

Annexe 3 : Test NGS « Standard of care » sur ADN pour l'analyse de tumeurs malignes hématologiques

Les gènes analysés par NGS “standard of care” sur ADN des tumeurs malignes hématologiques sont déterminés sur la base des critères suivants et doivent être:

- des biomarqueurs pour une **thérapie ciblée** remboursée en Belgique
- et/ou des biomarqueurs pour poser un **diagnostic** lié à l'application de guidelines (OMS¹, ELN²,...)
- et/ou des biomarqueurs pour déterminer un **pronostic** pour autant que celui-ci interfère avec la prise en charge du patient.

¹ WHO: Arber et al. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.

² ELN: Döhner et al. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

Ci-dessous, par pathologie, les gènes et exons à tester **au minimum**, par NGS ainsi que les indications sont décrits. Plusieurs combinaison des gènes et exons de différentes pathologies sont autorisées sur un seul test NGS qui pourra être pris en compte qu'une seule fois par phase d'investigation diagnostique.

- Leucémie aiguë myéloblastique (LAM):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS/ELN.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique et moléculaire des gènes de fusion sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse ou sur le sang avec une invasion des cellules leucémique.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes :

<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>CEBPA (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>DNMT3A (exon 8-23)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>

<i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>KIT (exon 8, exon 10, exon 17)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>NPM1 (exon 11-codon 288)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>RUNX1 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TP53 (exon 3-9)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>WT1 (exon 7, exon 9)</i>	<i>pronostic</i>

Si nécessaire, FLT3-ITD jusqu'à la longueur de 300bp doit être détecté avec une technique supplémentaire. Détecter CEBPA avec une autre technique est autorisée.

- Syndromes myélodysplasiques (SMD):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS ou une cytopénie persistante et inexpliquée avec une forte suspicion de SMD.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>DNMT3A (exon 8-23)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>RUNX1 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TP53 (exon 3-9)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>EZH2 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>

- Néoplasie myéloproliférative (NMP) – (prefibrotic) myélofibrose primitive:

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse (si dry tap: sur le sang).
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse (si dry tap: sur le sang).
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>JAK2 (exon 12-F537_I546), exon 14-codon 617)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL (exon 10-codon 515)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>EZH2 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>

- Néoplasie myelodysplasique/myéloproliférative avec ring sidéroblastes (thrombocytose ou pas):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>JAK2 (exon 14-codon 617)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL (exon 10-codon 515)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>

- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négative doit être démontré pour: *BCR-ABL1* gène de fusion (Philadelphia chromosome); avec éosinophilie pour: *PDGFRB* et *FGFR1* gènes de fusion, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>TET2</i> (exon 3, exon 9-11)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2</i> (exon 1-codon 95)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1</i> (exon 12)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SETBP1</i> (exon 4-hotspot)	<i>diagnostic/pronostic</i>

- Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négative doit être démontré pour: *BCR-ABL1* gène de fusion (Philadelphia chromosome), *PDGFRB* et *FGFR1* gènes de fusion, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>CSF3R</i> (exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)	<i>diagnostic/thérapeutic</i>
<i>SETBP1</i> (exon 4-hotspot)	<i>diagnostic/pronostic</i>
+ gènes NMP en LMMC:	
<i>JAK2</i> (exon 14-codon 617)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL</i> (exon 10-codon 515)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR</i> (exon 9)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2</i> (exon 3, exon 9-11)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2</i> (exon 1-codon 95)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1</i> (exon 12)	<i>pronostic</i>

- Leucémie chronique à neutrophiles (LCN):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négative doit être démontré pour: *BCR-ABL1* gène de fusion (Philadelphia chromosome), *PDGFRB* et *FGFR1* gènes de fusion, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR4*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>CSF3R</i> (exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791) + gènes LMMC en LMCa:	<i>diagnostic/thérapeutic</i>
<i>TET2</i> (exon 3, exon 9-11)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2</i> (exon 1-codon 95)	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1</i> (exon 12)	<i>pronostic</i>
<i>SETBP1</i> (exon 4-hotspot)	<i>diagnostic/pronostic</i>