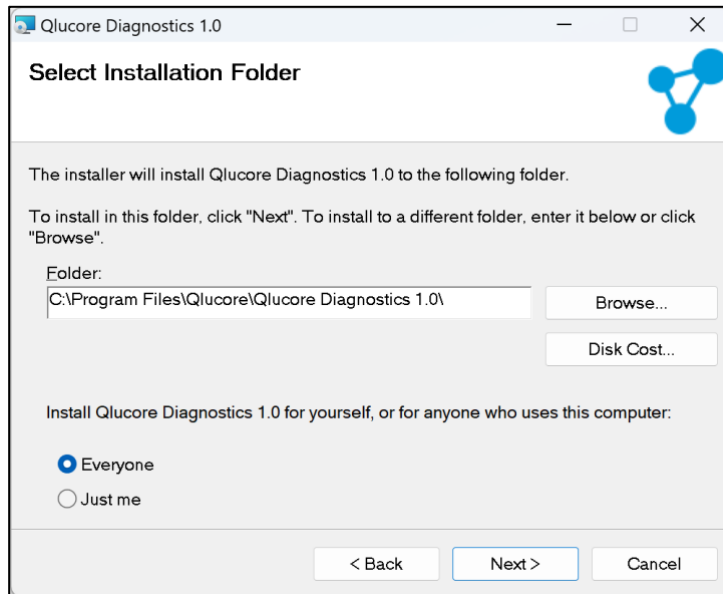
Qlucore Diagnostics kan hämtas från hemsidan Qlucore.com under Download, där inloggning krävs.

16.1. Installera Qlucore Diagnostics på ett Windows-system

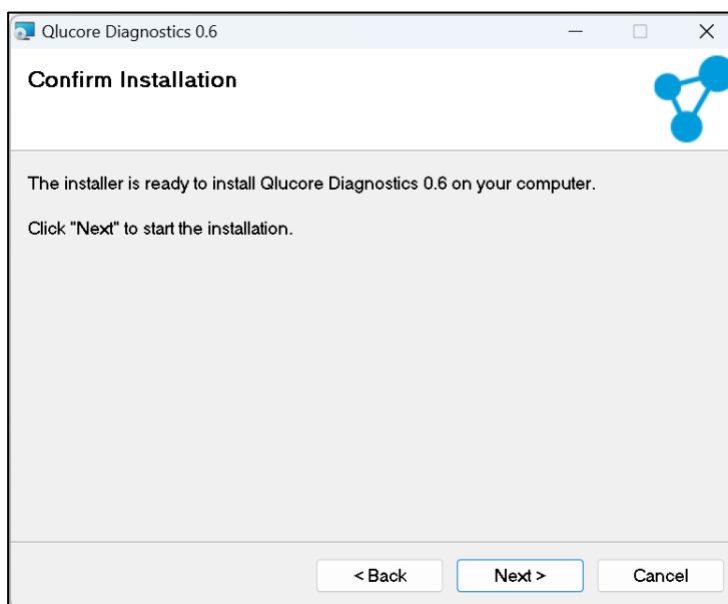
1. Ladda ned installationsfilen, som heter qlucore_diagnostics_xxx_setup.msi.
2. Dubbelklicka på installationsfilens ikon så visas installationsbilden.



3. Klicka på **Next** för att fortsätta installationen. Klicka på **Back**-knappen om du vill gå tillbaka till ett tidigare steg i processen och ändra något. Klicka på **Cancel** om du vill avbryta installationen.
4. I dialogrutan **Folder** kan du välja var programmet ska installeras, om du inte vill installera det i standardmappen.



5. Markera **Everyone** för att göra installationen tillgänglig för alla som använder datorn, eller **Just me** för att begränsa användningen till en enda användare.
6. Klicka på **Next** för att fortsätta installationen. Dialogrutan **Confirm Installation** visas:

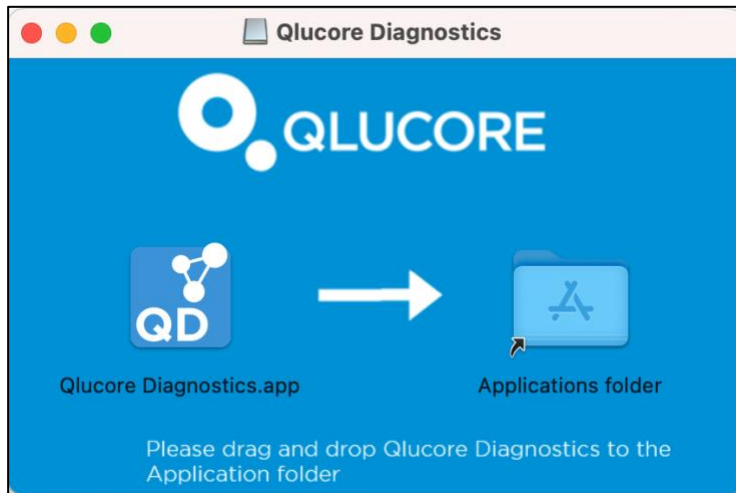


7. Klicka på **Next** för att starta installationen. Dialogrutan visar hur installationsprocessen fortskrider.
8. Stäng installationsprogrammet när installationen är slutförd.

När QluCore Diagnostics har installerats kan du starta det från **Start**-menyn eller genom att dubbelklicka på programikonen på Skrivbordet.

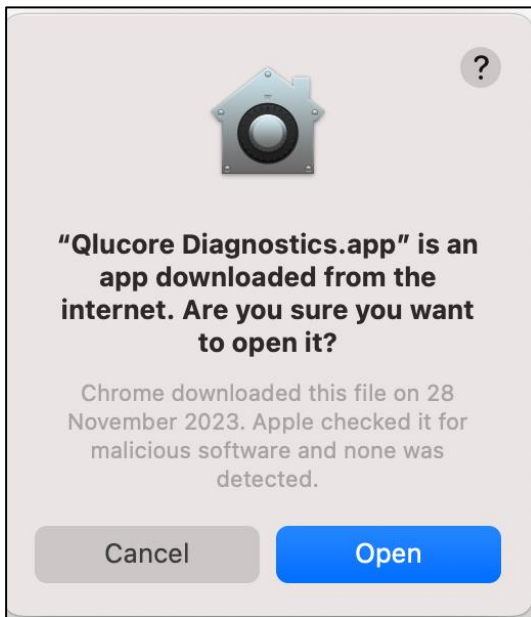
16.2. Installera QluCore Diagnostics på ett macOS-system

1. Ladda ned installationsfilen, som heter `qlucore_diagnostics_xxx_setup.dmg`
2. Dubbelklicka på den nedladdade `.dmg`-filen. Ett nytt Finder-fönster öppnas där du uppmanas att dra ikonen `QluCore Diagnostics.app` till mappen `Appar`.



3. Dra Qlucore Diagnostics.app-ikonen till mappen Appar. Då packas programfilen upp och installeras.
4. Starta Qlucore Diagnostics från mappen Appar på samma sätt som med andra Mac-program.
5. Första gången Qlucore Diagnostics startar kan macOS visa en dialogruta som ber om en bekräftelse att installera Rosetta. Detta är normalt och nödvändigt för att kunna köra Qlucore Diagnostics, och kräver administratörsrättigheter för systemet. När Rosetta har installerats kan Qlucore Diagnostics startas.

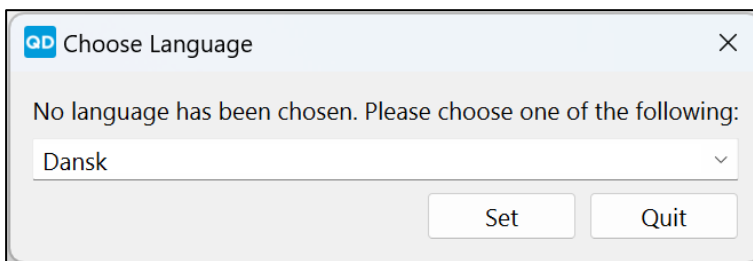
- Vid en första start visar också macOS en påminnelse om att allt som laddas ned från internet kan innehålla skadlig programkod. Starta programmet genom att klicka på Öppna.



17. Köra Qlucore Diagnostics för första gången

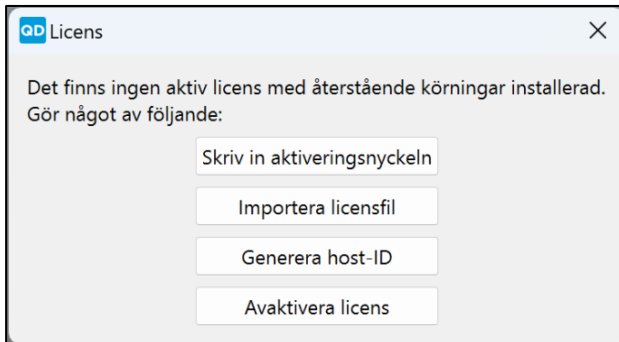
Starta Qlucore Diagnostics genom att dubbelklicka på skrivbordsikonen eller gå via Start-menyn (Windows), eller klicka på app-ikonen i Dock (macOS).

- Välj önskat språk i dialogrutan som visas:



- Klicka på **Set**.

Därefter visas dialogrutan **Licens**:



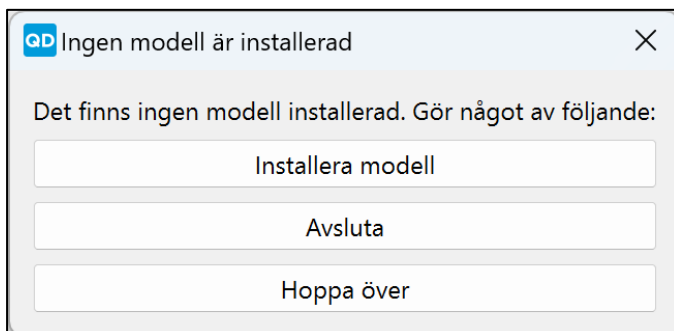
1. Klicka på **Ange aktiveringsnyckel** för att aktivera en licens för Qlucore Diagnostics.
2. Skriv in licensaktiveringskoden du har fått från Qlucore, i dialogrutan som visas.
3. Klicka på **OK**.

När licensen har validerats och aktiverats visas programmets huvudfönster.

17.1. Installera en modell

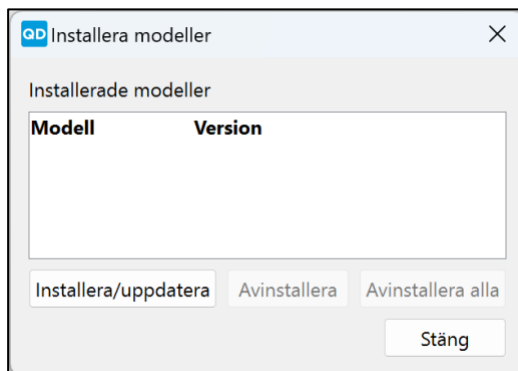
För att kunna genomföra analyser måste först rätt modell(er) installeras.

Första gången programmet startas, och ingen modell har installerats ännu, visas en dialogruta som talar om att en modell måste installeras:

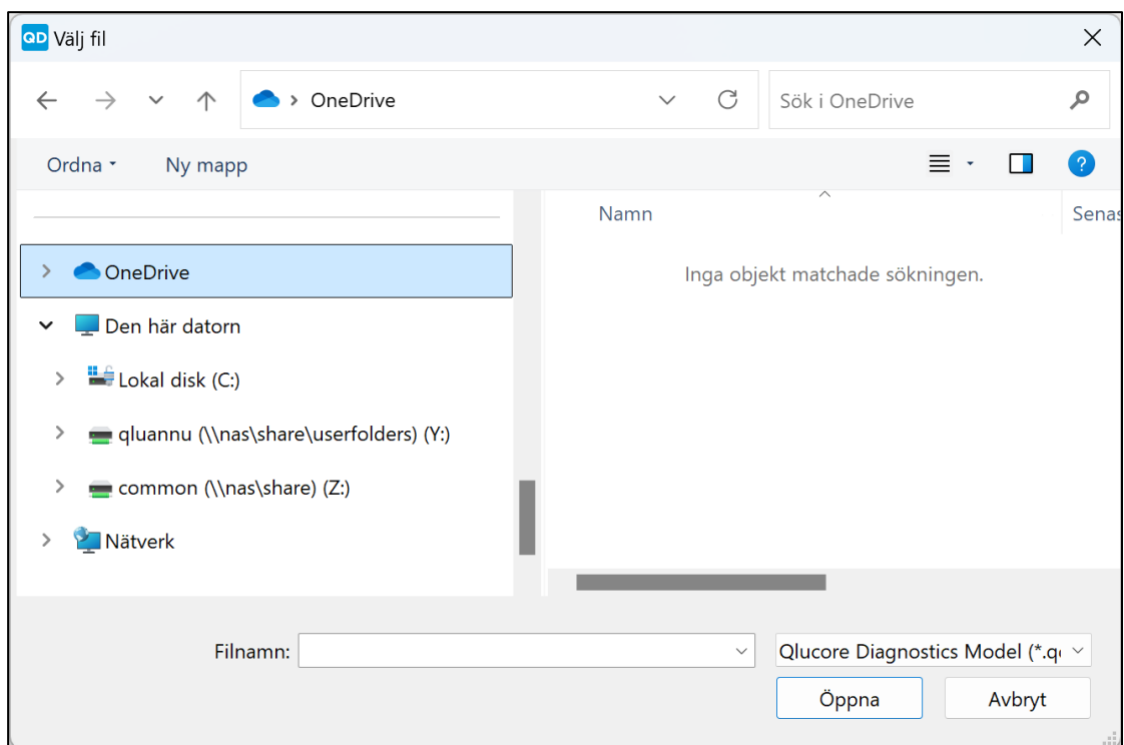


Klicka på **Avsluta** för att avsluta programmet. Klicka på knappen **Ignorera** för att stänga dialogrutan **Installera modell**.

1. Klicka på knappen **Installera modell** för att installera en eller flera modeller. Dialogrutan **Modeller** visas:



2. Klicka på knappen **Installera/uppdatera**. En dialogruta med ett filutforskarfönster visas:



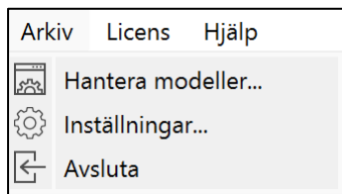
3. Markera relevant modellfil.
4. Klicka på **Öppna** för att lägga till filen i listan **Installerade modeller**.

När en modell har installerats är Qlucore Diagnostics redo för att genomföra analyser enligt **18. Genomföra en körning**.

17.2. En översikt över arbetsytan

Arbetsytan i Qlucore Diagnostics har tre menyer: **Arkiv**, **Licenser** och **Hjälp**.

17.2.1. Arkiv-menyn

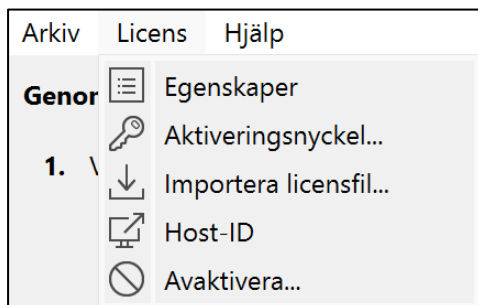


Hantera Modeller öppnar dialogrutan Modeller, som används för att installera eller ta bort modeller, enligt instruktionerna i **17.1. Installera en modell** ovan.

I **Inställningar** kan Qlucore Diagnostics anpassas, exempelvis genom att välja språk och lägga till en logotyp som läggs till i rapporterna.

Välj **Avsluta** för att stänga programmet.

17.2.2. Licens-menyn



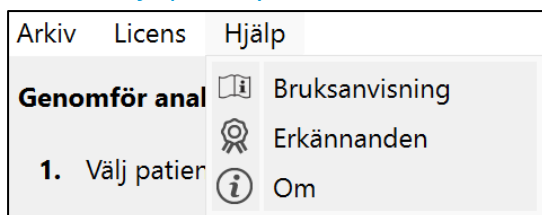
Egenskaper visar information om aktuell licens – dess slutdatum och antal återstående körningar.

Aktiveringsnyckel används för att lägga till de licenser som krävs för att köra Qlucore Diagnostics.

Värd-ID används för att skapa Värd-ID som kan hjälpa Qlucore Support med felsökning om problem uppstår med aktivering av licenser.

Avaktivera används för att avaktivera installerade licenser.

17.2.3. Hjälp-menyn



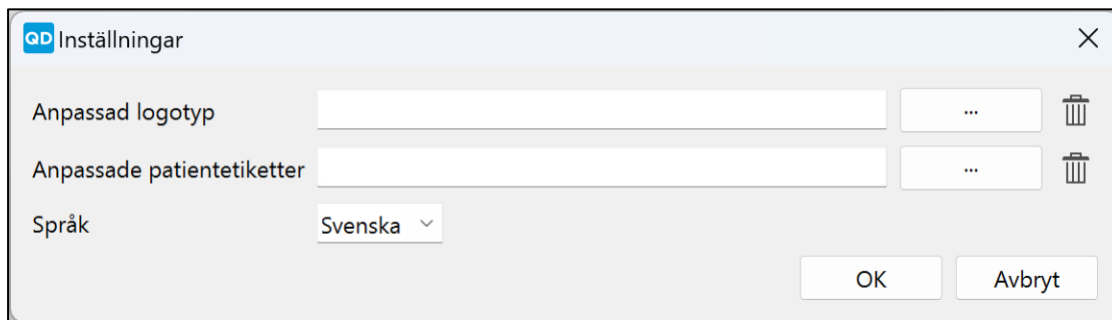
Bruksanvisning öppnar PDF-filen med bruksanvisningen för Qlucore Diagnostics.

Erkännanden visar information om tredjepartstillverkare.

Om visar information om programvaran och aktuell version.

17.3. Anpassa inställningarna

Använd dialogrutan **Inställningar** för att göra Anpassningar.



Du kan anpassa rapporterna genom att lägga till en logotyp:

1. Klicka på sökvägsknappen [...] bredvid fältet **Egen logotyp**.
2. Välj en logotypfil som ska användas.

Bildens filformat måste vara PNG.

Använd alternativet **Anpassade patientetiketter** för att använda egna patientetiketter:

1. Klicka på sökvägsknappen [...] bredvid fältet **Anpassade patientetiketter**.
2. Markera relevant QCSLS-fil, enligt definitionen i **18.7.3. Läs in analysfilerna**.

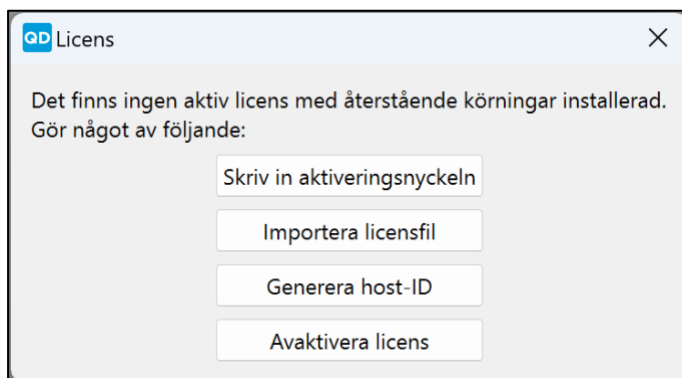
Använd rullistan **Språk** för att välja vilket språk som ska användas på skärmen och i rapporterna. Observera att dialogrutorna kanske fortfarande visas på det språk du har valt för operativsystemet oavsett vilket språk du väljer här.

Klicka på **OK** för att spara inställningarna och stänga dialogrutan **Inställningar**.

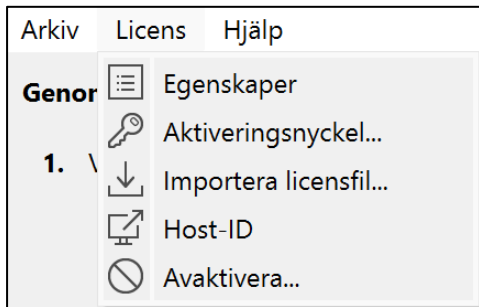
17.4. Hantera licenser

Licenserna för Qlucore Diagnostics kan hanteras med menyn som visas när programmet startas, när inga licenser hittas, eller via Licens-menyn i menyraden.

Följande alternativ finns vid start:

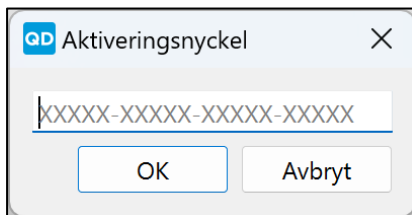


Och på Licens-menyn:



17.4.1. Aktivering av licens

Klicka på **Aktiveringsnyckel**. Då visas en dialogruta för aktivering av licensnyckeln:



1. Skriv in aktiveringsnyckeln.
2. Klicka på **OK**.

Programmet försöker då aktivera licensen på en server via internet. Kontakta Qlucore Support, via e-post eller telefon, om aktiveringen misslyckas. Se avsnitt 28 Tillverkarinformation

där kontaktinformation finns.

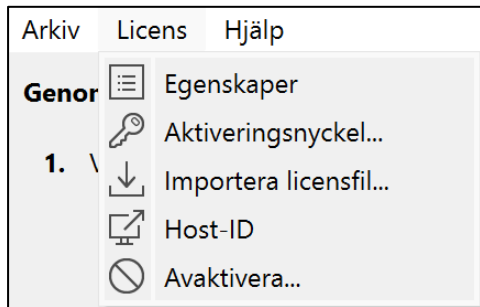
Av säkerhetsskäl, som beskrivs i **13. Datasäkerhetsaspekter**, kan datorn vara direkt kopplad till en offentlig internetanslutning och ett lokalt nätverk, eller skyddad från sådana anslutningar. Därför finns det två sätt att aktivera licensen för Qlucore Diagnostics.

1. Automatisk aktivering av licens: Qlucore Diagnostics aktiveras med en licensnyckel, enligt beskrivningen ovan. I detta fall kopplar klientdatorn upp sig mot en licensserver via internet när licensen aktiveras (men inte när programvaran sedan används).
2. Manuell aktivering av licens: Qlucore Diagnostics aktiveras med en licensfil som inte kräver anslutning till internet eller lokalt nätverk, enligt beskrivningen i **17.4.2 Import av licensfil för manuell aktivering av licens**. Licensfilen tillhandahålls av Qlucore Sales & Support (exempelvis via e-post) och kräver inte att datorn som kör Qlucore Diagnostics har åtkomst till internet över huvud taget.

17.4.2. Import av licensfil för manuell aktivering av licens

Om det inte är möjligt att aktivera en licens med aktiveringsnyckel, till exempel för att datorn inte är ansluten till internet, kan Qlucore Support tillhandahålla en licensfil som kan importeras via en filhanterare.

För att importera en licensfil och manuellt aktivera licensen, välj **Importera licensfil** på Licens-menyn.



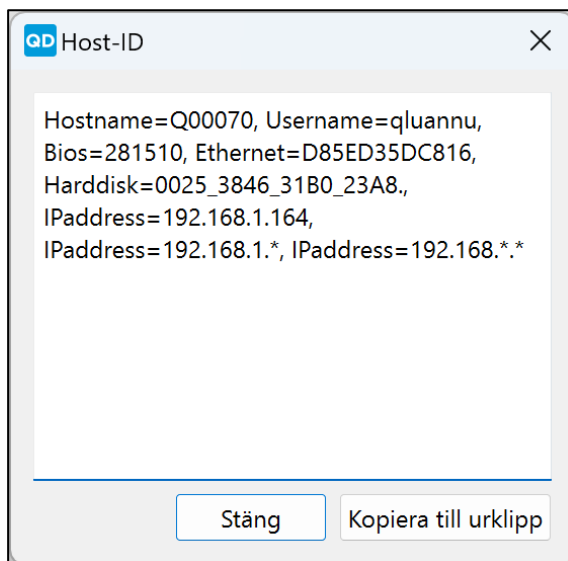
En dialogruta med en filutforskare visas.

1. Markera licensfilen från QluCore Support.
2. Klicka på **OK** för att aktivera licensen.

17.4.3. Vård-ID

Om problem uppstår med licensen kan QluCore Support behöva veta en användares vård-ID, som kan hämtas via Licens-menyn:

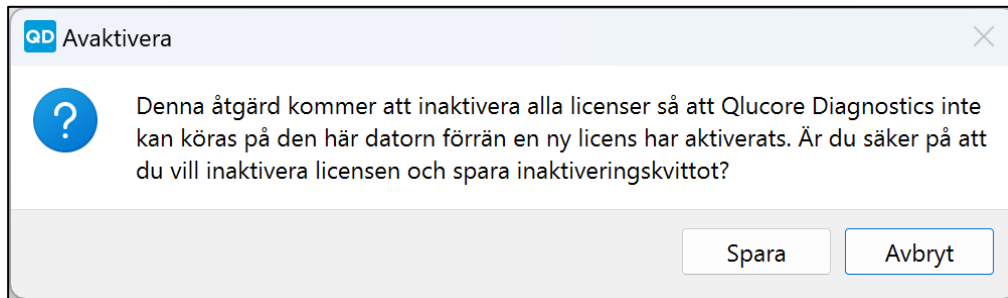
1. Klicka på knappen **Vård-ID** på Licens-menyn. Dialogrutan **Skapa vård-ID** visas, med en lista över alla vård-ID-nummer. Listan kan kopieras till Urklipp.



17.4.4. Avaktivera licenser

Alternativet **Avaktivera** på Licens-menyn avinstallerar alla licenser för QluCore Diagnostics. Gör det här bara om Qlucores supportavdelning rekommenderar det.

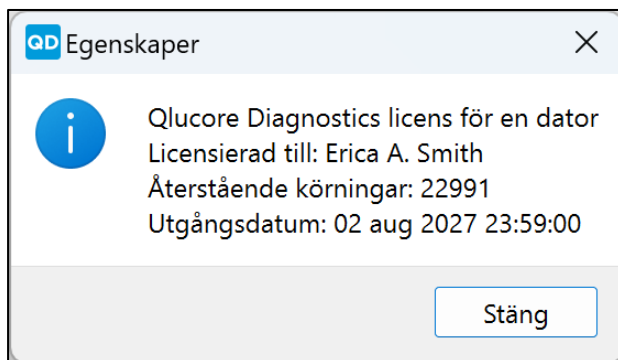
1. Klicka på **Avaktivera** så visas dialogrutan **Avaktivera**:



2. Klicka på **Spara** för att bekräfta att alla licenser för Qlucore Diagnostics ska avaktiveras. Alla licenser kommer att avaktiveras och plattformen kan inte användas förrän en ny licens har aktiverats.
3. Välj en plats där textfilen med **Avaktiveringskvittot** ska sparas. Qlucore Support kan använda den här filen för att hjälpa till att lösa licensproblem.

17.4.5. Licensegenskaper

Välj **Egenskaper** på Licens-menyn för att visa licensinformation om Qlucore Diagnostics.



18. Genomföra en körning

Följande filer krävs för att kunna göra en körning:

- Modellfil
- Patientfil
- Mappad BAM-fil
- Genfusionsfiler

Modellfilen som ska användas är en som levereras med Qlucore Diagnostics, och som motsvarar den analys som ska göras. Hantering av modeller beskrivs i detalj i **22. Hantera modeller i Qlucore Diagnostics**.

Patientfilen, BAM-filen och genfusionsfilerna skapas under biblioteksberedningen och i den bioinformatiska pipelinen, vilka beskrivs i följande avsnitt.

18.1. Kort genomgång av arbetsflödet

Arbetsflödet, som illustreras i Bild 1 innehåller följande steg:

Beredning av benmärgs- eller blodprov och RNA-extraktion

Högkvalitativt RNA extraherat ur mänskliga blod- eller benmärgsprov.

Biblioteksberedning

Biblioteksberedning med hjälp av oligo-dT-selektering för rening av mRNA från totalt exempelvis 100–1000 ng RNA.

Sekvensering

Parad Illumina-sekvensering (exempelvis 2x150 bp) som genererar >20 miljoner parade läsningar (r-p) per prov.

Bioinformatisk pipeline

Mappa RNA-sekvenserade läsningar till referensgenomet GRCh37 (hg19) med hjälp av STAR v2.7.8a och kör följande fusion callers: STAR-Fusion, FusionCatcher och/eller Arriba.

Analys

Qlucore Diagnostics.

Tolkning

Utvärdering av rapporten som exporteras från Qlucore Diagnostics.

18.2. Beredning av benmärgs- eller blodprov och RNA-extraktion

Diagnostiska benmärgs- eller blodprov tas från patienter med misstänkt BCP-ALL (B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi). Proven tas i cellodlingsflaskor (benmärg) eller EDTA-rör (blodprov), förvaras på is och förs vidare till RNA-extraktion samma dag. Om extraktion inte kan göras samma dag som provet tas, måste proven stabiliseras och förvaras så att RNA-integriteten inte äventyras. Den rekommenderade metoden för RNA-extraktion är att använda RNeasy Mini Kit (Qiagen, DE), (eller liknande, som genererar högkvalitativt totalt RNA), enligt tillverkarens instruktioner. DNase-behandling är valfri men rekommenderas. DNA-föreningar utelämnas vid biblioteksberedningens mRNA-anrikning, men de kan påverka en korrekt kvantifiering av den totala mängden RNA som uppmäts innan biblioteksberedning. Ytterligare instruktioner och rekommendationer finns i tillverkarens instruktioner. RNA är känsligt för nedbrytning och ska hanteras varsamt, såväl före som under och efter extraktionen. Slutliga RNA-prov ska förvaras vid -80° C. Undvik att frysa och tina upp proven upprepade gånger.

18.2.1. Kvalitetskontroll och kvantifiering

Kvantifiering av totalt RNA och RNA-integritet ska utföras enligt tillverkarens instruktioner. En total mängd på 100–1000 ng totalt RNA med ett RNA-integritetsvärde (RIN) på ≥ 8 eller en RNA-kvalitetsvärde (RQN) på ≥ 8 rekommenderas för biblioteksberedningen i senare steg. Mer information och fler rekommendationer gällande kvalitetskontroll och kvantifiering finns i RNeasy Mini Handbook (Qiagen, DE) (eller motsvarande handbok för RNA-extraktion) och TruSeq RNA Library Prep Kit v2, TruSeq Stranded mRNA Reference Guide eller Illumina Stranded mRNA Reference Guide (eller motsvarande handbok för mRNA-biblioteksberedning).

18.3. Biblioteksberedning

Bibliotek som är färdiga för sekvensering bereds enligt TruSeq RNA Library Prep Kit v2, TruSeq Stranded mRNA Reference Guide eller Illumina Stranded mRNA Reference Guide (Illumina, US) (eller motsvarande referensguide). mRNA (messenger RNA) anrikas från den totala mängden RNA, och cDNA-biblioteket bereds. Ändringar kan göras i fragmenteringssteget för att åstadkomma längre mRNA-fragment, vilket är till fördel för genfusionsanalysen i senare steg. Information om sådana ändringar finns i respektive referensguide.

Sammanfattning av protokollet:

- mRNA som innehåller poly-A-svans renas fram med oligo-dT kopplade till magnetic beads, och fragmenteras.
- Fragmenten kopieras till förstasträngs cDNA med hjälp av reverse transcriptase och slumpmässiga primers.
- Syntes av andrasträngs cDNA görs med DNA Polymeras I och RnaseH. Strängspecificitet, om sådan används, åstadkoms genom att dTTP byts ut mot dUTP i blandningen för andrasträngsmarkering.
- 3'-ändarna adenyleras och indexerade adaptrar ligeras.
- Produkten renas och amplifieras med PCR för att skapa det slutgiltiga cDNA-biblioteket.

18.4. Kvalitetskontroll, normalisering och poolning

Information om kvalitetskontroll, normalisering och poolning av de slutliga biblioteken finns i respektive Library Preparation Reference Guide. Kvantifiering och normalisering kan även utföras enligt instruktionerna i Illumina Stranded mRNA Prep Reference Guide (Illumina, CA). Följ det protokoll som passar det Illumina-system ni använder.

18.5. Sekvensering

Följ instruktionerna i Denature and Dilute Guide för Illumina-systemet innan du laddar in proven i sekvenseringsplattformen. Parade 2x150 bp sekvenserade läsningar, med >20 miljoner parade läsningar (r-p) per prov rekommenderas för analysen i Qlucore Diagnostics.

18.6. Bioinformatisk pipeline

Mappade BAM-filer är nödvändiga indata i Qlucore Diagnostics och i klassificeringsmodellen. BAM-filerna sammanställs från råa, ofiltrerade sekvenseringsläsningar i FASTQ-formatet, baserade på referensgenomet GRCh37 (hg19). Resursbiblioteket CTAT, som finns i listan i **11.2.1. Nedladdning av programvara för pipeline** behövs i detta steg. Bioinformatikverktygen körs i kommandotolken. Följ instruktionerna för hur respektive verktyg installeras. STAR ska användas för mappning av BAM-filerna, med hjälp av kommandona nedan.

18.6.1. Köra STAR

Kör STAR med de standardkommandon som rekommenderas för kompatibilitet med STAR-Fusion, med ett viktigt undantag; **--outFilterMultimapNmax 200**, vilket krävs för att kunna hantera gener i repetitiva regioner korrekt.

Den fullständiga uppsättningen kommandon är följande:

```
STAR \
--genomeDir path/to/GRCh37_gencode_v19_CTAT_lib_Mar012021.plug-n-play/ctat_genome_lib_build_dir/ref_genome.fa.star.idx \
--readFilesIn R1.fastq.gz R2.fastq.gz \
--runThreadN 40 \
--outReadsUnmapped None \
--twopassMode Basic \
--readFilesCommand zcat \
--outSAMstrandField intronMotif \
--outSAMunmapped Within \
--chimSegmentMin 12 \
--chimJunctionOverhangMin 8 \
--chimOutJunctionFormat 1 \
--alignSJDBoverhangMin 10 \
--alignMatesGapMax 100000 \
--alignIntronMax 100000 \
--alignSJstitchMismatchNmax 5 -1 5 5 \
--outSAMattrRGline ID:GRPundef \
--chimMultimapScoreRange 3 \
--chimScoreJunctionNonGTAG -4 \
--chimMultimapNmax 20 \
--chimNonchimScoreDropMin 10 \
--peOverlapNbasesMin 12 \
--peOverlapMMp 0.1 \
--alignInsertionFlush Right \
--alignSplicedMateMapLminOverLmate 0 \
--alignSplicedMateMapLmin 30 \
--outFilterMultimapNmax 200 \
--outSAMtype BAM SortedByCoordinate
```

Där **--genomeDir**, **--readFilesIn**, **--runThreadN** och **--readFilesCommand** anpassas beroende på filernas placering, filformat och antal tillgängliga trådar. Utdatafilen från STAR, `Aligned.sortedByCoord.out.bam` används som indata till QluCore Diagnostics. Filen `Chimeric.out.junction` skapas också av STAR och används av STAR-Fusion i nästa avsnitt.

18.6.2. Köra STAR-Fusion

```
STAR-Fusion \
--genome_lib_dir path/to/GRCh37_gencode_v19_CTAT_lib_Mar012021.plug-n-play/ctat_genome_lib_build_dir/ \
--CPU 40 \
--examine_coding_effect \
-J path/to/Chimeric.out.junction \
--output_dir star_fusion
```

Där **--genome_lib_dir** anpassas beroende på filernas placering, **-J** avser filen som skapades av STAR i förra avsnittet och värdet **--CPU** är antalet tillgängliga trådar. Utdatafilen från STAR Fusion, som sparas till **star_fusion/star-fusion.fusion_predictions.abridged.coding_effect.tsv** innehåller information om genfusioner och används som indata till QluCore Diagnostics.

18.6.3. Köra FusionCatcher

Kör FusionCatcher med standardkommandona, med utgångspunkt från de icke mappade FASTQ-filerna.

```
fusioncatcher.py \  
-p 5 \  
-d /path/to/references/human_v102 \  
-i /path/to/fastq/ \  
-o /path/to/out
```

Där **-p** är antalet processer för parallellisering. Ange det här värdet till antalet tillgängliga trådar. Standardvärdet är 0. Utdatafilen från FusionCatcher, som sparas till final-list_candidate-fusion-genes.hg19.txt, innehåller information om genfusioner och används som indata till QluCore Diagnostics.

18.6.4. Köra Arriba

För att kunna köra Arriba krävs en andra mappning med STAR, så att genkoordinaterna blir kompatibla med listan över genfusioner i Arriba och falska positiva analysresultat kan undvikas. Kör STAR med de kommandon som visas nedan, och som rekommenderas för kompatibilitet med Arriba.

Ladda ned genomuppsättningen, genannoteringen och STAR-indexet för GRCh37, med skriptet **download_references.sh** som tillhandahålls av Arriba, genom att köra följande:

```
/arriba_v2.4.0/download_references.sh GRCh37+GENCODE19
```

Mappa sedan FASTQ-filerna med STAR och skicka utdatafilerna till Arriba:

```

STAR \
--runThreadN 40 \
--genomeDir /path/to/STAR_index_GRCh37_GENCODE19 \
--genomeLoad NoSharedMemory \
--readFilesIn R1.fastq.gz R2.fastq.gz \
--readFilesCommand zcat \
--outStd BAM_Unsorted \
--outSAMtype BAM_Unsorted \
--outSAMunmapped Within \
--outBAMcompression 0 \
--outFilterMultimapNmax 50 \
--peOverlapNbasesMin 10 \
--alignSplicedMateMapLminOverLmate 0,5 \
--alignSJstitchMismatchNmax 5 -1 5 5 \
--chimSegmentMin 10 \
--chimOutType WithinBAM_HardClip \
--chimJunctionOverhangMin 10 \
--chimScoreDropMax 30 \
--chimScoreJunctionNonGTAG 0 \
--chimScoreSeparation 1 \
--chimSegmentReadGapMax 3 \
--chimMultimapNmax 50 | \
/arriba_v2.4.0/arriba \
-x /dev/stdin \
-o /output/fusions.tsv -O /output/fusions.discarded.tsv \
-a /path/to/GRCh37.fa \
-g /path/to/GENCODE19.gtf \
-b /path/to/database/blacklist_hg19_hs37d5_GRCh37_v2.4.0.tsv.gz \
-k /path/to/database/known_fusions_hg19_hs37d5_GRCh37_v2.4.0.tsv.gz \
-t /path/to/database/known_fusions_hg19_hs37d5_GRCh37_v2.4.0.tsv.gz \
-p /path/to/database/protein_domains_hg19_hs37d5_GRCh37_v2.4.0.gff3

```

Där `--genomeDir`, `--readFilesIn`, `--runThreadN` och `--readFilesCommand` i STAR ska anpassas beroende på filernas placering, filformat och antal tillgängliga trådar. Sökvägen `path/to/genome/` ska anpassas beroende på var Arriba finns. Utdatafilen från Arriba, som sparas till **output/fusions.tsv**, innehåller den information om genfusioner som används som indata till Qlucore Diagnostics.

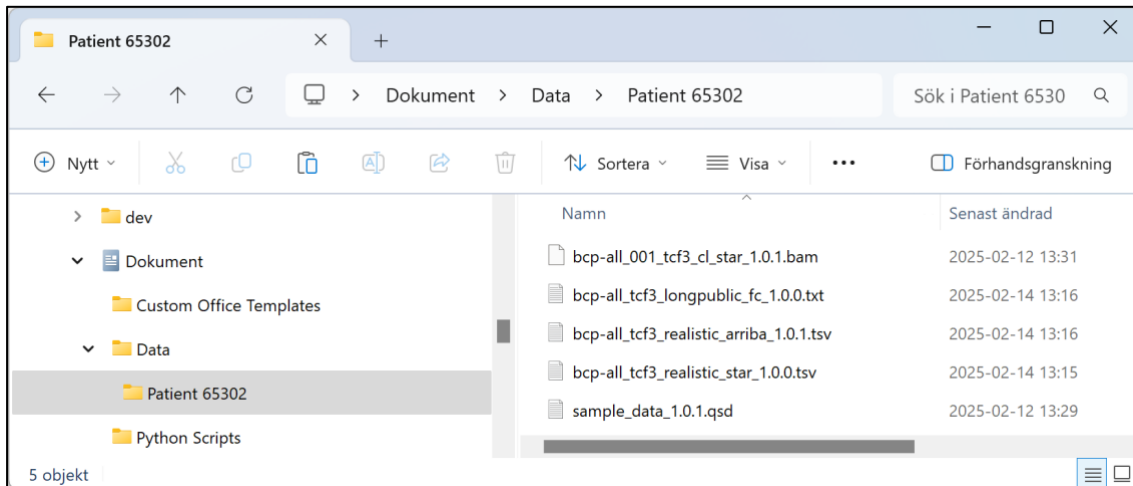
18.7. Genomföra analysen

Minst en modellfil måste läsas in, enligt beskrivningen i **17.1. Installera en modell** ovan, innan Qlucore Diagnostics är redo att genomföra den första analysen i GUI-läge. Ingen modell behöver läsas in om analysen ska göras i kommandoradsläge.

För att indatafilerna ska kunna analyseras korrekt krävs att de har förberetts enligt instruktionerna i **18.2. Beredning av benmärgs- eller blodprov** och RNA-extraktion—**18.5. Sekvensering** ovan. I det avsnittet finns mer detaljerad information om de steg som föregår analysen.

18.7.1. Rekommendationer för mappstruktur och namngivning av filer

Rekommendationen är att skapa en mapp per patient, där alla filer som hör till en patient finns samlade, och patientens eller provets ID används som namn för mappen och alla filer i den.



18.7.2. Förbereda QSD- och QCSLS-filer

Provdata, QSD-filen

Qlucore Diagnostics behöver en QSD-fil som indata. QSD (en förkortning för 'Qlucore Sample Data') är en fil i XML-format som sparas med filändelsen .qsd, och den måste ha följande struktur:

```
<?xml version="1.0"?>
<QFF Producer='Qlucore' Format='QlucoreSampleData' FormatVersion='1.0' QFFVersion='1.1'>
  <SampleData>
    <SubjectId>19790525-1234</SubjectId>
    <SubjectName>Ellen Ripley</SubjectName>
    <SampleDateTime>2023-Mar-14 03:14:15</SampleDateTime>
    <SampleId>d5sdfew7f8x</SampleId>
    <SampleTissue>Blood sample</SampleTissue>
  </SampleData>
</QFF>
```

Egenskapen "Format" i roten måste vara 'QlucoreSampleData'. Rotetiketten måste vara 'SampleData'. De obligatoriska underordnade etiketterna är:

- SubjectId: patientens ID
- SubjectName: patientens namn
- SampleDateTime: provets tidstämpel, angiven som en textsträng—tidsformatet som används i plattformen i Qlucore Diagnostics, "yyyy-MMM-dd hh:mm:ss" rekommenderas starkt, för att passa med de tidstämplar som sätts av själva plattformen.
- SampleId: provets ID
- SampleTissue: vilken typ av prov data extraherades från.

Anpassade etiketter, QCSLS-filen

Filen med anpassade etiketter är också en XML-fil. QCSLS (en förkortning för 'Qlucore Custom Sample Label Specification') är en fil som måste sparas med filändelsen QCSLS, och den måste ha följande struktur:

```
<?xml version="1.0"?>
<QFF Producer='Qlucore' Format='QlucoreCustomSampleLabelSpecification' FormatVersion='1.0' QFFVersion='1.1'>
  <CustomSampleLabelSpecification>
    <CustomLabel>
      <Tag>InsuranceNumber</Tag>
      <Label>Insurance Number</Label>
    </CustomLabel>
  </CustomSampleLabelSpecification>
</QFF>
```

```
</CustomLabel>
<CustomLabel>
  <Tag>SecondName</Tag>
  <Label>Second Name</Label>
</CustomLabel>
</CustomSampleLabelSpecification>
</QFF>
```

Den här QCSLS-filen skulle till exempel behöva en provfil med följande struktur:

```
<?xml version="1.0"?>
<QFF Producer='Qlucore' Format='QlucoreSampleData' FormatVersion='1.0' QFFVersion='1.1'>
  <SampleData>
    <SubjectId>19790525-1234</SubjectId>
    <SubjectName>Ellen Ripley</SubjectName>
    <SampleDateTime>2023-Mar-14 03:14:15</SampleDateTime>
    <SampleId>d5sdfew7f8x</SampleId>
    <SampleTissue>Blood sample</SampleTissue>
    <InsuranceNumber>123456789-0-ABC</InsuranceNumber>
    <SecondName>Weaver</SecondName>
  </SampleData>
</QFF>
```

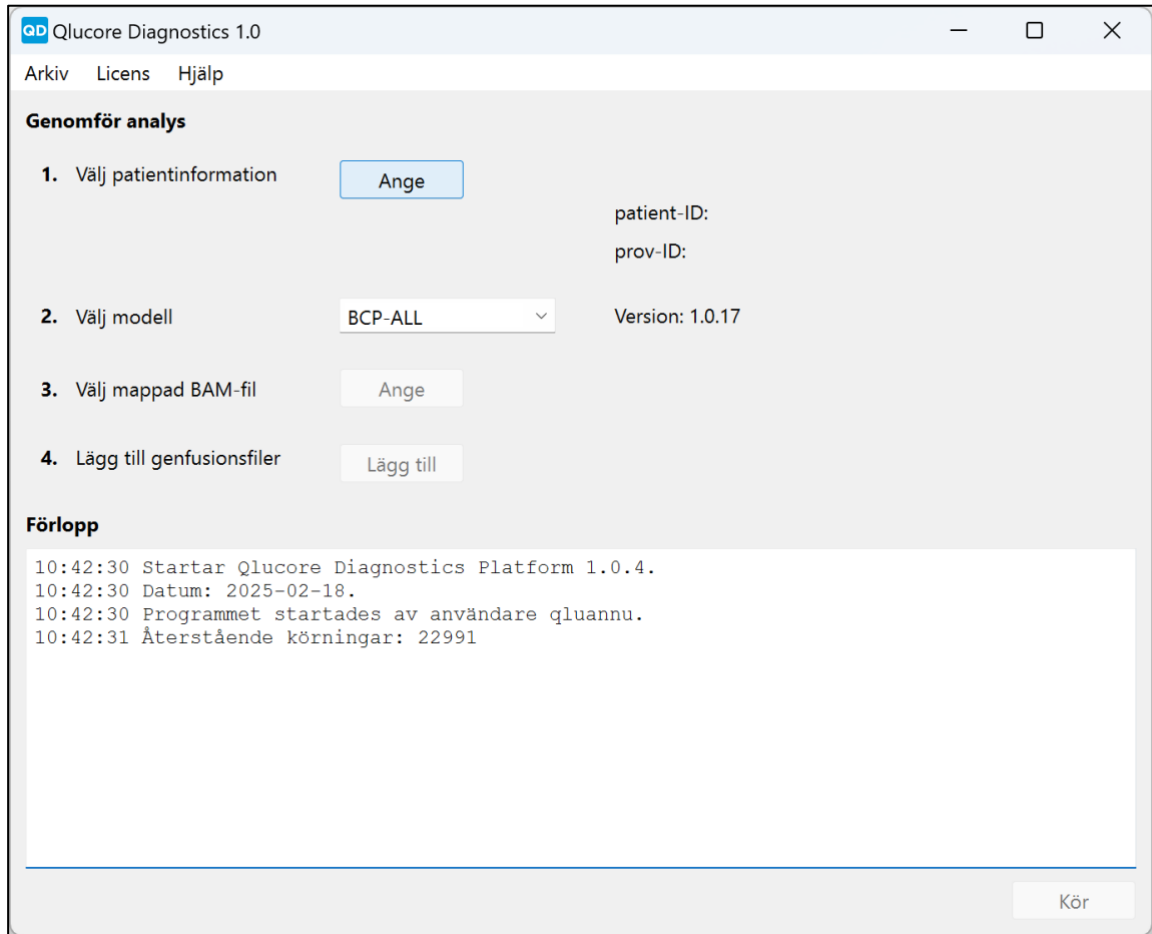
Det kan finnas upp till sex egna fält. Om fler än sex anpassade etiketter anges kommer plattformen inte att kunna läsa filen.

Alla TagName- och DisplayName-värden får innehålla högst 64 Unicode-tecken. Om något av värdena överskrider detta blir filen ogiltig.

18.7.3. Läs in analysfilerna

För att genomföra en körning måste alla filer som hör till körningen först läsas in. Det görs som ett första steg i dialogrutan **Genomför analys**.

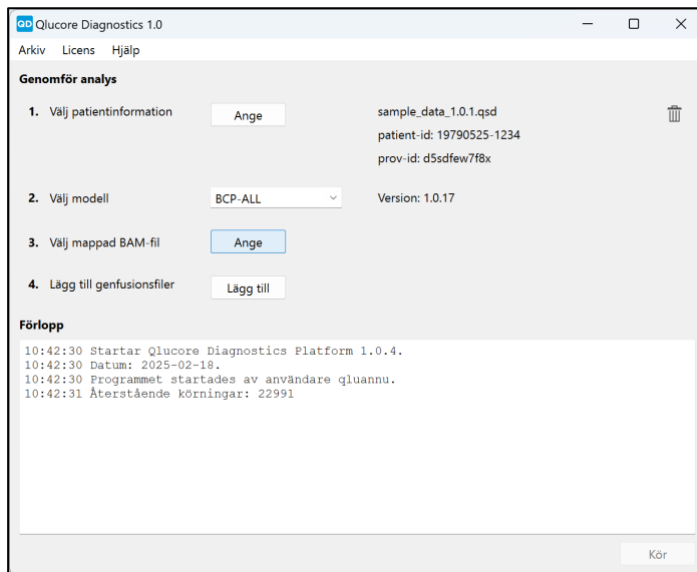
1. Klicka på knappen **Ange** i huvudfönstret, bredvid **Välj patientinformation**, för att välja rätt patientdatafil.



En dialogruta med en filutforskare visas.

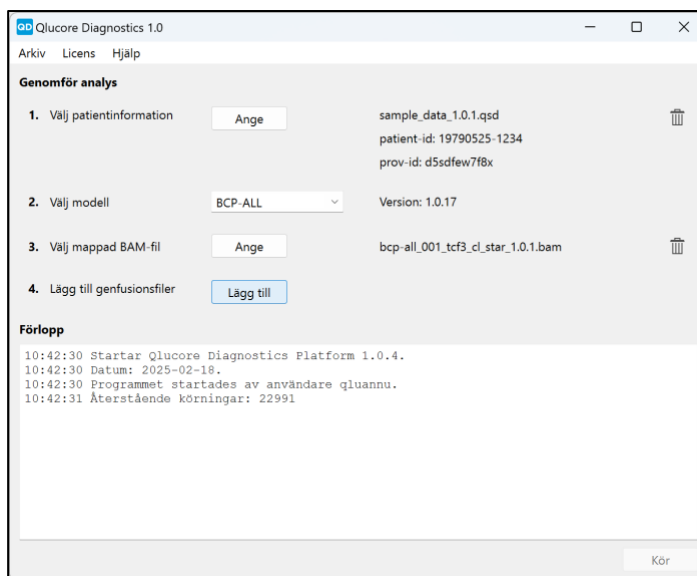
2. Markera relevant QSD-provfil. Patientdatafilen måste vara formaterad enligt beskrivningen i **18.7.2. Förbereda QSD- och QCSLS-filer** ovan.
3. Klicka på **Öppna**.
4. Markera den modell som ska användas, i rullistan **Välj modell**, som innehåller alla installerade modeller.

5. Klicka på knappen **Ange** bredvid **Välj mappad BAM-fil**.



En dialogruta med en filutforskare visas.

6. Markera relevant BAM-fil. Den mappade BAM-filen måste vara förberedd enligt beskrivningen i **18.6.1. Köra STAR** för att kunna användas i analysen.
7. Klicka på **Öppna**.
8. Klicka på knappen **Lägg till** bredvid **Lägg till genfusionsfiler**. Minst två och maximalt tre fusionsfiler kan läggas till för en körning.

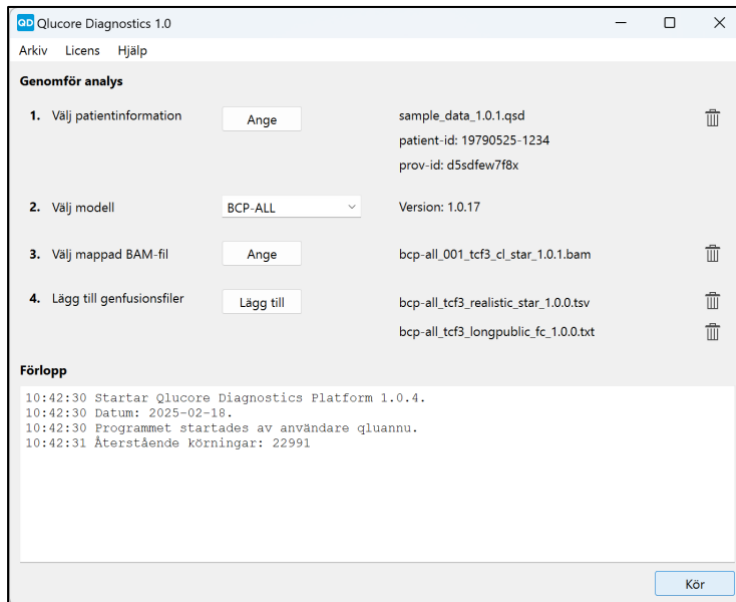


Ett filutforskarfönster visas.

9. Markera genfusionsfilerna. De kan antingen ha filtillägget .tsv eller .txt. Genfusionsfilerna måste vara förberedda enligt **18.6.2. Köra STAR-Fusion—18.6.4. Köra Arriba**.
10. Klicka på **Öppna**.

Obs! Det går inte att markera flera filer i filutforskaren på samma gång, så för att lägga till mer än en fusionsfil måste du klicka på **Lägg till** upprepade gånger.

Efter det har alla nödvändiga filer lästs in, och analysen kan genomföras. Klicka på **Kör** för att genomföra analysen av filerna.



Filerna analyseras och en förhandsvisning av resultatet visas.


Obs! När den första körningen görs kan en varning om lokal brandvägg komma att visas. Läs mer i **13. Datasäkerhetsaspekter** där det finns mer information om IT-säkerhet.

Fältet med förloppsinformation visar viktiga händelser som inträffar på plattformen, för att visa att de åtgärder som förväntas faktiskt äger rum, som ett resultat av användarens instruktioner, såväl som felmeddelanden och varningar som visas om något går fel.

18.8. Förhandsvisa resultaten

När analysen är slutförd visas en förhandsvisning av resultaten:



Förhandsgranskning av rapport
×



Klinisk rapport från Qlucore Diagnostics BCP-ALL

Patient-ID: 19790525-1234

Rapporten skapad: 18 feb 2025 10:48:43

RNA-sekvensering för upptäckt av genfusioner och subtypklassificering av BCP-ALL, baserat på genuttryckssignaturer

Patientens namn	Ellen Ripley	Registreringsdatum	2023-Mar-14 03:14:15
Patient-ID	19790525-1234	Typ av prov	Blood sample
Prov-ID	d5sdfew7f8x	Analysmetod	RNA-sekvensering (heltranskriptomsekvensering, WTS)
BAM-fil från RNA-sekvensering	bcp-all_001_tcf3_cl_star_1.0.1.bam	Fusionsfil från Arriba	
Fusionsfil från STAR-Fusion	bcp-all_tcf3_realistic_star_1.0.0.tsv	Fusionsfil från FusionCatcher	bcp-all_tcf3_longpublic_fc_1.0.0.txt

Sammanfattning

Klassificering till en eller flera av följande sex subtyper av B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi (BCP-ALL): ETV6::RUNX1 or ETV6::RUNX1-like, TCF3::PBX1, BCR::ABL1 or BCR::ABL1-like, KMT2A(MLL)-rearranged, DUX4-rearranged, High hyperdiploidy.

Upptäckta genfusioner av betydelse: TCF3::PBX1

Genuttrycksbaserad subtypklassificering: TCF3::PBX1

Slutsats

Ingen ytterligare slutsats har lagts till av laboratoriet.

Analysresultat

Klassificering av subtyp (baserad på genuttryck)	Provet i förhållande till träningsdata
Subtyp	Sannolikhet (%)

Redigera

Slutsats

Spara

PDF

Ny analys

Klicka på knappen **Slutsats** i förhandsvisningen för att lägga till kommentarer eller slutsatser kring analysresultatet. Det som skrivs in i den här textrutan visas sedan under rubriken **Slutsats** i den slutliga rapporten som exporteras från Qlucore Diagnostics.

Observera att det inte finns möjlighet att lägga till kommentarer i rapporten om Qlucore Diagnostics förs i kommandoradsläge.

18.9. Exportera rapporten

Klicka på knappen **PDF** för att exportera en PDF-version av analysresultatet, när förhandsgranskningen av rapporten är klar:

Ett filutforskarfönster visas, där du kan välja var den exporterade rapporten ska sparas.

Obs! Så länge du inte stänger förhandsgranskningsfönstret eller klickar på knappen **Ny analys** visar huvudfönstret de filer du har läst in, så att du kan kontrollera vilka filer som faktiskt har använts i analysen.

19. Tolka rapporten

Rapporten som exporteras visar resultatet av analysen, tillsammans med beskrivningar av de metoder som använts i analysen samt information om patienten, indatafilerna och vilken version av modellen som har använts. Rapporten innehåller följande delar:

19.1. Sammanfattning av resultat

Den översta delen av rapporten visar information om patienten, vilken typ av prov som använts för analysen, vilken analysmetod som har använts, modellversion och datum för körningen. Under rubriken **Sammanfattning** presenteras de viktigaste resultaten av analysen, vilka beskrivs i detalj längre ned i rapporten.

19.2. Slutsats

Om operatören har lagt till kommentarer i förhandsvisningen av rapporten (se **18.8. Förhandsvisa resultaten** ovan), visas de under den här rubriken.

19.3. Analysresultat

19.3.1. Klassificering av subtyper

Avsnittet **Analysresultat** visar resultatet av klassificeringen av subtyper av BCP-ALL. Varje prov analyseras för följande sex subtyper:

- *BCR::ABL1* eller *BCR::ABL1*-like
- *DUX4*-rearranged
- *ETV6::RUNX1* eller *ETV6::RUNX1*-like
- High hyperdiploidy
- *KMT2A(MLL)*-rearranged
- *TCF3::PBX1*

Tabellen **Analysresultat** visar alla upptäckta subtyper och deras respektive procentuella sannolikhetsvärden, sorterade från högre till lägre procenttal.

Modellen använder en separat klassificerare för varje subtyp, vilket betyder att den sammanräknade procentsiffran för sannolikheten kan överstiga 100 %.

Om analysen visar att *ingen* av subtyperna har en sannolikhet på mer än 50 % kommer tabellen **Klassificering av subtyper** att ersättas av ett meddelande om att klassificeringen varit resultatlös. Det betyder att programvaran inte med tillräckligt hög säkerhet kunde upptäcka några av subtyperna i listan i det prov som analyserats.

19.3.2. Provets förhållande till träningsdata

PCA-plotten (Principal Component Analysis) som visas under **Analysresultat** visar hur det analyserade provet förhåller sig till träningsdata.

19.3.3. Genfusioner av betydelse

Minst två och högst tre indatafiler med genfusionsinformation kan läsas in för analys i Qlucore Diagnostics. Resultatet av genfusionsanalysen visas i tre nivåer, Tiers, där de som anses mest betydelsefulla presenteras högst upp i rapporten.

Varje tabell visar information om vilken genfusion som har upptäckts, fusionens position, antal spanning fragments och breakpoint reads, samt om fusion callern har bedömt att fusionen är in-frame. Tabellerna visar även om genfusionen har mappats mot Mitelman-databasen och vilken fusion caller som har rapporterat genfusionen. Mer än en fusion caller har rapporterat samma instans av den genfusionen, placeras de under varandra i listan. Genfusionerna i listan sorteras enligt antalet breakpoint reads.

Tabellhuvud	Format	Beskrivning
Genfusion	Gen A::Gen B	Gensymbol för den första och den andra genen i fusionen.
Position A/B	[Kromosomnamn] [position]	Kromosomposition hos breakpoint i gen A och gen B.
Spanning fragments	Heltal	Antal spanning reads över bindningen.
Breakpoint reads	Heltal	Antal reads över bindningen.
Fusion frameshift	'In-frame'; 'Out-of-frame'; '-'	Om fusionen är in-frame eller inte.
Databas	'Mitelman'; '-'	Om fusionen är mappad till Mitelman-databasen eller inte.
Fusion caller	'Arriba'; 'FusionCatcher'; 'STAR-Fusion'	Den fusion caller som upptäckte fusionen.

Genfusioner i **Tier 1** finns med i listan med klassificering av BCP-ALL enligt den femte utgåvan av WHO Classification of Haematolymphoid Tumours [[Ref. 1](#)] och/eller International Consensus Classification (ICC) of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia [[Ref. 2](#)].

Dessutom ska genfusionen uppfylla följande kriterier för att visas i listan Tier 1:

- ha minst 1 spanning fragment och 1 breakpoint read som har upptäckts av minst en fusion caller.
- bedömts vara in-frame av minst en fusion caller.

Men om en andra fusion caller har använts, och samma instans av genfusionen i Tier 1 rapporterades av den andra fusion callern, men kriterierna för Tier 1 här ovan inte uppfylls, kommer Tier 1-tabellen i rapporten att visa resultatet för den här instansen av genfusionen även för den andra fusion callern.



Tabellen med genfusioner i Tier 1 kan innehålla genfusioner som inte är relevanta för BCP-ALL eftersom definitionerna i riktlinjerna innehåller 'wildcards'.

Tabellen **Tier 2** visar upptäckta genfusioner som inte anses lika betydelsefulla som matchningarna i **Tier 1**, men som fortfarande kan ha betydelse för hur rapporten ska tolkas. En genfusion i **Tier 2** måste mappas till BCP-ALL i Mitelman-databasen och ha minst 1 spanning fragment och 1 breakpoint read som har upptäckts av minst en fusion caller. Det finns inga krav på in-frame-bedömningar i **Tier 2**-tabellen. Det betyder att en genfusion som ingår i WHO:s och ICC:s riktlinjer, som endast har upptäckts vara out-of-frame eller okänd ("") av alla fusion callers, visas i **Tier 2**-tabellen.

Ett exempel på en sådan genfusion är *DUX4*-rearrangement, som är svår att mappa, på grund av *DUX4*-regionens repetitiva uppbyggnad, samt i fusioner mellan *DUX4* och *IGH*-lokus, som är mycket polymorfisk. Det är mycket troligt att fusion callern bedömer att ett *DUX4*-rearrangement är out-of-frame eller okänd, och därför kommer genfusionen att visas i **Tier 2**-tabellen, trots att *DUX4*-rearrangement ingår i riktlinjerna från WHO och ICC.

Genfusioner i **Tier 3** visas i Appendix.

Trevägsfusioner kan inte upptäckas av någon fusion caller och visas därför inte i någon av tabellerna. Mitelman-databasen innehåller en trevägsfusion som är relevant för *BCP-ALL: BCR::RALGPS1::ABL1*.

FusionCatcher innehåller alternativa scaffolds av kromosomer när den mappar till referensgenomet GRCh37 (hg19). Vissa transkript kan inte mappas korrekt och tilldelas i stället alternativa scaffolds, såsom 'Un_gl000228', eller helt enkelt 'not converted'. Dessa data kopieras som de är till fälten 'Position A/B' i genfusionstabellerna i rapporten. Data är inte bristfälliga, men mappningen till kromosomer är inte entydig.

19.3.4. Kvalitetsmått

Under rubriken Kvalitetsmått visas information om kvaliteten på BAM-filen som använts som indata för analysen.

Värdet **Mappade parade läsningar** anger det antal parade läsningar för paired-end-sekvensering i provet som mappades till referensgenomet. En parad läsning mappas här om minst en region i referensgenomet har en sekvens som liknar läsningarna.

Parade läsningar som mappar till features (%) anger antalet parade läsningar som entydigt kunde tilldelas en feature (dvs. inom en gen i referensgenomet). Dessa features bildas genom att lägga ihop alla exoner i en gens alla transkript. En parad läsning tilldelas en feature om den helt och hållet ingår i denna feature. Läsningar som tilldelas flera features räknas inte.

Andel parade läsningar som mappar till features (%) visar "parade läsningar som mappar till features" delat med "mappade parade läsningar", dvs. andelen parade läsningar som innehåller information om genuttryck. Det är en global indikator på den övergripande noggrannheten i sekvenseringen och cirka 70–90 % av läsningarna förväntas mappas för det mänskliga genomet.

Normalcells-score representerar innehållet av tumörceller i ett prov. Det beräknas utifrån gener som uttrycks på olika sätt mellan tre normala benmärgsprov och proven i träningsdatasetet för BCP-ALL. Den första principalkomponenten i uttrycksnivåerna för dessa gener i träningsdatasetet beräknas. Värdet normaliseras sedan, till ett medelvärde för provet som är 0, med en varians som är 1. Samma linjära kombination av genuttrycksvärden beräknas för det analyserade provet. Normalcells-scoret bör vara högre för prov med större andel normala celler och lägre i prov med lägre andel normala celler. Men det är inte något absolut värde, som exempelvis att innehållet är 30 % normala celler.

Local outlier factor är ett sätt att bedöma om ett prov är en avvikelse eller inte. Local densities beräknas för provet likväl som för närliggande prov. Densiteten är högre om det finns flera prov i närheten. Värdet Local outlier factor beräknas genom att jämföra densiteten i provet med den genomsnittliga densiteten i närliggande prov. Värdet nära 1 betyder att provet har en densitet som kan jämföras med närliggande prov, vilket betyder att provet inte är en avvikelse. Ett värde under 1, vilket är sällsynt, visar också att provet inte är en avvikelse. Höga värden visar att provet skiljer sig från närliggande prov.

Local outlier factor ger ingen information om varför provet är annorlunda, orsakerna till det kan vara biologiska eller tekniska.

Paired reads inner distance visar avståndet mellan slutet av den första läsningen och början på nästa. Värdet kan vara negativt om de två läsningarna överlappar varandra. Eftersom nukleotiderna mellan den första och den andra läsningen är okända blir värdet på inner distance en beräkning som baseras på det värde som referensgenomets sekvens har. Introner räknas inte med när inner distance och outlier fragments beräknas (fragment med en beräknad inner distance under -250 eller över 250) ignoreras.

Värdena för **Reads fractions** visar hur läsningarna tilldelas strängar. Värdet beror på strängen hos en feature, läsningens sträng och om läsningen är den första eller den andra i paret. Strängspecifika biblioteksprotokoll bevarar informationen om vilken sträng mRNA:t kom ifrån, medan protokoll utan strängar inte har någon sådan information. Protokoll för förstasträngssyntes amplifierar enbart cDNA-strängens mall, vilket betyder att nästan alla läsningar ska tilldelas den reverse-strängen. Protokoll för andrasträngssyntes markerar och degraderar cDNA-strängens mall, vilket betyder att nästan alla läsningar ska tilldelas den forward-strängen. För stränglösa biblioteksprotokoll bör cirka hälften av läsningarna tilldelas varje sträng. Parade läsningar anses vara tvetydiga om de inte kan tilldelas någondera strängen (på grund av överlappande gener i olika strängar). Enbart parade läsningar inom features tas med när andel läsningar beräknas.

19.3.5. Indata

Avsnittet **Indata** innehåller information om de filer som har använts av Qlucore Diagnostics för just den här analysen. Avsnittet Profil visar BAM-filens namn, Referensgenom visar vilken version av referensgenomet som har använts och avsnittet Genfusionsfil(er) visar en lista med namnen på de genfusionsfiler som har lästs in.

19.3.6. Appendix

I Appendix finns en lista med genfusioner som inte ingår i klassificeringen av BCP-ALL enligt WHO eller ICC, och som inte har rapporterats ingå i BCP-ALL enligt Mitelman-databasen, men som fortfarande kan ha betydelse för hur analysen ska tolkas.

Ett exempel på en sådan genfusion är *DUX4*-rearrangement, som är svår att mappa, på grund av *DUX4*-regionens repetitiva uppbyggnad, samt i fusioner mellan *DUX4* och *IGH*-lokus, som är mycket polymorfisk. Arriba och STAR-Fusion kan rapportera *DUX4*-rearrangement som *DUX4L** (* kan vara vilken som helst av de *DUX4*-lika pseudogener som finns i det mänskliga genomet) vilken inte mappas till *DUX4* och BCP-ALL i Mitelman-database, och därför visas i Appendix.

20. Kommandoradsläge

När Qlucore Diagnostics körs i kommandoradsläge är det möjligt att köra flera analyser efter varandra, utan att körningarna behöver startas var för sig. När programmet körs från kommandoraden skickas alla indatafilerna till programmet utan användarens inblandning via det grafiska användargränssnittet.



För att kunna köra Qlucore Diagnostics i kommandoradsläge måste du ha kunskap om hur terminalen på datorn fungerar.

20.1. Förutsättningar

Innan Qlucore Diagnostics körs i kommandoradsläge måste du ange en giltig licens och välja språk. Detta görs från det grafiska användargränssnittet i Qlucore Diagnostics, enligt beskrivningen i **17. Köra Qlucore Diagnostics för första gången**.

Stäng det grafiska användargränssnittet när licens och språk har konfigurerats, för att säkerställa att inställningarna har sparats.

För att kunna köra programmet i kommandoradsläge behöver du känna till var på ditt system den körbara filen finns. Fråga din IT-administratör om du är osäker. Du måste också känna till var de indatafiler och modellfiler du tänker använda finns.



Modellen som används i kommandoradsläget pekar på en modellfil som lagras på disk och som är helt oberoende av de modeller som installeras med programmet som använder det grafiska användargränssnittet. Kontrollera att rätt version av modellen anges när kommandoradsläget används.

20.2. Ange PATH i Windows

I Windows är standardsökvägen till den körbara filen:

C:\Program Files\Qlucore\Qlucore Diagnostics 1.0\Bin\QlucoreDiagnostics.exe.

För att göra det enklare att köra programmet i kommandoradsläget är det en bra idé att ange sökvägen till Qlucore Diagnostics i systemvariabeln PATH på ditt system. Fråga din IT-administratör om du är osäker på hur du ska göra detta. Om du inte gör detta måste hela sökvägen till den körbara filen anges varje gång du kör kommandot.

20.3. Starta terminalen i Windows

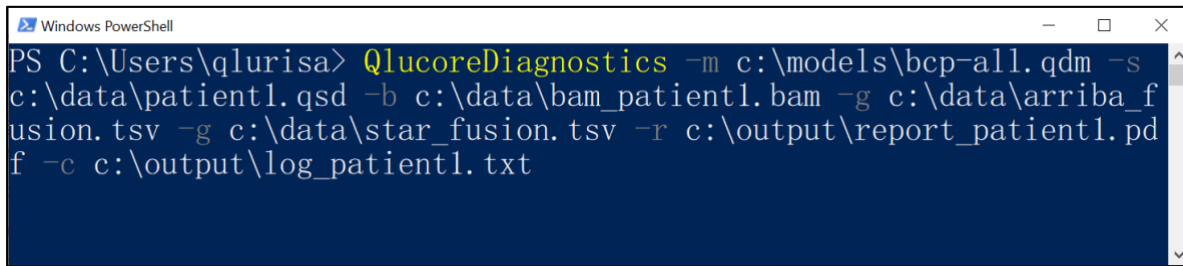
I Windows är de två vanligaste terminalprogrammen **Kommandotolken**, som finns under **Start/Windows-systemet/Kommandotolken** och **PowerShell**, som finns under **Start/Windows PowerShell/PowerShell**.

20.4. Genomföra en körning i Windows

I följande exempel antar vi att det finns en mapp på din disk som heter **C:\data** där indatafilerna lagras. Vi antar också att det finns en mapp som heter **C:\output**, där utdatafilerna kan lagras, och att en giltig modellfil finns i mappen **C:\models**.

Sökvägarna till dessa filer skickas som argument till programmet. Före sökvägen finns ett bindestreck och en bokstav som visar vilken filtyp sökvägen pekar på. En lista över giltiga argument finns i avsnitt **20.8 Argument som kan användas** i kommandoradsläget.

Exempel med Windows PowerShell:



```

PS C:\Users\qlurisa> QlucoreDiagnostics -m c:\models\bcp-all.qdm -s
c:\data\patient1.qsd -b c:\data\bam_patient1.bam -g c:\data\arriba_f
usion.tsv -g c:\data\star_fusion.tsv -r c:\output\report_patient1.pd
f -c c:\output\log_patient1.txt
    
```

Bild 2. Körning med PowerShell.

Kommandot som skrivits in ovan är **QlucoreDiagnostics -m c:\models\bcp-all.qdm -s c:\data\patient1.qsd -b c:\data\bam_patient1.bam -g c:\data\arriba_fusion.tsv -g c:\data\star_fusion.tsv -r c:\output\report_patient1.pdf -c c:\output\log_patient1.txt**.

I exemplen ovan har vi antagit att PATH-variabeln för den körbara filen med namnet QlucoreDiagnostics har angetts korrekt enligt beskrivningen ovan. Om så inte är fallet måste hela sökvägen till den körbara filen skrivas in, och syntaxen skiljer sig något mellan **Kommandotolken** och **PowerShell**.

20.5. Ange PATH på Mac

På Mac är sökvägen till den körbara filen vanligtvis:

/Application/Qlucore Diagnostics.app/Contents/MacOS/Qlucore Diagnostics.

För att göra det enklare att köra programmet i kommandoradsläget är det en bra idé att ange sökvägen till Qlucore Diagnostics i systemvariabeln PATH på ditt system. Fråga din IT-administratör om du är osäker.

20.6. Starta terminalen på Mac

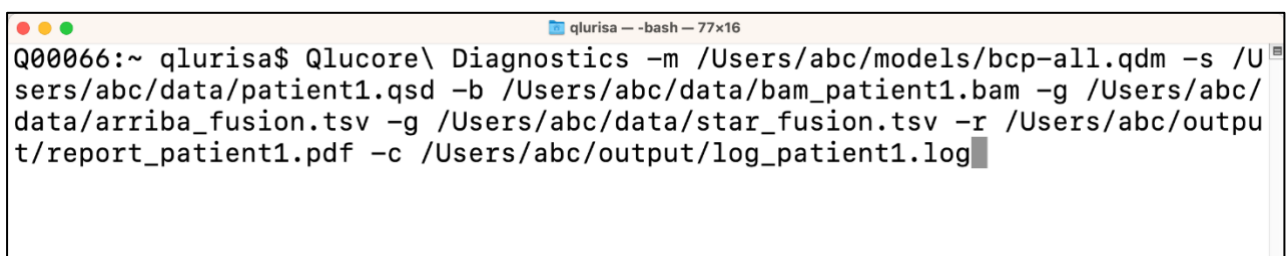
På Mac finns terminalprogrammet under **/Applications/Utilities/Terminal**.

20.7. Genomföra en körning på Mac

I följande exempel antar vi att det finns en mapp på din disk som heter **/Users/abc/models** där modellfilerna lagras och en mapp som heter **/Users/abc/data** där indatafilerna lagras. Vi antar vidare att det finns en mapp som heter **/Users/abc/output** där utdatafilerna lagras.

Sökvägarna till dessa filer skickas som argument till programmet, och före varje sökväg finns ett bindestreck och en bokstav som anger vilken typ av fil som sökvägen pekar på. En lista över giltiga argument finns i avsnitt **20.8 Argument som kan användas** i kommandoradsläget.

Exempel med Mac Terminal:



```

qlurisa ~ -bash -- 77x16
Q00066:~ qlurisa$ Qlucore\ Diagnostics -m /Users/abc/models/bcp-all.qdm -s /U
sers/abc/data/patient1.qsd -b /Users/abc/data/bam_patient1.bam -g /Users/abc/
data/arriba_fusion.tsv -g /Users/abc/data/star_fusion.tsv -r /Users/abc/outpu
t/report_patient1.pdf -c /Users/abc/output/log_patient1.log
    
```

Bild 3. Körning med Mac Terminal

Kommandotypen ovan är **Qlucore\ Diagnostics -m /Users/abc/models/bcp-all.qdm -s /Users/abc/data/patient1.qsd -b /Users/abc/data/bam_patient1.bam -g /Users/abc/data/arriba_fusion.tsv -g /Users/abc/data/star_fusion.tsv -r /Users/abc/output/report_patient1.pdf -c /Users/abc/output/log_patient1.log.**

I exemplet ovan har vi antagit att PATH-variabeln har angetts korrekt enligt beskrivningen ovan. Om detta inte har gjorts måste den fullständiga sökvägen för den körbara filen skrivas in.

Observera att den körbara filen på Mac heter **Qlucore Diagnostics**, med ett mellanslag, och måste därför skrivas in som **Qlucore\Diagnostics**.

20.8. Argument som kan användas i kommandoradsläget

Värde	Argument	Beskrivning
-s, --sample-file	filepath	Fullständig sökväg till provfilen (obligatorisk).
-m, --model-file	filepath	Fullständig sökväg till modellfilen (obligatorisk).
-b, --bam-file	filepath	Fullständig sökväg till BAM-filen. (Obligatorisk)
-g, --gene-fusions-file	filepath	Fullständig sökväg till fusionsfilen. Det här värdet måste anges minst två gånger och kan anges flera gånger för att ange mer än en genfusionsfil. (Obligatorisk)
-r, --report-file	filepath	Fullständig sökväg till rapportfilen. Filen ska ha filtillägget .pdf. (Obligatorisk)
-c, --case-log-file	filepath	Fullständig sökväg till körningens loggfil (valfri).
-h, --help	Ej tillämplig	Visar ett hjälpmeddelande.
-v, --version	Ej tillämplig	Visar plattformsversionen.

21. Uppdatera Qlucore Diagnostics

När en uppdaterad version av Qlucore Diagnostics finns tillgänglig kommer ett mejl att skickas till alla registrerade användare, till den e-postadress som användes vid registreringen av programvaran. Var noga med att uppdatera kontoinformationen så att e-postadressen är aktuell.

Ladda ned uppdateringen genom att klicka på länken i uppdateringsmejlet. Den nedladdade programvaran använder operativsystemets standardprogram för installation.



Vissa uppdateringar av Qlucore Diagnostics görs för att åtgärda säkerhetsproblem. En kvarstående risk finns, om informationen om uppdateringar inte uppfattas eller inga åtgärder vidtas.

Åtgärd

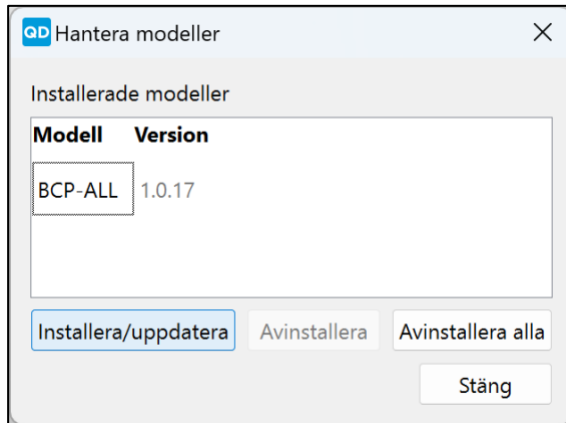
Bevaka den e-postadress som används för att ta emot information om produktuppdateringar, särskilt om en uppdatering krävs av säkerhetsskäl.

22. Hantera modeller i Qlucore Diagnostics

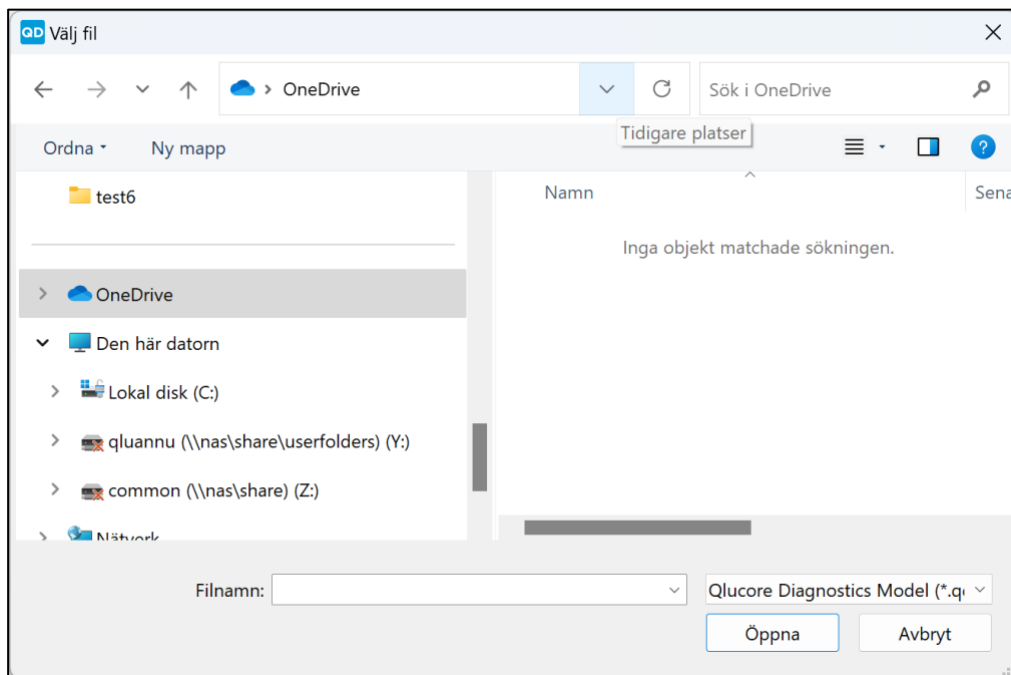
Använd dialogrutan **Hantera modeller** på **Arkiv>Hantera modeller** för att installera eller avinstallera modeller i Qlucore Diagnostics.

22.1. Uppdatera en modell

1. Välj **Arkiv>Hantera modeller**. Klicka på knappen **Installera/uppdatera** i dialogrutan som visas.



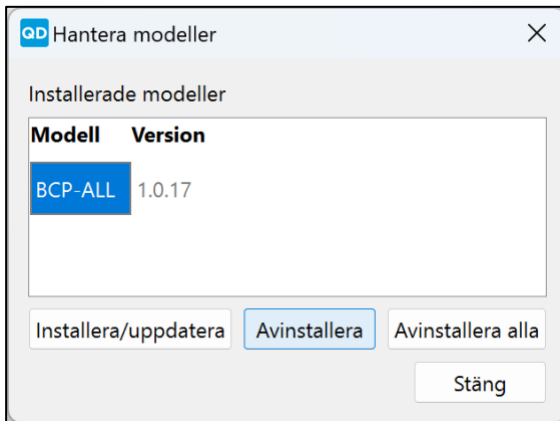
En dialogruta med en filutforskare visas.



2. Markera relevant modellfil.
3. Klicka på **Öppna** för att lägga till filen i listan **Installerade modeller**.

22.1.1. Avinstallera en modell

1. Välj **Arkiv>Hantera modeller** för att avinstallera en modell. Klicka på knappen **Avinstallera** i dialogrutan som visas.

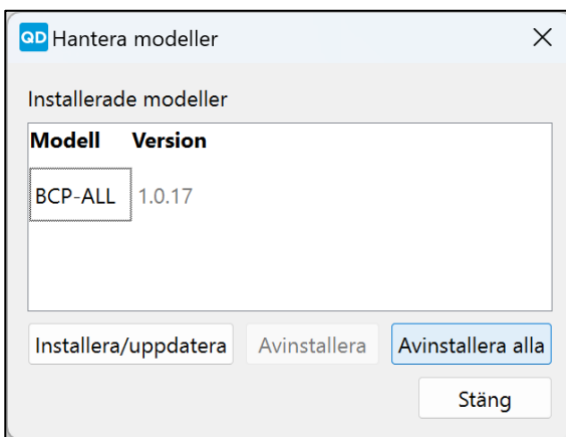


2. En bekräftelseruta visas. Klicka på **Ja** för att bekräfta avinstallationen av modellen.



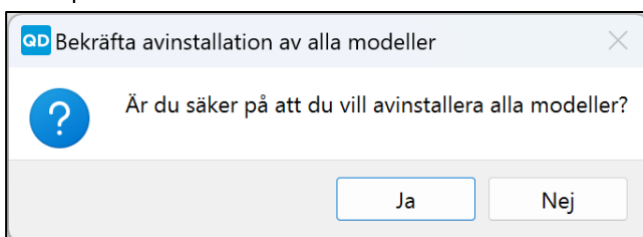
22.1.2. Avinstallera alla modeller

1. Välj **Arkiv>Hantera modeller** för att avinstallera alla modeller. Klicka på knappen **Avinstallera alla** i dialogrutan som visas.



En bekräftelseruta visas.

2. Klicka på **Ja** för att bekräfta avinstallationen av alla modeller.



23. Underhåll

Programvaran kräver inget underhåll.

24. Avinstallera Qlucore Diagnostics

24.1. Windows

Följ Microsofts instruktioner för att avinstallera eller ta bort programvara för att avinstallera Qlucore Diagnostics. Under **C:\ProgramData\Qlucore\Diagnostics**, kommer en XML-fil med inställningar (persistent_attributes.xml) och tre mappar; License, Models och system_log att finnas kvar. Om du väljer att ta bort dessa manuellt, kommer framtida installationer att behöva konfigureras om, licensen kommer att behöva aktiveras på nytt och modellerna måste installeras om, och loggfilerna kommer att gå förlorade.

24.2. Mac

Följ Apples instruktioner för att avinstallera eller ta bort programvara för att avinstallera Qlucore Diagnostics. Under **/Users/Shared/Qlucore/Diagnostics**, kommer en XML-fil med inställningar (persistent_attributes.xml) och tre mappar: License, Models och system_log att finnas kvar. Om du väljer att ta bort dessa manuellt, kommer framtida installationer att behöva konfigureras om, licensen kommer att behöva aktiveras på nytt och modellerna måste installeras om, och loggfilerna kommer att gå förlorade.

25. Felsökning

25.1. Plattformen startar inte

Om du inte kommer åt plattformen och programmet inte svarar kan det bero på att plattformen redan är öppen. Plattformen kan bara köras en gång i taget, av någon av datorns användare. För att lösa detta problem, kontrollera att ingen annan användare kör programmet på datorn.

25.2. Felmeddelanden

Följande tabell visar de varningsmeddelanden som kan visas i gränssnittet i Qlucore Diagnostics. Tecknen "%1", "%2" och "%3" är "wildcards", som kan ha olika värden beroende på i vilket sammanhang meddelandet visas.

Tabell 12. Felmeddelanden.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Körningen kan inte genomföras utan patientdatafil.	Ingen patientdatafil har lästs in.	Kontrollera att alla filer som behövs har lästs in innan körningen görs.
Maximalt 0 BAM-filer tillåts, men 1 angavs.	Du använde en BAM-fil för mycket.	Använd inte någon BAM-fil för körningen.
Minst 1 BAM-fil krävs, men 0 angavs.	Minst en BAM-fil krävs för att göra en körning.	Läs in en mappad BAM-fil för körningen.
Sökvägen '%1' pekar inte på någon giltig fil.	Ingen fil med korrekt filtyp kunde hittas på den angivna platsen	Ange en plats där den korrekta filen finns.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Felaktig fil '%1'. En BAM-fil förväntades.	Den angivna filen är inte en BAM-fil.	Välj en BAM-fil där en sådan förväntas.
BAM-filen är mappad med '%1' version %2, som inte stöds av modellen, eller så skiljer sig mappningskommandot från modellens instruktioner.	Mappningen av BAM-filen har gjorts med fel version av ett mappningsprogram, eller så fungerar inte de kommandon som har angetts med modellen som har använts.	BAM-filen ska mappas med STAR v2.7.8a och de kommandon som anges i Bruksanvisningen.
Felaktig fil '%1'. En genfusionsfil förväntades.	Filtypen är felaktig.	Välj en genfusionsfil med filtillägget .tsv eller .txt.
Sökvägen '%1' pekar inte på någon giltig fil.	Ingen giltig fil hittades på den angivna platsen.	Ange en plats som innehåller korrekt filtyp.
Endast en fusionsfil från varje caller tillåts.	Flera fusionsfiler från samma caller har angetts.	Läs inte in mer än en fusionsfil från varje caller.
Minst %1 fusionsfiler krävs, men %2 angavs.	För få fusionsfiler har lagts till.	Lägg till åtminstone det minsta antalet fusionsfiler.
Maximalt %1 fusionsfiler tillåts, men %2 angavs.	För många fusionsfiler har lagts till.	Lägg inte till fler fusionsfiler än det maximala antalet.
Den här modellen kräver en fil av typen %1.	Fel filtyp har valts.	Lägg till den filtyp som krävs för körningen.
%1 är den enda etiketten som 1 tillåts under rotetiketten i en QSD-fil.	En felaktig etiketttyp har lagts till i rotetiketten i QSD-filen.	Ändra QSD-filen så att den bara innehåller den tillåtna etiketten.
Det får inte finnas några okända etiketter i en QSD-fil. Hittade: %1, förväntat: %2.	En okänd etikett hittades i QSD-filen.	Följ QSD-exemplet i 18.7.2. Förbereda QSD- och QCSLS-filer.
QSD-värdet '%2' överskrider maxlängden som är %1.	Värdet överskrider det maximala antalet tecken.	Ange endast strängar som inte överskrider maxlängden.
Filen '%1' finns inte.	Det finns ingen fil på den här platsen.	Ange bara sökvägar till existerande platser.
Filen '%1' är inte en QSD-fil.	Fel filtyp har valts.	Välj en QSD-fil.
Försöker lägga till en QSD-fil. Formatnamnet ska vara '%1' men är '%2'.	Fel filformat har valts.	Välj en QSD-fil.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Försöker lägga till en QSD-fil. Versionen av '%1' ska vara %2 men är %3.	QSD-filens versionsnummer är felaktigt.	Markera en QSD-fil med rätt versionsnummer.
Ange en giltig sökväg till en rapportfil (*.pdf).	Ingen sökväg till en rapportfil angavs.	Ange en sökväg till en rapportfil (*.pdf).
Rapportfilen '%1' saknar filtilägget .pdf.	Den angivna sökvägen slutade inte med .pdf.	Avsluta sökvägen till rapporten med .pdf.
Det finns redan en rapport med namnet %1.	En rapport med det namnet har redan sparats.	Ange en sökväg till en fil som inte redan finns.
Kunde inte skapa katalogen för rapporten %1.	Mappen för rapporten kunde inte skapas.	Välj en annan plats eller skapa en mapp manuellt.
Kunde inte skapa katalog för logg %1.	Mappen för loggfilen kunde inte skapas.	Välj en annan plats eller skapa en mapp manuellt.
Kunde inte skapa loggfilen %1.	Loggfilen kunde inte skapas.	Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Kommandot innehåller ett okänt värde.	Ett otillåtet värde har använts i kommandotolken.	Kontrollera syntaxen i kommandona.
Det är inte tillåtet att välja flera värden för det här värdet.	Mer än ett värde har angetts.	Ta bort alla värden utom ett för det här värdet.
Fel vid läsning av kommandoradsparametrarna.	Argumenten skrevs inte in på rätt sätt.	Skriv in argumenten på rätt sätt enligt instruktionerna i 20. Kommandoradsläge .
Fel vid läsning av kommandoradsargumenten. En parameter måste ha ett värde.	Argumenten skrevs inte in på rätt sätt.	Skriv in argumenten på rätt sätt enligt instruktionerna i 20. Kommandoradsläge .
Fel vid läsning av kommandoradsargumenten. Hjälp och versionsalternativ får inte stå tillsammans.	Argumenten skrevs inte in på rätt sätt.	Skriv in argumenten på rätt sätt enligt instruktionerna i 20. Kommandoradsläge .
Den anpassade logotypfilen, \"%1\", finns inte.	Det finns ingen logotypfil (PNG) på den angivna platsen.	Ange korrekt sökväg till en logotypfil (PNG).
Filen \"%1\" är inte en PNG-fil.	Den markerade logotypfilen har fel format.	Välj en PNG-fil.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Bilden får inte vara större än %1 x %1 pixlar.	Bildfilen är för stor.	Kontrollera att bildfilen inte överskrider den största tillåtna storleken.
Högst %1 anpassade etiketter får användas.	För många anpassade etiketter har lagts till.	Ta bort överflödiga etiketter.
Det får inte finnas kopior av etiketterna.	Kopior av etiketter upptäcktes.	Ta bort kopior av etiketter.
Den anpassade QSD-etiketten '%2' överskrider maxlängden som är %1.	En etikett är för lång.	Korta ned etiketten så att det inte överskrider den maximala tillåtna längden.
Filen \"%1\" finns inte.	En fil saknas på den angivna platsen.	Välj en existerande sökväg.
Filen \"%1\" är inte en fil med anpassade etiketter.	En fil med anpassade etiketter som lagts till har fel filtyp.	Välj en QCMLS-fil.
Kunde inte lägga till en fil med anpassade etiketter. Formatnamnet ska vara %1 men är %2.	Fel filformat har angetts.	Använd filformatet QCMLS för att lägga till en fil med anpassade etiketter.
Kunde inte lägga till en fil med anpassade etiketter. Versionen av %1 ska vara %2 men är %3.	Fel version av QCMLS-formatet har använts.	Använd rätt version av QCMLS-formatet.
Plattformen kan inte hantera fler än %1 modeller.	Fler än det maximala antalet tillåtna modeller har lagts till.	Försök inte läsa in fler än det maximala antalet modeller som plattformen kan hantera.
Filen %1 hittades inte.	En BAM-fil hittades inte.	Välj en existerande BAM-fil.
Filen %1 kunde inte öppnas.	En BAM-fil kunde inte öppnas.	Välj en existerande BAM-fil.
Kunde inte ta bort en mapp. Starta om datorn.	En mapp kunde inte tas bort.	Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Kunde inte skapa en mapp. Starta om datorn.	En mapp kunde inte skapas.	Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Modellens sökväg '%1' finns inte.	Sökvägen som angavs till modellen finns inte.	Välj en existerande sökväg till modellen.
Filen '%1' är inte en modellfil. Välj en giltig modellfil (*.qdm).	En fil med fel filformat har valts.	Välj en fil med filtillet QDM.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Modellen saknar språket '%1'.	När körningen startades upptäcktes att modellen inte stöds av det språk som har valts.	Byt språk eller välj en modell som stödjer det valda språket.
Modellen (%1, version %2) kräver en version av plattformen som är %3 eller senare. Aktuell plattformsversion är %4.	Modellen är inte kompatibel med den aktuella plattformen.	Välj en annan modell som är kompatibel med plattformen, eller uppdatera plattformen.
Den här modellen (%1, version %2) uppfyller inte plattformens krav. Välj en senare modell, som stöder plattformsversion %3 eller senare.	Modellen är inte kompatibel med den aktuella plattformen.	Välj en nyare modell.
Plattformen är märkt med "Prestandatest" och är därför inte kompatibel med en modell som är märkt med %1.	Modellen är inte kompatibel med den aktuella plattformen.	Använd endast en CE-märkt plattform och CE-märkta modeller.
Plattformen är CE-märkt och är därför inte kompatibel med en modell som är märkt med %1.	Modellen är inte kompatibel med den aktuella plattformen.	Använd endast en CE-märkt plattform och CE-märkta modeller.
Filen '%1' finns inte. Välj en giltig modellfil (*.qdm).	Den valda sökvägen pekar inte på en fil som är giltig för den aktuella modellen.	Välj en existerande modellfil.
Filen '%1' är inte en modellfil. Välj en giltig modellfil (*.qdm).	Fel typ av fil har valts.	Välj en giltig fil, som har filtillägget QDM.
Filen '%1' finns inte. Välj en giltig modellfil (*.qdm).	En sökväg som inte finns har valts för modellen.	Välj en giltig fil, som har filtillägget QDM.
Försökte läsa in en fil med felaktigt format. Den här filen förväntar sig att etiketten %1 har en underordnad etikett med namnet %2.	Det finns fel i etiketterna i den valda filen.	Kontrollera att filens etiketter är korrekta, enligt beskrivningen i 18.7.2. Förbereda QSD- och QCMLS-filer.
Försökte läsa in en fil med felaktigt format. Den här filer förväntar sig etiketten %1.	Det finns fel i etiketterna i den valda filen.	Kontrollera att filens etiketter är korrekta, enligt beskrivningen i 18.7.2. Förbereda QSD- och QCMLS-filer.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Försökte läsa in en fil med felaktigt format. Allt innehåll i detta filformat måste föregås av en etikett.	Det finns fel i etiketterna i den valda filen.	Kontrollera att filens etiketter är korrekta, enligt beskrivningen i 18.7.2. Förbereda QSD- och QCSLS-filer.
Försöker läsa in en felaktigt formaterad fil, den får inte avslutas med innehåll.	Det finns fel i innehållet i den valda filen.	Kontrollera att filen är korrekt formaterad, enligt beskrivningen i 18.7.2. Förbereda QSD- och QCSLS-filer.
Försökte läsa in en fil med felaktigt versionsformat. Versionen måste ha två siffror med en punkt emellan.	Det finns fel i versionsformatet i den valda filen.	Kontrollera att versionsnumret är korrekt formaterat, som två heltal med en punkt mellan.
Försökte läsa in en fil med felaktigt versionsformat. Den del av versionsnumret som står före punkten (.) måste vara ett giltigt heltal.	Det finns fel i versionsformatet i den valda filen.	Kontrollera att versionsnumret är korrekt formaterat, som två heltal med en punkt mellan.
Försökte läsa in en fil med felaktigt versionsformat. Den del av versionsnumret som står efter punkten (.) måste vara ett giltigt heltal.	Det finns fel i versionsformatet i den valda filen.	Kontrollera att versionsnumret är korrekt formaterat, som två heltal med en punkt mellan.
Kunde inte kopiera körningens loggfil till %1.	Loggfilen för körningen kunde inte skapas på den angivna platsen.	Kontakta Qlucore Support om en omstart inte löser problemet.
Ett fel uppstod när körningen skapades.	Något gick fel med körningens inställningar.	Starta om plattformen.
Ingen licens hittades.	Ingen aktiv licens hittades.	Aktivera en ny licens.
Licensen (%1) har redan aktiverats.	Licensnyckeln används redan.	Använd en ny licensnyckel.
Inte en licensnyckel.	Licensnyckeln som angavs har fel format.	Ange en giltig licensnyckel.
Den här licensen har redan aktiverats.	Licensnyckeln används redan.	Använd en ny licensnyckel.
Den här licensen har aktiverats tidigare.	Licensnyckeln används redan.	Använd en ny licensnyckel.

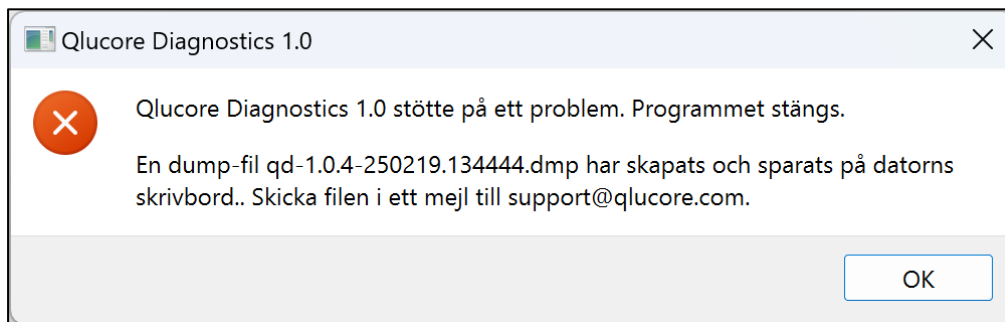
Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
Den här licensen har inga återstående körningar.	Alla körningar som hör till den här licensen har använts.	Aktivera en ny licens.
Aktiveringsnyckeln som angavs är inte giltig. Kontrollera att du har kopierat hela nyckeln. Formatet ska vara: XXXXX-XXXXX-XXXXX-XXXXX.	Licensnyckeln som angavs kan vara ofullständig.	Kontrollera att licensnyckeln som angavs har rätt format: XXXXX-XXXXX-XXXXX-XXXXX.
Den här licensen verkar redan ha aktiverats på en annan dator. Om så inte är fallet, kontakta Qlucore Support.	Licensnyckeln används redan.	Kontakta Qlucore Support om licensen inte har aktiverats redan.
Kontrollera att datorn har en fungerande Internet-uppkoppling och försök igen. Om datorn måste vara offline, kontakta Qlucore Support för att aktivera licensen manuellt.	Det finns ingen internetanslutning.	Kontrollera att det finns en fungerande internetanslutning för att aktivera licensen online, eller kontakta Qlucore Support för att göra en manuell licensaktivering utan uppkoppling.
Licensen är inte längre giltig.	Den aktiva licensen är inte längre giltig.	Aktivera en ny licens.
Licensen har slut på körningar.	Det maximala antalet körningar för den här licensen har uppnåtts.	Aktivera en ny licens.
Det finns inga körningar kvar och licensen har upphört att gälla.	Det maximala antalet körningar för den här licensen har uppnåtts, och den är inte längre giltig.	Aktivera en ny licens.
Licensen upphör att gälla om %n dag(ar).	Den aktiva licensen blir snart ogiltig.	Aktivera en ny licens.
Det finns bara %n körningar kvar.	Den aktiva licensen har snart uppnått det maximala antalet körningar.	Aktivera en ny licens.
Licensen löper ut om %1 dagar och det finns bara %2 körningar kvar.	Det maximala antalet körningar för den här licensen uppnås snart, och den kommer inte längre att vara giltig.	Aktivera en ny licens.
Den anpassade logotypfilen, \"%1\", finns inte.	Den tidigare valda logotypfilen kan inte hittas.	Välj en ny logotypfil under Inställningar.

Felmeddelande	Beskrivning	Åtgärd
En giltig sökväg med filtillägget .pdf krävs för att en PDF-rapport ska kunna exporteras.	Den angivna sökvägen slutar inte med .pdf.	Lägg till “.pdf” i rapportnamnet.
Inget språk har valts. Välj ett språk i dialogrutan Inställningar.	Ett språk måste väljas.	Välj ett språk i rullistan i dialogrutan Inställningar.
Tekniskt fel.	Internt tekniskt fel.	Kontakta Qlucore Support för mer information.

25.3. Programkrasch

25.3.1. Windows

Om Qlucore Diagnostics skulle krascha skapas en kraschdumpfil som sparas på datorns skrivbord. Skicka den filen till Qlucore Supports e-postadress, som visas i en dialogruta om programmet kraschar.



25.3.2. MacOS

Om Qlucore Diagnostics-plattformen kraschar visas följande dialogruta:



Följande steg rekommenderas:

1. Välj **Ignorera**.

2. Be systemadministratören att leta fram kraschrapportfilen i `~/Library/Logs/DiagnosticReports/`
3. Skicka kraschrapporten i ett mejl till Qlucore Support på support@glucore.com.

26. Relaterad dokumentation

Tabell 13. Lista över relaterad dokumentation.

Dokument-ID	Titel	Typ
	RNeasy Mini Handbook [Oktober 2019]	
	TruSeq RNA Library Prep Kit v2 guide [Mars 2014]	
	TruSeq Stranded mRNA Library Preparation guide [Oktober 2017]	
	Illumina Stranded mRNA Library Preparation kit [Juni 2022]	

27. Referenser

Tabell 14. Referenslista.

Referens	Dokument-ID	Titel	Typ
1		Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. <i>Leukemia</i> 36, 1720–1748 (2022).	
2		Arber, DA., Orazi, A., Hasserjian, RP. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. <i>Blood</i> 140 (11), 1200–1228 (2022).	

28. Tillverkarinformation

**Qlucore AB (publ)**

Scheelevägen 17

223 70 Lund

www.qlucore.com

Telefon: 046 – 286 3110

E-post: info@qlucore.com

28.1. SSP (Summary of Safety and Performance)

En kopia av *Summary of Safety and Performance (SSP)* kan laddas ned från Downloads på Qlucore.com. Eller kontakta närmaste Qlucore-kontor via någon av kontaktvägarna ovan.

28.2. Support

Support finns under Support på Qlucore.com, eller via e-post på support@qlucore.com.