

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 combinaisons 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 leucémiques.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes :

ASXL1 (exon 13=dernier exon)	pronostic
CEBPA (tous les exons)	diagnostic/pronostic
DNMT3A (exon 8-23)	diagnostic/pronostic
FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835)	pronostic/thérapeutique
IDH1 (exon 4-hotspot)	pronostic/thérapeutique

<i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>KIT (exon 8, exon 10, exon 17)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</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/thérapeutique</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 13=dernier exon)</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/thérapeutique</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)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 13=dernier exon)</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 à l'exclusion de LMMC, LMCA et LMMJ

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)</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 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 13=dernier exon)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SETBP1 (exon 4-hotspot)</i>	<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> (<i>exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791</i>)	<i>diagnostic/thérapeutic</i>
<i>SETBP1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
+ gènes NMP en LMMC:	
<i>JAK2 (exon 14-codon 617)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL (exon 10)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</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 13=dernier exon)</i>	<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-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:

CSF3R *diagnostic/thérapeutique*

(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)

+ gènes LMMC en LMCA:

TET2 (exon 3, exon 9-11) *diagnostic/pronostic*

SRSF2 (exon 1-codon 95) *diagnostic/pronostic*

ASXL1 (exon 13=dernier exon) *pronostic*

SETBP1 (exon 4-hotspot) *diagnostic/pronostic*

Genes	Transcript ID (NM)
ASXL1	NM_015338.5
CALR	NM_004343.3
CEBPA	NM_004364.3
CSF3R	NM_156039.3
DNMT3A	NM_175629.2
EZH2	NM_004456.4
FLT3	NM_004119.2
IDH1	NM_005896.3
IDH2	NM_002168.2
JAK2	NM_004972.3
KIT	NM_000222.2
KRAS	NM_004985.4
MPL	NM_005373.2
NPM1	NM_002520.6
RUNX1	NM_001754.4
SETBP1	NM_015559.3
SF3B1	NM_012433.3
SRSF2	NM_003016.4

TET2	NM_001127208.2
TP53	NM_000546.5
U2AF1	NM_006758.2
WT1	NM_024426.5