

## Hæmatologisk cancer

### Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering



## Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Refraktære relaps ..... | 1 |
| Myeloid cancer .....    | 4 |

## Refraktære relaps

### Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Patienter med hæmatologisk cancer:

- Lymfomsygdomme
- Plasmacellesygdomme
- Kroniske myeloide neoplasier
- Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom

– og som er enten refraktære over for behandling har relaps/behandlingskrævende progression, og hvor godkendte behandlingsmuligheder er udtømte.

Desuden patienter med særlige tilfælde af hæmatologisk cancer med stor risiko for behandlingsrefraktaritet vurderet ud fra standardudredning (ek-sempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype (Rücker, Blood (2012) 119 (9): 2114–2121) og som på MDT er vurderet som højrisikosygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.

WGS i denne gruppe skal afklare, om patienter med refraktær eller relaps/behandlingskrævende progression af hæmatologisk cancer kan tilbydes targeteret behandling i fase-1 studier.

Inden for hver af de 4 nedenstående sygdomsgrupper skal diagnose være angivet i henhold til gældende WHO kriterier

**a) Lymfomsygdomme:**

Modne B-celle neoplasier, modne T- og NK-celle neoplasier Hodgkins lymfom, lymfoproliferative sygdomme associeret med primære immundefekter (LPD-PID)

**b) Plasmacellesygdomme**

**c) Kroniske myeloide neoplasier:**

Myeloproliferative neoplasier, myelodysplastiske syndromer\*, myelodysplastiske/myeloproiferative neoplasier\*#, myeloide/lymfoide neoplasier med eosinifili og PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1, histiocyt- og dendritcelle neoplasier

**d) Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom\*:**

Akut myeloid leukæmi og relaterede precursor neoplasier, Akut leukæmi med tvetydig linje, lymfoid precursor neoplasi.

\*Juvenile former ej inkluderet (Behandles under myeloide sygdomme med germline disposition samt børn og unge med uafklaret cytopeni).

| Kriterier  | Opfyldelse  |
|--|---|
| Patient med uafklaret patogenese/ætiologi            | Nej, disse patienter har etableret diagnose på baggrund af morfologi, cytogenetik, flowcytometrisk immunfænotype og ofte også molekylærgenetisk diagnostik.   |
| Familiær disposition                                 | Nej   |
| Alderskriterier                                      | ≥18 år.   |
| Kliniske manifestationer til stede eller fraværende  | <p>Patienterne skal vurderes egnede til inklusion i protokolleret behandling, hvilket vil indebære en beskrivelse af deres almentilstand vha.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WHO/ECOG score: ≤2</li> <li>• Karnofsky Score: ≥60</li> <li>• Fravær af betydende komorbiditet</li> </ul>   |
| Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering | <p><b>Patologi:</b><br/>Morfologisk verificeret diagnose med WHO-kode og ICD-10-kode</p> <p><b>Laboratoriediagnostik:</b><br/>Relevant biokemi i forhold til diagnose inkl. organmarkører.</p> <p><b>Billeddiagnostik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lymfomsygdomme:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PET-CT og/eller CT og/eller MR-scanning</li> </ul> </li> <li>• <i>Plasmacellesygdomme:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evt PET-CT og/eller CT og/eller MR-scanning</li> </ul> </li> <li>• <i>Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ evt. PET-CT/CT/MR</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Molekylær genetik:</b><br/>Cytogenetik og anden molekylær diagnostik (panelsekventering, FISH, qPCR for restsygdomsmåling etc) er en etableret del af udredningen af mange hæmatologiske neoplasier.</p> |
| Krav om varighed af tilstand før henvisning          | Nej   |
| Differentialdiagnoser, der skal udelukkes            | Nej, ikke når verificeret diagnose foreligger   |
| Krav til forudgående behandling                      | Nej, ikke ud over det, det er beskrevet ift indikation.   |
| Krav til faglig drøftelse inden rekvirering          | <p>Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af tidligere linjers behandling samt en argumentation for hvorfor nuværende godkendte behandlinger ikke har effekt og behandlingsmulighederne vurderes udtømte.</p> <p>Inden for de forskellige hæmatologiske sygdomsgrupper, vil der være individuelle karakteristika, der kendetegner risiko for primær behandlingsrefraktaritet. På MDT-konferencen og på rekvirering til WGS skal det for hver sygdomsgruppe angives, hvorfor man opfatter det konkrete sygdomstilfælde som højrisiko-sygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Krav til kompetenceniveau<br/>fx specialisering/sub-<br/>specialisering ved<br/>ordination af<br/>helgenomsekventering</b> | WGS kan rekvireres af speciallæge i hæmatologi ansat på hæmatologiske specialafdelinger eller på en afdeling med hæmatologisk subspecialisering i Danmark.<br>Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af tidligere linjers behandling samt en argumentation for hvorfor nuværende godkendte behandlinger ikke har effekt og behandlingsmulighederne udtømte. Patienter med meget stor risiko for refraktaritet og som henvises til WGS (eks patienter med hepatosplenisk T-celle lymfom) skal på samme vis være vurderet på MDT-konference med en argumentation for hvorfor nuværende behandlinger skønnes insufficiante. |
|---|--|

### [Rekvisition og forsendelse](#)

Gældende rekvisitionsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på [ngc.dk](http://ngc.dk)

## Myeloid cancer

### Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering

Patienter med myeloid cancer

a) **Akut myeloid leukæmi (AML) og relaterede myeloide precursorsygdomme\*:**

AML med kendte genetiske forandringer, AML med myelodysplasi-relaterede forandringer, terapi-udløst AML, AML NOS, myeloidt sarkom, myeloid leukæmi relateret til Downs syndrom, plasmablastisk dendritcelle leukæmi

b) **Myelodysplastisk syndrom (MDS)\*\* og relaterede myeloide precursorsygdomme:**

refraktær cytopeni med unilinjedysplasi, refraktær anæmi, refraktær neutropeni, refraktær trombocytopeni, refraktær anæmi med ringsideroblaster, refraktær cytopeni med multilinjedysplasi, refraktær anæmi med overskud af blaster type 1, refraktær anæmi med overskud af blaster type 2, MDS-U, MDS med isoleret del(5q), terapiudløst MDS.

c) **Myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN):**

Kronisk myelomonocytær leukæmi, atypisk kronisk myeloid leukæmi, MDS-MPN-U, refraktær anæmi med ringsideroblaster og trombocytose.

\*Arvelige former for MDS og AML sorteres under arvelig myeloid sygdom.

#Juvenile former for MDS sorteres under cytopeni hos børn <18 år.

| Kriterier  | Opfyldelse   |
|--|--|
| <b>Patient med uafklaret patogenese/ætiologi</b> | <p>Patienter henvist til WGS med myeloid cancer skal på henvisningstidspunktet være fuldt udredte efter gældende nationale guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Biokemi</li><li>• knoglemarvsundersøgelse med cytogenetik</li><li>• molekylær genetik</li><li>• relevante billeddiagnostiske undersøgelser</li></ul> <p>Patienter som fænotypisk og klinisk præsenterer sig som patienter med myeloid neoplasie, men hvor diagnosen ved standardudredning ikke formelt har kunnet lade sig etablere, kan henvises for nærmere afklaring af underliggende patogenese. Et eksempel herpå kan være massivt transfusionskrævende patienter, som klinisk ikke adskiller sig fra patienter med verificeret MDS-diagnose.</p> <p>Panelsekventering anvendes i dag til at påvise klonal hæmatopoiesis ved fund af somatiske varianter i gener associeret med myeloid cancer, hvor tilstanden så karakteriseres som CCUS (clonal hematopoiesis of unknown significance). En del tilfælde får ikke påvist klonalitet ved standardudredning. Sådanne tilfælde uden påviste somatiske varianter karakteriseres som ICUS (idiopathic cytopenia of unknown significance). Både patienter med ICUS og CCUS men kan fænotypisk præsenteres sig som MDS patienter, og det forventes, at WGS vil kunne bidrage til diagnostik af sådanne tilfælde</p> |
| <b>Familiær disposition</b>                      | Nej. Børn med uafklaret cytopeni samt voksne med arvelig myeloid cancer sorteres under selvstændige indikationer.  |
| <b>Alderskriterier</b>                           | >18 år.  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Kliniske manifestationer til stede eller fraværende</b>  | Nej  |
| <b>Parakliniske undersøgelser, før helgenomsekventering</b> | <p><b>Laboratoriediagnostik:</b><br/> Relevante blodprøver ift diagnose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytogenetik</li> <li>• anden molekylær diagnostik (eks. panelsekventering og, qPCR for restsygdomsmåling) er en etableret del af udredningen og i opfølgning af myeloide neoplasier.</li> </ul> <p><b>Patologi:</b><br/> Morfologisk diagnose forenelig med AML eller MDS (morfologisk og /eller cytogenetisk) med WHO-kode, med undtagelse af patienter som klinisk præsenterer sig som patienter med myeloid neoplasie men uden opfyldelse af diagnostiske kriterier. Disse patienter har med stor sandsynlighed lavrisiko MDS, men diagnosen lader sig ikke stille med tilgængelige analyser.</p> <p><b>Prognostisk score:</b><br/> AML: ELN risikoprofil. Inkluderer forskellige strukturelle varianter og mutationer i 11 gener. Tidssvarende prognostisk vurdering af AML kræver således i dag sekventering, enten som panelsekventering eller WGS/WES med dyb sekventeringsdybde.<br/> MDS: IPSS og IPSS-R. I december 2021 er den prognostiske vurdering suppleret med IPSS-Molecular, som inkluderer 21 gener udover strukturelle varianter. Tidssvarende prognostisk vurdering af MDS kræver således i dag sekventering, enten som panelsekventering eller WGS/WES med dyb sekventeringsdybde.</p> <p><b>Billeddiagnostik:</b><br/> PET-CT og/eller MR og/eller CT med isoleret myeloidt sarkom eller ved anden myeloid sygdom med ekstramedullær manifestation.</p> |
| <b>Krav om varighed af tilstand før henvisning</b>          | Nej  |
| <b>Differentialdiagnoser, der skal udelukkes</b>            | <p>Udredning af MDS og AML i henhold til gældende nationale guidelines inkluderer differentialdiagnostiske overvejelser som udelukkelse af medicinbivirkning, reumatologisk sygdom etc.</p> <p>Diagnoserne AML og myeloidt sarkom vil altid kunne verificeres histomorfologisk eller cytogenetisk, men patogenesen i form af leukæmidrivende somatiske varianter kan være uafklaret.</p> <p>Myelodyplastisk syndrom kan være en udfordrende diagnose at stille. Således er der patienter, der klinisk præsenterer sig som MDS-patienter, og behandles derefter, men hvor der ikke kan stilles en diagnose med histomorfologi eller molekylærgenetiske analyser. Differentialdiagnostik er særlig vigtig i denne gruppe og inkluderer som nævnt bla udelukkelse af medicin-bivirkning, autoimmune sygdomme mv.</p>  |
| <b>Krav til forudgående behandling</b>                      | Nej  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Krav til faglig drøftelse inden rekvirering</b>   | Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af udredning i henhold til gældende nationale guidelines, samt et formål med WGS analysen. Et eksempel herpå kunne være påvisning af klonal hæmatopoiese som argumentation for at tilbyde patienten allogen knoglemarvstransplantation.  |
| <b>Krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering</b> | WGS kan rekvireres af speciallæge i hæmatologi ansat på hæmatologiske specialafdelinger eller afdeling med hæmatologisk subspecialisering i Danmark.<br>AML-patienter kan kun henvises til WGS fra AML-behandlende hæmatologiske afdelinger i København, Roskilde, Odense, Aarhus og Aalborg). MDS-patienter kan henvises fra den afdeling, som har behandlingskompetencen i forhold til prognostisk score. |

### [Rekvirering og forsendelse](#)

Gældende rekvireringsseddel og forsendelsesvejledning kan findes på [ngc.dk](http://ngc.dk)