

## Bijlage 2: ComPerMed indicaties voor NGS bij vaste tumoren.

« Standard of care » DNA of RNA testing met NGS voor de analyse van kwaadaardige tumoren

De NGS test dient voor:

- een indicatie of tegenindicatie van een doelgerichte therapie terugbetaald in België
- en/of een diagnosestelling gebaseerd internationale richtlijnen
- en/of voor de bepaling van de prognose voor zover deze relevant is voor keuze van therapeutische opties bij de betrokken patiënt.

De NGS test moet worden uitgevoerd op tumorweefsel (tenzij anders vermeld bij de indicatie).

Als “driver mutatie” wordt beschouwd, elke pathogene of vermoedelijk pathogene variant in één van de genen in het minimale DNA-NGS genenpaneel beschreven in deze bijlage, voor die indicatie.

De NGS test omvat verplicht voor elke indicatie, minimaal volgende genen en regio's:

### - **Gemetastaseerd colorectaal carcinoom**

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<b>prognose/therapie</b>
<i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>therapie</b>
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>therapie</b>

### - **Longcarcinoom dat voldoet aan één van volgende condities:**

- Niet-squameus carcinoom (aanwezigheid van een adenocarcinoom (ADC) component of een weinig gedifferentieerd carcinoom waar een ADC niet kan worden uitgesloten)<sup>1</sup>
- Squameus carcinoom bij een patiënt die nooit/weinig heeft gerookt<sup>1</sup>
- Progressie **binnen 1 jaar** tijdens doelgerichte behandeling\*<sup>2</sup>

\* **In geval van progressie binnen 1 jaar is** het uitvoeren van een NGS test **is** toegestaan na positief advies door het MOC- (multidisciplinair oncologisch consult) team. A posteriori controle op dossier is mogelijk.

<sup>1</sup> <i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<b>therapie</b>
<sup>1,2</sup> <i>EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21),</i>	<b>therapie</b>
<sup>1</sup> <i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<b>prognose</b>
<sup>1,2</sup> <i>MET exon 14 skipping</i>	<b>therapie</b>
<sup>1,2</sup> <i>HER2 (exon 20)</i>	<b>therapie</b>
<sup>2</sup> <i>ALK (exon 20, exon 21, exon 22, exon 23, exon 24, exon 25)</i>	<b>therapie</b>

### - **Longcarcinoom (RNA-seq) waarbij geen enkele driver mutatie werd gevonden (met NGS of andere moleculaire techniek) of van een patiënt die nooit/weinig heeft gerookt**

Onderzoek naar fusies waarbij volgende genen betrokken zijn:

<i>ALK</i>	<i>therapie</i>
<i>MET exon 14 skipping.</i>	<i>therapie</i>
<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>	<i>therapie</i>
<i>RET</i>	<i>therapie</i>
<i>ROS1</i>	<i>therapie</i>

Indien wordt geopteerd voor een RNA-seq-panel, kan er in tegenstelling tot wat er in de lijst onder punt c van hoofdstuk VIII van de geneesmiddelen onder longcarcinoom- ALK en ROS1, voor de vermelde genen geen IHC worden aangerekend, met uitzondering voor de ALK IHC.

Indien wordt geopteerd voor een RNA-seq-panel, worden ROS1 en ALK aangerekend onder verstrekking 594090-594101 van artikel 33ter volgens de financieringstabel in bijlage 4. De aparte merkers (NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET) mogen niet bijkomend via een andere code van artikel 33bis of 33ter aangerekend worden.

- **Kanker van weke delen, vermoeden van GIST**

<i>e-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, exon 18, intron10/exon11 boundary)</i>	<i>diagnose</i>
<i>PDGFRA (exon 12, exon 14, exon 18)</i>	<i>diagnose/therapie</i>

- **Gemetastaseerd melanoom of melanoom met lymfekliermetastase stadium III**

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<i>therapie</i>
<i>e-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)</i>	<i>diagnose</i>
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>diagnose</i>
<i>TERT promotor (c.-124C&gt;T (C228T), c.-146C&gt;T (C250T))</i>	<i>diagnose/prognose</i>

- **Hooggradig niet-mucineus epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom**

<i>BRCA1 (alle coderende exonen en de splice site regio's)</i>	<i>therapie</i>
<i>BRCA2 (alle coderende exonen en de splice site regio's)</i>	<i>therapie</i>

- **Medulloblastoom**

<i>Lijst van genen: zie WHO</i>	<i>diagnose</i>
<i>Test gecentraliseerd (mogelijks buiten België)</i>	

- **Glioom**

<i>IDH1 (exon 4 (codon 132))</i>	<i>diagnose</i>
<i>IDH2 (exon 4 (codons 140, 172))</i>	<i>diagnose</i>
<i>H3F-3A (exon 2 (codon 28))</i>	<i>diagnose</i>
<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<i>diagnose</i>
<i>TERT promotor (c.-124C&gt;A (C228A), c.-124C&gt;T (C228T), c.-146C&gt;T (C250T))</i>	<i>diagnose/prognose</i>
<i>FGFR1 (exon 13 (codon 577), exon 15 (codon 687) (pediatrische tumoren)</i>	<i>diagnose</i>

**Specifieke sub-types gliomen (RNA-seq)**

In geval HE-kleuring en IHC een diagnose van pilocyttaire astrocytaire of pediatrische tumor doet vermoeden:

Onderzoek naar fusies waarbij volgende genen betrokken zijn:

<i>BRAF (pilocyttaire astrocytaire tumoren)</i>	<i>diagnose</i>
<i>MYB, MYBL1 (pediatrische tumoren)</i>	<i>diagnose</i>

- **Gemetastaseerd borstcarcinoom, ER positief en HER2 negatief:**

<i>ESR1* (exon 4, exon 5, exon 8)</i>	<i>therapie</i>
<i>PIK3CA* (exon 2, exon 5, exon 8, exon 10, exon 14, exon 21)</i>	<i>therapie</i>

\*op tumorstaal van weefsel of op vloeibare biopsie (als tumorstaal van weefsel niet beschikbaar is)

- **Schildkliercarcinoom:**

- Op FNA of biopsie, in geval van een folliculaire neoplasmie volgens cytologie (Bethesda klasse 3 of 4)

- Op histologische stalen: NIFTP en andere geselecteerde patiënten voor wie een NGS-test een definitieve diagnose toelaat (agressieve histologie; hoog-risico patiënten bij eerste diagnose gedefinieerd als T>2, or N1b, or M1; reïnterventie in geval van lokale persistente/recurrente ziekte; metastatische ziekte refractair aan radioiodine).

- **Gevorderd medullair schildkliercarcinoom \***

<i>BRAF (exon 15 (codon 600))</i>	<i>diagnose</i>
<i>KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>diagnose</i>
<i>HRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))</i>	<i>diagnose</i>
<i>NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon4 (codons 117, 146))</i>	<i>diagnose</i>
<i>TERT promotor (c.-124C&gt;T (C228T), c.-146C&gt;T (C250T))</i>	<i>diagnose</i>
<i>TP53 (alle coderende exonen en de splice site regio's)</i>	<i>diagnose</i>

*RET (exon 10, exon 11, exon 13, exon 14, exon 15, exon 16)\** *therapie*

- **Schildklier carcinoom zonder driver mutatie (RNA-seq):**

- Op FNA of biopsie, in geval van een folliculaire neoplasie volgens cytologie (Bethesda class 3 of 4).

- Op histologische stalen, voor NIFTP en andere geselecteerde patiënten.

Onderzoek naar fusies waarbij volgende genen betrokken zijn:

*RET*

**diagnose**

*NTRK1, NTRK2, NTRK3*

**diagnose**

*PAX8::PPARG*

**diagnose**

- **Pancreascarcinoom:**

Op FNA, in geval van de aanwezigheid van een cyste

*GNAS (exon 8, exon 9)*

**diagnose**

- **Gevorderd pancreas adenocarcinoom\***

*BRCA1\** (alle coderende exonen en de splice site regio's)

**therapie**

*BRCA2\** (alle coderende exonen en de splice site regio's)

**therapie**

\* op voorwaarde dat de geassocieerde therapie goedgekeurd is door EMA

- **Gemetastaseerd prostaatcarcinoom, resistent aan castratie\***

*BRCA1 (alle coderende exonen en de splice site regio's)*

**therapie**

*BRCA2 (alle coderende exonen en de splice site regio's)*

**therapie**

- **Sarcoom :**

Voor de bevestiging van een diagnose bij een vermoeden van specifieke sarcomen (intramuscular myxoma<sup>1</sup>, spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma<sup>2</sup>, chondrosarcoma<sup>3</sup>, desmoid tumor<sup>4</sup>, myopericytoma<sup>5</sup>, myofibroma<sup>5</sup>)

<sup>1</sup>*GNAS (exon 8, exon 9)*

**diagnose**

<sup>2</sup>*MYOD1 (exon 1 (codon 122))*

**diagnose**

<sup>3</sup>*IDH1 (exon 4), <sup>3</sup>IDH2 (exon 4)*

**diagnose**

<sup>4</sup>*CTNNB1 (exon 3), APC (alle coderende codonen en de splice site regio's)*

**diagnose**

<sup>5</sup>*PDGFRB (exon 11, exon 12, exon 14, exon 18)*

**diagnose**

- **Sarcoom waarvoor de ISH of IHC testen geen uitsluitel geven om een definitieve diagnose te stellen of negatief zijn (RNA-seq)**

Onderzoek naar fusies: WHO guidelines

**diagnose**

- **Endometrium carcinoom**

POLE (exon 9 (codons 286, 297), exon 13 (codons 411, 424), exon 14 (codons 456, 459, 465))

prognose/therapie

TP53 (alle coderende exonen en de splice site regio's)

prognose/therapie

- **Atypische melanocyttaire proliferatie (MELTUMP, IAMPUS, STUMP, ....)**

*BRAF (exon 15 (codon 600))* **therapie/diagnose**

*NRAS ((exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))* **therapie/diagnose**

*KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)* **therapie/diagnose**

*TERT promoter (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))* **therapie/diagnose**

*HRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))* **diagnose**

*GNA11 (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))* **diagnose**

*GNAQ (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))* **diagnose**

*NF1 (alle coderende exonen en de splice site regio's)* **diagnose**

*PTEN (alle coderende exonen en de splice site regio's)* **diagnose**

*TP53 (alle coderende exonen en de splice site regio's)* **diagnose**

- **Atypische melanocyttaire proliferatie (MELTUMP, IAMPUS, STUMP, ....) (RNA-seq)**

*ALK* **diagnose**

*RET* **diagnose**

*ROS1* **diagnose**

*NTRK1* **diagnose**

*NTRK3* **diagnose**

- **Uveamelanoom**

*GNAQ (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))* **diagnose**

*GNA11 (exon 4 (codon 183), exon 5 (codon 209))* **diagnose**

*BAP1 (alle coderende exonen en de splice site regio's)* **prognose**

*EIF1AX (alle coderende exonen en de splice site regio's)* **prognose**

*SF3B1 (exon 14, exon 15, exon 16, exon 18)* **prognose**

- **Speekselkliertumor**

Voor de bevestiging van een diagnose bij een vermoeden van een specifieke speekselkliertumor (Cystadenoom (RNAseq), Adenoïd cystisch carcinoom (RNAseq), Carcinoom ex pleomorf adenoom (RNAseq), Intraductaal carcinoom (RNAseq), Polymorf adenocarcinoom (DNAseq + RNAseq), Salivary duct carcinoom (DNA seq), Secretair carcinoom RNAseq)

Lijst van genen: zie WHO **diagnose**

- **Moleculair gedefinieerd niercarcinoom**

*ELOC* (alle coderende exonen en de splice site regio's) **diagnose**

*VHL* (alle coderende exonen en de splice site regio's) **diagnose**

*SMARCB1* (alle coderende exonen en de splice site regio's) **diagnose**

- **Moleculair gedefinieerd niercarcinoom (RNAseq)**

Onderzoek naar fusies of herschikkingen waarbij volgende genen betrokken zijn:

*TFE3* **diagnose**

*TFEB* **diagnose**

*ALK* **diagnose**

gene	Transcript ID (NM)
ALK	NM_004304.4
APC	NM_000038.4
<b>BAP1</b>	<b>NM_004656</b>
BRAF	NM_004333.5
BRCA1	NM_007294.3
BRCA2	NM_000059.3
CTNNB1	NM_001904.4
EGFR	NM_005228.4
<b>EIF1AX</b>	<b>NM_001412</b>
<b>ELOC</b>	<b>NM_005648</b>
ESR1	NM_000125.4
FGFR1	NM_001174067.1
<b>FGFR2</b>	<b>NM_000141</b>
<b>GNA11</b>	<b>NM_002067</b>
<b>GNAQ</b>	<b>NM_002072</b>
GNAS	NM080425.4
<b>H3F-3A</b>	<b>NM_002107.4</b>
HER2	NM_004448.3
HRAS	NM_005343.3
IDH1	NM_005896.3
IDH2	NM_002168.2
<b>ε-KIT</b>	<b>NM_000222.2</b>
KRAS	NM_004985.4
MET	<b>NM_001127500.3</b> <b>NM_000245.4</b>
MYB	NM_001130173.2
MYBL1	NM_001080416.4
MYOD1	NM_002478.5

NF1	NM_000267
NRAS	NM_002524.4
NRG1	NM_004495
NTRK1	NM_001007792.1
NTRK2	NM_006180.6
NTRK3	NM_001012338.3
PAX8	NM_003466.4
PALB2	NM_024675
PDGFRA	NM_006206.5
PDGFRB	NM_002609.4
PIK3CA	NM_006218.3
POLE	NM_006231.4
PPAR $\gamma$	NM_138711.6
PTEN	NM_000314
RET	NM_020975.6
ROS1	NM_002944.3
SMARCB1	NM_003073
SF3B1	NM_012433
TERT	NM_198253.2
TFE3	NM_006521
TFEB	NM_007162
TP53	NM_000546.5
VHL	NM_000551