

# Determinacions del perfil genètic de les síndromes hereditàries de càncer en l'adult i pediatria

**Servei Català de la Salut**

Setembre 2023 (versió 3)

**Índex**

1.	Participants .....	3
1.1.	Comissió d'experts .....	3
1.2.	Comitè científic assessor i coordinadors del Programa d'oncologia de precisió .....	4
2.	Introducció .....	5
3.	Metodologia .....	6
4.	Criteris clínics i selecció de marcadors genètics .....	6
4.1.	Consideracions generals .....	6
4.2.	Consideracions segons el diagnòstic, el pronòstic, la predicció de resposta i/o el tractament .....	7
a)	Síndromes de predisposició hereditària al càncer adult no hematològic .....	7
b)	Síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult (NHPG) .....	14
c)	Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria .....	22
5.	Bibliografia .....	27

## 1. Participants

### 1.1. Comissió d'experts

Francesc Balaguer, Hospital Clínic.

Judith Balmaña, Hospital Vall d'Hebron.

Beatriz Bellosillo, Hospital del Mar.

Joan Brunet, Institut Català d'Oncologia – Hospital Josep Trueta; coordinador.

Conxi Lázaro, Institut Català d'Oncologia – Hospital Universitari de Bellvitge.

Julia Montoro, Hospital Vall d'Hebron.

Joan Anton Puig, Hospital Clínic.

Héctor Salvador, Hospital Sant Joan de Déu.

Esperanza Tuset, Institut Català d'Oncologia – Hospital Josep Trueta.

La Comissió d'Experts va crear subgrups de treball per a cadascuna de les tres àrees (càncer adult no hematològic, hematològic i pediàtric), i ha mantingut reunions periòdiques de posada en comú i discussió fins a l'elaboració del document final. A continuació es detalla com s'han desenvolupat aquests subgrups.

### **Subgrup Síndromes de Predisposició Hereditària al Càncer Adult No Hematològic**

Es va partir del Consens català en els criteris clínics i panels de gens per a l'estudi de les síndromes hereditàries de càncer. Aquest Consens, aprovat l'abril de 2019 i presentat al Pla director d'oncologia, va seguir la metodologia següent:

- Centres participants. Professionals de les unitats de consell genètic en càncer i dels laboratoris de diagnòstic molecular/genètic dels centres següents: Institut Català d'Oncologia (centres l'Hospitalet, Badalona i Girona), Hospital Vall d'Hebron, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital del Mar, Hospital Parc Taulí, Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital Althaia de Manresa i Hospital Sant Joan de Reus.
- Metodologia. Cada centre va designar una representació de professionals de l'àmbit clínic i del de diagnòstic genètic. En total 30 professionals han estat convocats a les tres jornades de treball. En cada jornada s'ha disposat prèviament d'ordre del dia i material per a revisió. Cada punt del consens (criteris clínics i gens a incloure en el panel) ha estat presentat per un o dos experts i sotmès a discussió entre els assistents. Un cop finalitzada la discussió, es van fer votacions en línia (mentimeter.com). Es considerava consens  $\geq 75\%$  vots, entre 50 i 75% es traslladava a la jornada següent i  $< 50\%$  no s'aprovava. Es van realitzar tres jornades de treball, la darrera el febrer de 2019.

A partir del document del Consens, els membres de la Comissió d'Experts (JBA, JBR, CL, BB, JP, FB) el van revisar i actualitzar d'acord amb l'evidència científica i les guies clíniques. Aquesta actualització va ser sotmesa a discussió al grup del Consens en una jornada realitzada el 7 de maig de 2021 i es va traslladar a la versió 1. Per a la versió 2 i versió 3 s'ha seguit la mateixa

metodologia per part de la Comissió d'Experts. La discussió de la versió 3 amb el grup del Consens va tenir lloc el 19 de maig de 2023.

### **Subgrup Síndromes de Predisposició a Neoplàsies Hematològiques de l'Adult**

ET i JM van constituir el grup multidisciplinari de professionals Grup Catalanobaleà de Neoplàsies Hematològiques de Predisposició Germinal, que ha elaborat una guia clínica a partir de l'evidència científica actual. D'aquesta guia s'han extret els criteris clínics. A més, han comptat amb la col·laboració del doctor Andrés Jerez per a l'actualització dels panells de gens.

### **Subgrup Síndromes de Predisposició Hereditària al Càncer en Pediatria**

HS de la Comissió d'Experts va constituir un subgrup multidisciplinari de professionals que han elaborat una guia clínica a partir de l'evidència científica actual. D'aquesta guia clínica s'han extret els criteris clínics i els panells de gens.

- H. Vall d'Hebron: Estela Carrasco, Anna Maria Cueto, Orland Díez, Laura Murillo i Lucas Moreno.
- H. Sant Joan de Déu: Héctor Salvador, Albert Català, Nagore Gene, Cinzia Lavarino, Laura Martí i Nerea Vega.
- ICO-IDIBELL: Bárbara Rivera.

## **1.2. Comitè científic assessor i coordinadors del Programa d'oncologia de precisió**

Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Parc de Salut Mar.

Beatriz Bellosillo, cap de la Secció de Biologia Molecular i Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Josep M. Borràs, secretari del Comitè. Director del Pla director d'oncologia.

Francesc Bosch, cap del Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Javier Briones, director de la Unitat d'Hematologia Clínica. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Joan Brunet, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia Girona.

Johanna Caro, tècnica de l'Àrea de Participació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Cristina Casanovas-Guitart, coordinadora de la cartera de serveis de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Dolors Colomer, cap de la Secció Hematopatològica. Hospital Clínic de Barcelona.

Montserrat Domènech, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Althaia, Hospital de Sant Joan de Déu.

Joan M. Fontanet, secretari tècnic de la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT. Gerència del Medicament.

Àlex Guarga, gerent de Planificació Operativa i Avaluació.

Anna Meseguer, responsable d'Operacions i Relacions Institucionals de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut. Departament de Salut.

Meritxell Mollà, cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic de Barcelona.

Lucas Moreno, cap del Servei d'Oncohematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Pilar Mur, coordinadora del Programa d'Oncologia de Precisió.

Aleix Prat, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona.

Josep M. Ribera, cap del Servei d'Hematologia Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona.

Ramon Salazar, director de l'Institut Català d'Oncologia Hospitalet.

Josep Taberner, president del Comitè. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

## 2. Introducció

A Catalunya, mitjançant la Instrucció 03/2021 del CatSalut, es pretén implementar l'oncologia de precisió en el sistema sanitari.

Les síndromes hereditàries de predisposició a càncer són majoritàriament degudes a variants patogèniques en línia germinal en gens supressors de tumors i presenten una transmissió autosòmica dominant (el 50 % de la descendència pot heretar la predisposició). Existeixen unes poques síndromes amb transmissió autosòmica recessiva.

Aproximadament el 5-10 % de tots els càncers són de predisposició hereditària, per tant, vol dir que els canvis (o variants patogèniques) de determinats gens es transmeten d'una generació a una altra. Les persones que hereten un d'aquests canvis en els gens tindran una probabilitat més gran de patir càncer al llarg de la seva vida.

Actualment, es coneixen variants patogèniques de diversos gens que augmenten el risc de patir diversos tumors; tot i això, encara no s'han identificat les causes genètiques de tots els tipus de càncer.

El diagnòstic d'una síndrome hereditària de predisposició a càncer en una família suposa una oportunitat per a la prevenció dels tumors relacionats. Un cop identificada la variant patogènica en un dels gens que actualment es consideren d'utilitat clínica, es pot oferir l'assessorament genètic per a estudis directes (predictius) als familiars.

Les mesures de prevenció es poden aplicar tant als familiars que en surtin portadors com també es poden discutir als pacients que ja han desenvolupat un tumor i que tinguin risc de nous diagnòstics. Conèixer la condició de portador permet també orientar les decisions reproductives. En els pacients d'aquestes famílies a les quals es diagnostica càncer, conèixer si és una síndrome hereditària permet en alguns casos orientar decisions terapèutiques quirúrgiques i/o farmacològiques dirigides. Per tant, la identificació d'una alteració patogènica en un gen en línia germinal forma part de la oncologia de precisió des de la prevenció fins el tractament del càncer.

### 3. Metodologia

Els centres de referència designats per a la realització de panels de síndromes hereditàries són: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital Sant Pau, ICO – Hospitalet, i Hospital Clínic per a tots els tumors, mentre que, Hospital Sant Joan de Reus, Consorci Sanitari de Terrassa i Parc Taulí són referents específicament per càncer de mama i ovari.

#### *Mostra d'estudi per valorar síndromes de càncer hereditari no hematològic:*

L'estudi es realitza a partir de l'ADN dels limfòcits de sang perifèrica del pacient diagnosticat de càncer de la família que sigui el millor proband (més probabilitat de ser portador i de no ser una fenocòpia). En els casos en què això no sigui possible (èxitus) i que es compleixin els criteris (vegeu l'apartat: Indicacions en persones sanes quan no és possible l'estudi genètic en afectats), l'extracció de l'ADN es realitza sobre una mostra de teixit dels blocs de parafina si aquests estan disponibles. En tots els casos s'empra tecnologia NGS i s'afegeix l'estudi de grans reordenaments mitjançant MLPA o sistemes *in silico* de detecció de variació en el nombre de còpies.

#### *Mostra d'estudi per valorar síndromes de tipus hematològic:*

L'estudi per confirmar l'origen germinal es pot fer a partir de l'ADN obtingut de diferents teixits com: fibroblasts, fol·licle pilós o limfòcits T. Es desaconsella fer-ho a la mucosa oral per l'alt risc de contaminació amb cèl·lules tumorals hematològiques, excepte en els portadors sans. D'altra banda, està totalment desaconsellat la utilització de saliva com a font per a l'estudi de sospita d'aquestes entitats. A continuació es detallen les característiques de cada teixit (Dinardo et al. 2018; Padron et al. 2018) (taula 1):

Taula 1. Mostres d'estudi per valorar síndromes hereditàries

MOSTRA	AVANTATGES	INCONVENIENTS
<b>Fibroblasts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evita els falsos negatius deguts a la reversió somàtica (els teixits sanguinis corregeixen la variant germinal patogènica) o al mosaïcisme somàtic en l'hematopoesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procediment llarg degut al cultiu de fibroblasts (resultats en 3 setmanes)</li> <li>- Invasiu</li> <li>- En cas d'extracció directa d'ADN podria donar-se contaminació per cèl·lules tumorals</li> </ul>
<b>Limfòcits T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presents a la mateixa mostra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risc de contaminació: Afectat per alteracions somàtiques presents en tota l'hematopoesi (línia mieloide i limfoide)</li> </ul>
<b>Fol·licle pilós</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fàcil obtenció i conservació</li> <li>- Evita els falsos negatius deguts a la reversió somàtica o al mosaïcisme somàtic en l'hematopoesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escassa quantitat ADN</li> <li>- Escassos fol·licles en pacients amb tractament oncològic</li> <li>- Risc de contaminació</li> </ul>

### 4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

#### 4.1. Consideracions generals

Per a cadascuna de les síndromes es defineixen els criteris clínics d'estudi genètic que es basen en la probabilitat d'identificar variants patogèniques i en la seva accionabilitat clínica. En alguns casos quan l'estudi es realitza per a una indicació terapèutica el criteri quedarà condicionat a l'aprovació d'aquesta indicació. En les síndromes en les quals els criteris d'estudi genètic són els

propis del diagnòstic clínic (per exemple, en síndromes endocrines) aquests no s'especifiquen en la guia.

Per a cada indicació clínica s'especifiquen els gens que s'han d'incloure i que s'han de fer constar en l'informe.

En totes les indicacions s'inclou en l'assessorament genètic pretest oferir el cribratge oportunista dels gens *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*. Per aquest motiu, aquests gens estan inclosos en tots els panels i no només en les síndromes relacionades.

#### **4.2. Consideracions segons el diagnòstic, el pronòstic, la predicció de resposta i/o el tractament**

Els panels de gens que s'inclouen en aquest document tenen una finalitat diagnòstica. En alguns casos també aporten informació predictiva de resposta a tractaments com els inhibidors de PARP (panels d'ovari, mama, pròstata i pàncrees).

##### **a) Síndromes de predisposició hereditària al càncer adult no hematològic**

Indicacions d'estudi germinal quan s'identifica una variant patogènica (o probable patogènica) en seqüenciació tumoral:

Està indicat l'estudi germinal dels gens següents si la VAF és > 20 % per a les indels i si és > 30% per a SNV:

- Sempre: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *BARD1*, *VHL*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TSC2*, *MUTYH* bial·lèlic, *ATM* i *CHEK2*.
- Només en cas d'identificació en pacient < 30 anys o criteris clínics de la síndrome hereditària: *TP53*, *NF1*, *RB1*, *APC*.
- En cas d'identificació en tumor compatible amb origen hereditari: *FLCN*, *FH*, *BAP1*, *POLE*.

El panel de gens per a síndromes de predisposició hereditària al càncer adult no hematològic és:

Gen	Trànscrip referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica <sup>‡</sup>	Gen	Trànscrip referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica <sup>‡</sup>
ACD	NM_001082486.2			MUTYH	NM_001048174.2		Sempre si bial·lèlic
AIP	NM_003977.4			NF1	NM_001042492.3		pacient <30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
APC	NM_000038.6	Regió codificant + Regió Promotora (hg38 coordenades)	pacient <30 anys o criteris clínics síndrome hereditària	NTHL1	NM_002528.7		
ATM	NM_000051.4		Sempre	PALB2	NM_024675.4		Sempre
BAP1	NM_004656.4		tumor compatible amb origen hereditari	PMS2	NM_000535.7		
BARD1	NM_000465.4		Sempre	POLD1	NM_002691.4	Nomès regió codificants exons 6 al 13	
BMPR1A	NM_004329.3			POLE	NM_006231.4	Nomès Reg. codificants exons 7 al 14	tumor compatible amb origen hereditari
BRCA1	NM_007294.4		Sempre	POT1	NM_015450.3		
BRCA2	NM_000059.4		Sempre	PRKAR1A	NM_002734.5		
BRIP1	NM_032043.3		Sempre	PTEN	NM_000314.8		
CDC73	NM_024529.5			RAD51C	NM_058216.3		Sempre
CDH1	NM_004360.5			RAD51D	NM_002878.4		Sempre
CDKN1B	NM_004064.5			RB1	NM_000321.3		pacient <30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
CDKN2A	NM_000077.5/NM_058195.4	Regió codificant + Mutació puntual - 34G>T (HGVS: NM_000077.5: c.1-34G>T) Mutació puntual IVS2-105A>G (HGVS: NM_000077.5: c.458-105A>G)		RET	NM_020975.6		Sempre
CDK4	NM_000075.4	Nomès regió codificant exò 2		RNF43	NM_017763.6		
CHEK2	NM_007194.4		Sempre	SDHA	NM_004168.4		Sempre
CTNNA1	NM_001903.5			SDHAF2	NM_017841.4		Sempre
DICER1	NM_177438.3			SDHB	NM_003000.3		Sempre
EPCAM	NM_002354.3			SDHC	NM_003001.5		Sempre
FH	NM_000143.4		tumor compatible amb origen hereditari	SDHD	NM_003002.4		Sempre
FLCN	NM_144997.7		tumor compatible amb origen hereditari	SMAD4	NM_005359.6		
HOXB13	NM_006361.6	Nomès mutació puntual G84E (HGVS: c.251G>A; p.(Gly84Glu))		STK11	NM_000455.5		
KIF1B	NM_001365951.3			TERF2IP	NM_018975.4		
MAX	NM_002382.5			TERT	NM_198253.3	Nomès Regió Promotora (hg38 coordenades)	
MEN1	NM_001370259.2			TMEM127	NM_017849.4		
MET	NM_000245.4			TP53	NM_000546.6		pacient <30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
MITF	NM_000248.4/NM_001354604.2	Mutació puntual E318K (NM_000248.4): c.952G>A; p.(Glu318Lys)) Mutació puntual E425K (NM_001354604.2): c.1273G>A; p.(Glu425Lys))		TSC1	NM_000368.5		
MLH1	NM_000249.4		Sempre	TSC2	NM_000548.5		Sempre
MSH2	NM_000251.3		Sempre	VHL	NM_000551.4		Sempre
MSH6	NM_000179.3		Sempre				

\*Regions codificants i adjacents (+/- 20)

<sup>‡</sup>freqüència al·lèlica de la variant (VAF) > 20 % o desconeguda



### i. Càncer de mama o càncer de mama i ovari hereditari (CMOH)

Criteris clínics:

- Càncer de mama  $\leq$  40 anys.
- Càncer de mama  $\leq$  50, en cas de família no informativa.
- Càncer de mama triple negatiu  $\leq$  60 anys.
- Càncer de mama en l'home.
- Tres o més familiars de primer o segon grau afectats de càncer de mama (almenys un en edat  $\leq$  60 anys).
- $\geq$  3 casos entre càncer de mama i pàncrees i/o ovari i/o pròstata metastàtica Gleason  $\geq$  7.
- Dos casos de càncer de mama en  $\leq$  50 anys.
- Un cas de càncer de mama bilateral (el primer diagnosticat  $\leq$  50 anys).
- Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un  $\leq$  60 anys).
- Càncer de mama HER2- per al qual es consideri opció de tractament amb inhibidors de PARP segons indicació del CatSalut.
- Càncer de mama i història familiar de càncer d'ovari.
- Càncer d'ovari epitelial invasiu no mucinos (en els tumors de baix grau s'ha d'individualitzar en funció de l'edat, la història familiar i el possible benefici a familiars).

Panel de gens en càncer de mama i ovari (casos o famílies amb càncer de mama o càncer de mama i càncer d'ovari): *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *TP53\**, *BARD1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PTEN*, *CDH1\*\**

\*Només en cas de càncer de mama  $<$  50 anys o  $>$  50 anys i criteris de CHOMPRET.

\*\*Només en cas de fenotip suggestiu o si no existeix la possibilitat de confirmació histològica dels casos.

Panel de gens en càncer d'ovari (casos o famílies amb només càncer d'ovari): *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*.

### ii. Síndromes de predisposició a càncer colorectal i d'endometri

S'ha de realitzar cribratge de la síndrome de Lynch mitjançant estudi immunohistoquímic (IHQ) de les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN i/o anàlisi d'instabilitat de microsatèl·lits a tots els càncers colorectals i d'endometri.

Criteris clínics:

- Inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) o IHQ alterada (en cas de pèrdua de *MLH1*/*PMS2*, descartar abans hipermetilació del promotor de *MLH1* o mutació al gen *BRAF* en el tumor).
- Càncer colorectal  $\leq$  50 anys o criteris d'Amsterdam.

Panel de gens en càncer colorectal i d'endometri: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2\**, *EPCAM* (només alteracions del nombre de còpies als exons 8-9), *MUTYH*, *POLE* (exons 7-14), *POLD1* (exons 6-13), *TP53\*\**, *APC*, *BMP1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *STK11*, *NTHL1*, *RNF43\*\*\**.

\*Si hi ha pèrdua d'expressió en la IHQ, o en tots els casos en funció de la tècnica disponible (vàlidesa analítica garantida).

\*\*En cas de criteris Chompret o CCR en  $<$  50 anys.

\*\*\*Només en cas de criteris d'estudi de poliposi serrada

### iii. Síndromes hereditàries de poliposi

Criteris clínics en poliposis adenomatoses:

- $\geq 20$  adenomes acumulats.
- 10-19 adenomes en els casos següents: edat  $< 40$  anys, CCR sincrònic o metacrònic abans dels 60 anys, familiar amb poliposi adenomatosa o CCR  $< 60$  anys.

Criteris clínics en poliposis no adenomatoses:

- Criteris clínics de cada síndrome (Cowden, Peutz-Jeghers, etc.).

Criteris clínics de poliposi serrada (OMS-2019) si compleix algun dels criteris següents:

- $< 50$  anys i/o
- Almenys un familiar de primer grau amb síndrome de poliposi serrada.

Panel de gens en poliposi (el mateix que per a càncer colorectal i d'endometri): *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*\*, *EPCAM* (només alteracions del nombre de còpies als exons 8-9), *MUTYH*, *POLE* (exons 7-14), *POLD1* (exons 6-13), *TP53*\*\* , *APC*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *STK11*, *NTHL1*, *RNF43*\*\*\*.

\*Si hi ha pèrdua d'expressió en la IHQ, o en tots els casos en funció de la tècnica disponible (validesa analítica garantida).

\*\*En cas de criteris Chompret o CCR en  $< 50$  anys.

\*\*\*Només en cas de criteris d'estudi de poliposi serrada.

### iv. Càncer gàstric hereditari

Criteris clínics:

- Càncer gàstric tipus adenocarcinoma  $< 40$  anys.

Criteris clínics de la síndrome de càncer gàstric difús hereditari (CGDH)

- CGD  $\leq 50$  anys.
- CGD i història personal o familiar (primer grau) de llavi leporí.
- CGD i càncer de mama lobel·lar infiltrant en la mateixa persona, els dos abans dels 70 anys.
- Càncer de mama lobel·lar bilateral abans dels 70 anys.
- Cèl·lules en anell de segell *in situ* o disseminació pagetoide de cèl·lules en anell de segell abans dels 50 anys.
- Dos casos de càncer gàstric, almenys un amb histologia confirmada de difús.
- Un cas de CGD i un cas de càncer de mama lobel·lar infiltrant abans dels 70 anys, entre familiars de primer o de segon grau.
- Dos casos de càncer de mama lobel·lar infiltrant abans dels 50 anys, entre familiars de primer o segon grau.

Panel de gens en CGD: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *CDH1*, *CTNNA1*, *ATM*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*.

### criteris clínics de la síndrome d'adenocarcinoma gàstric i poliposi proximal a l'estómac (AGPPE)

- Poliposi gàstrica de cos o fundus sense evidència de poliposi colorectal o duodenal;
- > 100 pòlips entapissant l'estómac proximal en el cas índex o > 30 pòlips en un FPG d'un pacient amb AGPPE, i
- predomini de pòlips fúndics, alguns amb displàsia, un familiar amb pòlips fúndics displàsics o càncer gàstric, i patró autosòmic dominant.

S'ha de sol·licitar l'estudi del promotor *APC* (*incloent-hi variants puntuals al promotor 1B*).

#### v. Càncer de pàncrees hereditari

Criteris clínics:

- Càncer de pàncrees ≤ 60.
- Càncer de pàncrees i melanoma o mama en la mateixa persona.
- ≥ 3 casos amb càncer de pàncrees per la mateixa branca.
- ≥ 2 familiars de primer grau amb càncer de pàncrees.
- ≥ 1 cas de càncer de pàncrees i, a més a més, un cas de melanoma < 60 anys en un altre familiar.
- ≥ 3 casos entre càncer de pàncrees i/o ovari i/o mama i/o pròstata metastàtica Gleason > 7.
- Càncer de pàncrees que no compleixi els criteris anteriors i al qual es plantegi indicació d'inhibidors de PARP.

Panel de gens en càncer de pàncrees: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *ATM*, *PALB2*, *CDKN2A*, *STK11*. *PRSS1* només si presenta criteris de pancreatitis hereditària.

#### vi. Càncer de pròstata hereditari

Criteris clínics:

- Càncer de pròstata metastàtic Gleason ≥ 7 (tant sigui debut metastàtic o recidiva).
- Càncer de pròstata amb Gleason ≥ 7, i:
  - o edat < 55 anys, o
  - o història familiar de càncer de mama i/o ovari, o 2 o més casos de càncer de pròstata en la mateixa branca.
- Càncer de pròstata de < 55 anys i història familiar de 2 o més casos de càncer de pròstata, o de CMOH.
- Càncer de pròstata amb patró histològic cribiforme (ductal o intraductal).
- Càncer de pròstata que no compleixi criteris anteriors i al qual es plantegi indicació d'inhibidors de PARP.

Panel de gens en càncer de pròstata: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *HOXB13* (variant G84E), *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*.

**vii. Melanoma familiar**

Criteris clínics:

- Dos casos de melanoma en familiars de primer o segon grau, almenys un dels dos diagnosticats abans dels 60 anys.
- Melanomes múltiples: dos o més melanomes en un individu, el primer abans dels 60 anys.
- $\geq 1$  cas de melanoma  $< 60$  anys i, a més a més, un familiar amb càncer de pàncrees en un altre familiar.

Panel de gens en melanoma: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *CDKN2A*, *CDK4* (exó 2), *POT1*, *BAP1*, *MITF* (només la variant E318K), *ACD*, *TERT* (només promotor), *TERF2IP*.

**viii. Càncer renal hereditari**

Criteris clínics:

- Criteris clínics d'una síndrome relacionada amb càncer renal hereditari: Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, leiomiomatosi hereditària (síndrome de Reed), Cowden, esclerosi tuberosa, paraganglioma/feocromocitoma hereditari, carcinoma renal papil·lar tipus 1 hereditari.
- Càncer renal  $\leq 50$  anys, independentment de la histologia i la història familiar.
- Agregació familiar de càncer renal (dos o més casos en familiars de primer o segon grau), tumors bilaterals i/o multifocals són candidats a derivació a consulta. Es recomana realitzar un cariotip per descartar la translocació que afecti el cromosoma 3. Es valora la indicació d'estudi genètic segons histologies, informació de la família, edat de diagnòstic i exploració dermatològica.

Panel de gens en càncer renal: si hi ha criteris clínics diagnòstics clars de la síndrome es pot plantejar fer estudi només del gen relacionat: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *FH*, *FLCN*, *MET*, *VHL*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PTEN*, *BAP1*, *TSC1\**, *TSC2\**, *PTEN*.

\*si fenotip suggestiu.

**ix. Síndromes endocrines**

Els criteris clínics d'estudi són els definits per a cada síndrome. En tots els casos s'ha d'oferir el cribratge oportunista *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

Criteri clínic: carcinoma medul·lar de tiroide (CMT)

- En qualsevol pacient diagnosticat de CMT, independentment de l'edat de diagnòstic, ja sigui aparentment esporàdic o amb antecedents familiars.

Panel: protooncogen RET.

Criteri clínic: feocromocitoma/paraganglioma (PPGL)

- En qualsevol pacient diagnosticat de feocromocitoma/paraganglioma, independentment de l'edat de diagnòstic, ja sigui aparentment esporàdic o amb antecedents familiars.

Panel: *FH*, *KIF1B*, *MAX*, *MEN1*, *RET*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *VHL*,

*NF1\**

\*En cas de fenotip suggestiu.

Criteri clínic: hiperparatiroidisme primari, o manifestacions de MEN1/MEN4

- En qualsevol pacient que presenti dos o més característiques associades a la síndrome de MEN1 (ex.: adenoma paratiroidal, tumor enteropancreàtic, adenoma hipofític, tumor carcinoide, tumor adrenocortical, alteracions cutànies: col·lagenoma, angiofibroma).
- Dos pacients de primer grau, cada un d'ells almenys amb una característica clínica de MEN1.
- Pacient amb adenoma paratiroide únic diagnosticat abans dels 40 anys.
- Pacient amb dos o més adenomes en paratiroide.
- Pacient amb gastrinoma (síndrome de *Zollinger-Ellison*).
- Pacient amb insulinoma.
- Pacient amb somatotropinoma abans dels 50 anys (en aquest cas s'inclou també *AIP* i *PRKAR1A*).
- Pacient amb macroprolactinoma diagnosticada abans dels 30-35 anys (en aquest cas s'inclou també *AIP* i *PRKAR1A*).

Panel de gens: *CDC73, CDKN1B, MEN1, RET, CaSR\**

\*a valorar en casos amb possible hipercalcèmia-hipocalciúria.

Criteri clínic: càncer de tiroide sindròmic.

- En qualsevol pacient amb sospita de síndrome de Cowden, poliposi adenomatosa familiar, complex de Carney o *DICER1*.

Panel: *PTEN, APC, PRKAR1A, DICER1*.

Criteri clínic: tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST).

- En pacient diagnosticat de GIST abans dels 50 anys o amb antecedents familiars.

Panel: *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, KIT*.

Criteri clínic: tumor adrenocortical.

- En qualsevol pacient diagnosticat de un tumor adrenocortical
- Nota: cal valorar també la possibilitat de la síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Panel: *TP53, APC, FH*.

#### x. Síndrome de càncer hereditari relacionat amb TP53

Criteris clínics (s'utilitzen els de la guia ERN Genturis i Guia SEOM, vegeu la bibliografia)

- Criteris de Chompret modificats.
- Pacients que desenvolupen un segon primari dins del camp de radioteràpia d'un tumor TP53 core diagnosticat abans dels 45 anys.

Panel: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, TP53*.

xi. **Indicacions en persones sanes quan no és possible l'estudi genètic en afectats**

Es fa l'estudi genètic en teixit extret d'un bloc de parafina del pacient afectat per neoplàsia. Quan això no sigui possible, s'ha de valorar fer l'estudi al familiar o familiars sans.

L'estudi es realitza a un familiar de primer grau que pertanyi a una família amb els criteris següents:

- Família amb criteris d'Amsterdam I/II.
- Familiar amb càncer colorectal/endometri < 70 anys i pèrdua d'expressió d'una de les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN a l'estudi d'IHQ (descartada hipermetilació MLH1 i, si és possible, la doble mutació somàtica als gens reparadors de l'ADN).
- Familiar amb CCR < 50 anys i que no es pugui fer estudi en el tumor.
- Familiar de primer grau amb una síndrome hereditària ben definida (poliposi colònica, Von-Hippel-Lindau, MEN2, CGDH, Peutz-Jeghers, Cowden, Li-Fraumeni, etc.).
- Familiar de primer grau amb criteris d'estudi genètic que no estigui en les situacions anteriors.

b) **Síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult (NHPG)**

Criteris d'indicació d'estudi genètic:

CRITERIS D'INDICACIÓ DE L'ESTUDI GENÈTIC DE SOSPITA DE NHPG	
<b>PACIENT (hemopatia)</b>	<p>Amb <b>antecedents familiars</b> de neoplàsia (hematològica i/o sòlida) o alteracions suggestives de síndrome de predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita amb algú dels següents criteris</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <math>\geq 2</math> familiars de 1r o 2n grau, almenys un d'ells hagi estat diagnosticat <math>\leq 50</math> anys.</li> <li>b. <math>\geq 3</math> familiars de 1r o 2n grau, independentment de l'edat del diagnòstic.</li> </ol> <p><b>Sense antecedents familiars</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplàsia mieloide (LMA/SMD/SMD-NPM/NM-T) o Aplàsia medul·lar, edat <math>\leq 50</math>.</li> <li>• Sospita clínica de síndrome amb predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita o historia de trombocitopènia o macrocitosis (<math>&gt;6</math> mesos), edat <math>\leq 50</math>a.</li> <li>• Antecedent d'altres neoplàsies (sòlides i/o hematològiques) una d'elles diagnosticada <math>\leq 50</math> a. (sense h<sup>a</sup> RDT o QT)</li> <li>• A l'estudi del panel somàtic del diagnòstic de la neoplàsia mieloide s'hi identifica una variant sospitosa de ser germinal amb una VAF <math>\geq 30\%</math> als gens: RUNX1, GATA2, DDX41 TP53, ETV6, CEBPA i ANKRD26.</li> <li>• Diagnòstic de leucèmia limfoblàstica B amb alteracions sospitoses de ser de línia germinal al diagnòstic de ETV6, IKZF1, PAX5 i RUNX1.</li> <li>• Valorar l'estudi de panel NGS incloent gens de predisposició germinal (<i>RUNX1, GATA2, DDX41 TP53, ETV6, CEBPA i ANKRD26</i>) en tot pacient amb hemopatia, principalment LMA/SMD candidat a transplantament al·logènic de moll d'os de donant emparentat, independentment de l'edat.</li> </ul>
<b>DONANT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una mobilització cel·lular insuficient (el recompte de CD34 és <math>&lt; 10/\mu\text{L}</math> al quart dia de la mobilització).</li> <li>• Citopènia persistent no filiada (hemoglobina <math>&lt; 11</math> g/dL, neutròfils <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{L}</math> o plaquetes <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{L}</math>.)</li> <li>• Fenotip clínic sindròmic</li> </ul>
<b>PERSONA SANA</b>	<p>Història de 2 familiars de 1<sup>o</sup> grau o 3 familiars de 2<sup>o</sup> grau amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat <math>\leq 50</math> anys.</p>

S'ha considerat que els individus per dur a terme aquest tipus d'estudi són els que presenten algun dels criteris següents (DiNardo et al. 2018, Padron et al. 2018, Baliakas et al. 2019):

### A. Criteris pacients (afectat d'hemopatia)

- Pacients amb antecedents familiars:

Historia familiar de neoplàsia (hematològica i/o sòlida) o d'alteracions suggestives<sup>a</sup> de síndrome de predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita amb algú del següents criteris:

- $\geq 2$  familiars de 1r-2n grau, almenys un dels quals diagnosticat  $\leq 50$  a.
- $\geq 3$  familiars de 1r-2n grau, independentment de l'edat del diagnòstic.

- Pacients sense antecedents familiars:

- Diagnòstic de neoplàsia mieloide (LMA/SMD/SMD-NPM/NM-T) o aplàsia medul·lar edat  $\leq 50$ a.
- Sospita clínica de: síndrome amb predisposició hereditària<sup>a</sup>, o trombocitopènia (facilitat sagnat) o macrocitosi de llarga evolució ( $> 6$  mesos), o de fallida medul·lar congènita.
- Antecedent de tumor(s) sòlid(s) *de novo*, un dels quals diagnosticat  $\leq 50$ a.
- Pacients amb neoplàsia hematològica en els quals l'estudi del diagnòstic genètic de la neoplàsia identifica una variant sospitosa de ser de línia germinal (per la seva freqüència al·lèlica), principalment *RUNX1*, *GATA2*, *DDX41* *TP53*, *ETV6*, *CEBPA* i *ANKRD26*. En aquest cas, s'ha de fer únicament l'estudi en teixit germinal de la variant de sospita, sense necessitat de fer tot el panel.
- Pacient amb diagnòstic de leucèmia limfoblàstica B amb alteracions sospitoses de ser de línia germinal (*ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* i *RUNX1*).

Cal valorar l'estudi de panel NGS incloent-hi gens de predisposició germinal (*RUNX1*, *GATA2*, *DDX41* *TP53*, *ETV6*, *CEBPA* i *ANKRD26*) en tot pacient amb hemopatia, principalment LMA/SMD candidat a trasplantament al·logènic de moll de l'os de donant emparentat, independentment de l'edat.

### B. Criteris donant

Donants candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics amb:

- a. Una mobilització cel·lular insuficient, que es considera quan el recompte de CD34 sigui inferior a 10/uL al quart dia de la mobilització.
- b. Citopènia persistent no filiada, que es considera quan presenti una hemoglobina  $< 11$  g/dL, neutròfils  $< 1 \times 10^9/L$  o plaquetes  $< 100 \times 10^9/L$ .
- c. Fenotip clínic sindròmic o manifestacions de síndrome de fallada medul·lar congènita.<sup>a,b,c</sup>

### C. Criteris persona sana

Persones sanes amb història de dos familiars de 1r o 2n grau o tres familiars de 2n grau

amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària<sup>a</sup>, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat  $\leq 50$  anys. Aquests casos s'han de considerar quan no sigui possible fer l'estudi genètic als afectats.

<sup>a</sup> Pacients amb signes i/o símptomes suggestius de síndrome de predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita:

- Pacients amb excessiva toxicitat a quimioteràpia o radioteràpia.
- Pacients amb fenotip sindròmic i/o alteracions a la pell, a les ungles, alteracions al fetge o ronyó no justificables; fibrosi pulmonar idiopàtica; baixa estatura, microcefàlia, alteracions esquelètiques o altres anomalies que indiquen un quadre sindròmic (taques café amb llet, màcules hipopigmentades, limfedema, immunodeficiència o infeccions atípiques entre d'altres). És possible que els signes i símptomes siguin subtils o fins i tot absents, per la qual cosa es recomana fer una història detallada dels antecedents personals i familiars que incloguin, almenys, tres generacions.
- Antecedents de macrocitosi o plaquetopènia o sagnats persistents  $> 6$  mesos.

<sup>b</sup> Tumors suggestius de síndrome de deficiència constitucional de reparació del DNA com la síndrome de Li-Fraumeni; tumors relacionats amb *BRCA2* (sarcomes, carcinomes adrenocorticals, tumors cerebrals, gastrointestinals, genitourinaris, mama, ovari i pàncrees).

<sup>c</sup> Antecedents familiars:  $\geq 2$  familiars de 1r grau o  $\geq 3$  familiars de 2n grau amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat  $\leq 50$  anys.

### Implicacions clíniques del diagnòstic dels gens de síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult:

Tots els gens implicats en les síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult són diagnòstics i presenten implicacions terapèutiques tant a la selecció del règim quimioteràpic com a la selecció del donant de progenitors hematopoètics, a més de les implicacions en la planificació de la descendència.

### Gens descrits en les síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult:

S'han inclòs tots els gens que defineixen els grups descrits en les neoplàsies mieloides amb predisposició germinal de la classificació OMS 2022 (Khoury J. et al. 2022), aquells que suposen un increment del risc de càncer en general i els relacionats amb susceptibilitat germinal de leucèmia limfoblàstica (segons criteris de la International Consensus Classification) (Arber D. et al. 2022):

- **Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició germinal sense alteracions preexistents o disfunció orgànica:** variants germinal patogènica/probablement patogènica als gens *CEBPA*, *DDX41* i *TP53*.
- **Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició germinal amb alteracions plaquetàries preexistents:** variants germinal patogènica/probablement patogènica als gens *RUNX1*, *ANKRD26* i *ETV6*.
- **Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició i disfunció d'altres òrgans:**
  - Mutació germinal patogènica/probablement patogènica *GATA2*.
  - Síndromes d'insuficiència medul·lar:



- Neutropènia congènita greu: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *ELANE, HAX1, CSF3R, WAS, G6PC3, GFI1*.
- Trombocitopènia amegacariocítica: variants germinal patogènica/probablement patogènica a *MPL*.
- Anèmia de Fanconi: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *FANCA, FANCB, FANCC, BRAC2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2*.
- Síndrome de Scwchaman-Diamond: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *SBDS, EFL1, DNAJC21*.
- Anèmia Blackfan-Diamond: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, TSR2, GATA1*
- Síndrome d'insuficiència medul·lar 1: variant germinal patogènica/probablement patogènica a *SRP72*.
- Desordres a la biologia dels telòmers: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *ACD, CTC1, TERC, TERT, RTEL1, DKC1, TINF2, NAF1, NOP10, WRAP53, NHP2, PARN, POT1, ZCCHC8*.
- Leucèmia mielomonocítica crònica juvenil associada a neurofibromatosi, síndrome de Noonan o síndromes tipus Noonan: variants germinals patogèniques/probablement patogèniques a *PTPN11, CBL, NF1*.
- Síndrome de Down: variant germinal patogènica/probablement patogènica a *GATA1*.
- Variant germinal patogènica/probablement patogènica *SAMD9* (síndrome MIRAGE).
- Variant germinal patogènica/probablement patogènica *SAMD9L* (síndrome d'atàxia-pancitopènia).
- Variant germinal patogènica/probablement patogènica *BLM* (síndrome de Bloom).
- **Gens a estudi per síndromes amb predisposició al càncer (en general):**
  1. Síndrome de deficiència constitucional de reparació: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*.
  2. Síndrome de càncer hereditari associat a *TP53* (Douglas SPM et al. 2019).
- **Sospita de susceptibilitat germinal de leucèmia limfoblàstica:** variant germinal patogènica/probablement patogènica a *IKZF1, PAX5, TP53, ATM, ETV6*.

S'inclouen els gens *MECOM, ERCC6L2, CHEK2* per haver-se descrit la seva relació amb predisposició germinal a neoplàsia mieloide per diversos autors en els últims anys (Sánchez-Heras, A.B., Ramon y Cajal, T., Pineda, M. et al. 2023; Tapper W. et al. 2015; Ripperger T. et al. 2018; Yang F et al. 2022).

### Aproximació diagnòstica

D'acord amb la sospita clínica inicial, els fluxos de treball per a l'aproximació diagnòstica es divideix en quatre vies (**figura 1**):

#### **1. Via fenotip suggestiu:**

- a) Pacients amb fenotip altament suggestiu de telomeropatia (sense diagnòstic previ d'hemopatia): es fa un panel dirigit a telomeropaties. Si és negatiu, s'ha d'estudiar la longitud telomèrica per la tècnica Flow-FISH.
- b) Pacients amb fenotip altament suggestiu d'anèmia de Fanconi (sense diagnòstic previ d'hemopatia): s'estudia la fragilitat cromosòmica. Si és positiva, s'ha de fer un panel dirigit a anèmia de Fanconi.

Si tot és negatiu, s'ha de fer el panel complet de NHPG (inclou tots els gens de sospita de NHPG).

**2. Via criteris clínics:** als pacients que compleixen criteris clínics d'estudi de NHPG se'ls recull mostra de teixit germinal i es fa panel dirigit a la presentació clínica. En el cas que la sospita vingui de l'estudi de NGS de la malaltia hematològica basal, s'ha de fer un estudi dirigit a la variant de sospita.

**3. Via fast-track:** s'inclouen tots els pacients candidats a trasplantament al·logènic de donant emparentat. En aquests casos, s'ha de fer de manera paral·lela:

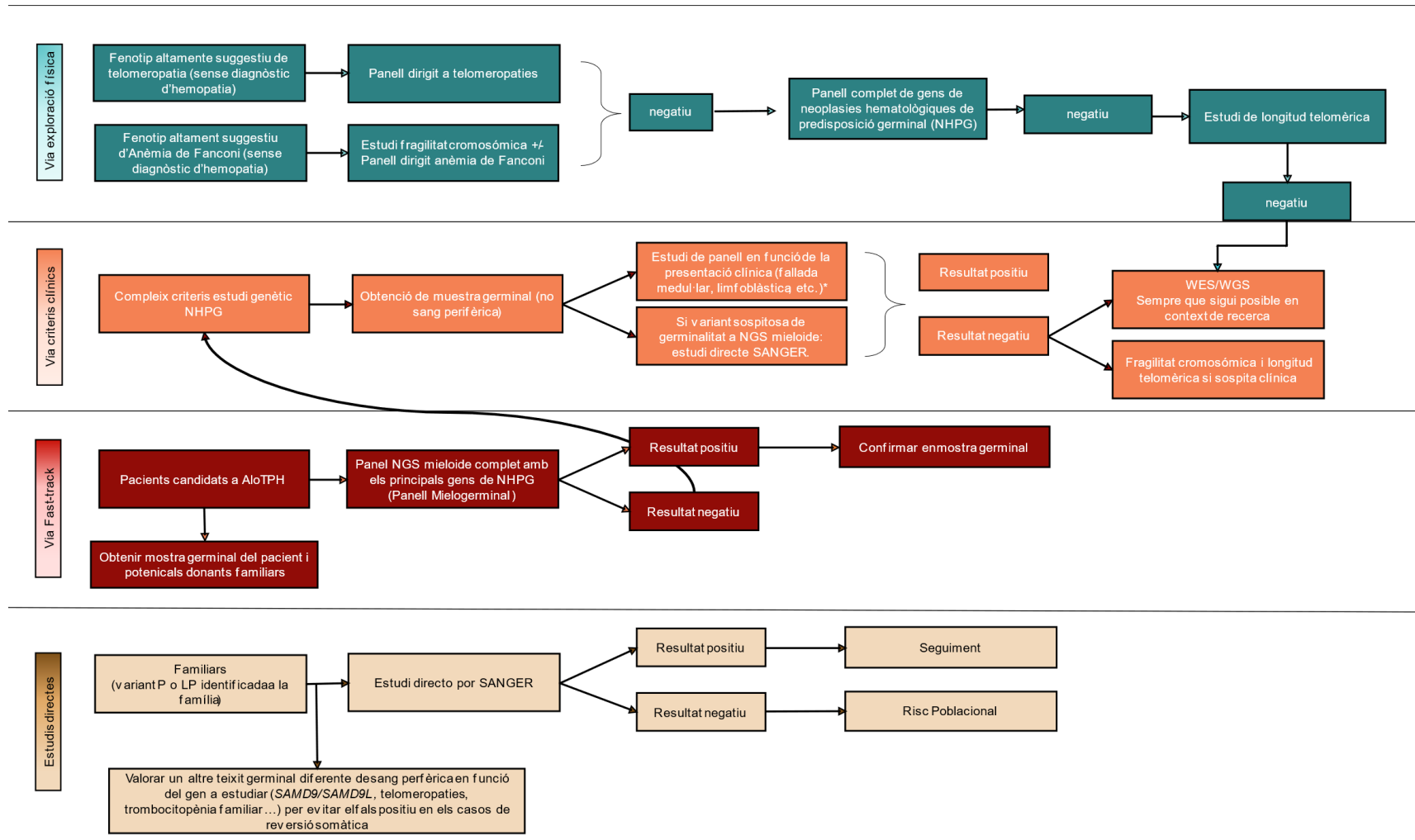
- Recollida de mostra de teixit germinal al pacient, sempre que sigui possible, i als familiars potencialment donants.
- Estudi de panel "mielogerminal" (inclou els gens de diagnòstic de malaltia mieloide més els principals gens de predisposició a NHPG sense un fenotip altament suggestiu associat).

Si l'estudi és positiu, s'ha de confirmar la presència de la variant a la mostra de teixit germinal.

**4. Via directa:** aquesta via està dirigida als familiars amb variant patogènica coneguda a la família. En aquests casos, es fa un estudi directe de la variant coneguda per Sanger. Aquesta aproximació permet descartar les principals causes genètiques de NHPG en persones que no compleixen criteris clínics de derivació.

Si l'estudi és positiu, s'ha de confirmar la presència de la variant a la mostra de teixit germinal. És important valorar realitzar l'estudi en teixit alternatiu a la sang, especialment en aquelles NHPG on s'ha descrit el fenomen de reversió somàtica o mosaïcisme.

**Figura 1.** Aproximació diagnòstica a les neoplàsies hematològiques de predisposició germinal.



El panel de gens per a síndromes de predisposició hereditària al càncer adult hematològic és:

Gen	Transcrit de referència	Regió d'interès	Gen	Transcrits de referència	Regió d'interès
<b>ACD</b>	NM_001082486.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>MSH6</b>	NM_000179.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ANKRD26</b>	NM_014915.3	5' UTR	<b>NAF1</b>	NM_138386.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ATM</b>	NM_000051.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>NF1</b>	NM_001042492.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>BLM</b>	NM_000057.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>NHP2</b>	NM_017838.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>BRCA1</b>	NM_007294.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>NOP10</b>	NM_018648.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>BRCA2</b>	NM_000059.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>NPM1</b>	NM_002520.7	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>BRIP1</b>	NM_032043.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PALB2</b>	NM_024675.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>CBL</b>	NM_005188.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PARN</b>	NM_002582.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>CEBPA</b>	NM_004364.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PAX5</b>	NM_016734.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>CHEK2</b>	NM_007194.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PMS2</b>	NM_000535.7	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>CSF3R</b>	NM_000760.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>POT1</b>	NM_015450.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>CTC1</b>	NM_025099.6	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PPM1D</b>	NM_003620.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>DDX41</b>	NM_016222.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>PTPN11</b>	NM_002834.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>DKC1</b>	NM_001363.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RAD51</b>	NM_002875.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ELANE</b>	NM_001972.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RAD51C</b>	NM_058216.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>EPCAM</b>	NM_002354.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RFWD3</b>	NM_018124.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ERCC4</b>	NM_005236.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPA1</b>	NM_002945.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ERCC6L2</b>	NM_020207.7	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPL11</b>	NM_000975.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>ETV6</b>	NM_001987.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPL15</b>	NM_002948.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FAAP100</b>	NM_025161.6	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPL35A</b>	NM_000996.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCA</b>	NM_000135.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPL5</b>	NM_000969.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCB</b>	NM_001018113.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS10</b>	NM_001014.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCC</b>	NM_000136.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS17</b>	NM_001021.6	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCD2</b>	NM_001018115.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS19</b>	NM_001022.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCE</b>	NM_021922.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS24</b>	NM_033022.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCF</b>	NM_022725.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS26</b>	NM_001029.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCG</b>	NM_004629.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RPS7</b>	NM_001011.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCI</b>	NM_001113378.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RTEL1</b>	NM_001283009.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCL</b>	NM_018062.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>RUNX1</b>	NM_001754.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>FANCM</b>	NM_020937.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>SAMD9</b>	NM_017654.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>G6PC3</b>	NM_138387.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>SAMD9L</b>	NM_152703.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>GATA1</b>	NM_002049.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>SBDS</b>	NM_016038.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>GATA2</b>	NM_032638.5	Reg. codificants i adj.(+/-10) Intró 5	<b>SLX4</b>	NM_032444.4	Reg. codificants i adj.(+/-10) Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>GFI1</b>	NM_005263.5	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>SRP72</b>	NM_006947.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>HAX1</b>	NM_006118.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>TERC</b>	NR_001566.1	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>IKZF1</b>	NM_006060.6	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>TERT</b>	NM_198253.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>MAD2L2</b>	NM_006341.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>TINF2</b>	NM_001099274.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>MECOM</b>	NM_004991.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>TP53</b>	NM_000546.6	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>MLH1</b>	NM_000249.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>UBE2T</b>	NM_014176.4	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>MPL</b>	NM_005373.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>WAS</b>	NM_000377.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)
<b>MSH2</b>	NM_000251.3	Reg. codificants i adj.(+/-10)	<b>WRAP53</b>	NM_001143992.2	Reg. codificants i adj.(+/-10)

**Panel de gens dirigits**

Panel d'anèmia de Fanconi: *FANCA, FANCB, FANCC, BRAC2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2.*

Panel de telomeropaties: *ACD, CTC1, TERC, TERT, RTEL1, DKC1, TINF2, NAF1 NOP10, WRAP53, NHP2, PARN, POT1, ZCCHC8.*

Panel de neutropènia congènita greu: *ELANE, HAX1, CSF3R, WAS, G6PC3 i GF11.*

Panel de leucèmia limfoblàstica germinal: *IKZF1, PAX5, TP53, ATM, ETV6.*

Panel mielogerminal: *ABL1, ANKRD26, ASXL1, BCOR, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CHEK2, CSF1R, CSF3R, DDX41, DNMT3A, ETNK1, ERCC6L2, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, GNAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KMT2A, KRAS, MAP2K1, MECOM, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 i ZRSR2.*

Panel complet: *ACD, ANKRD26, ATM, BLM, BRAC1, BRAC2, BRIP1, CBL, CEBPA, CHEK2, CSF3R, CTC1, DDX41, DKC1, ELANE, EPCAM, ERCC4, ERCC6L2, ETV6, FAAP100, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, G6PC3, GATA1, GATA2, GF11, HAX1, IKZF1, MAD2L2, MECOM, RPA1, RPL11, RPL15, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS7, RTEL1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SBDS, SLX4, SRP72, TERC, TERT, TP53, UBE2T, WAS i WRAP53.*

Degut a l'accionabilitat clínica del gens *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2* i *MSH6*, en el procés d'assessorament genètic pretest sempre s'ha d'oferir el cribratge oportunista d'aquests gens. Per aquest motiu, s'han d'incloure en tots els panels.

### c) Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria

Més del 10 % de tumors pediàtrics estan relacionats amb una síndrome de predisposició a càncer identificable.

Un percentatge d'aquests, al voltant d'un 20 %, estan associats a un fenotip peculiar o algunes característiques clíniques suggestives que ens permeten fer un diagnòstic dirigit de la síndrome (p. ex. atàxia-telangièctasi, Rothmund Thompson, neurofibromatosi tipus 1, etc.). La majoria d'aquestes patologies disposen de guies de vigilància activa consensuades que pretenen oferir una detecció precoç de la patologia tumoral associada, tot i que malauradament en molts d'aquests infants no s'acaben de seguir de forma correcta i s'acaben presentant tardanament amb un càncer avançat.

A més a més d'aquest grup de patologies associades a fenotip clínic molt específic, existeix un altre ampli nombre de pacients amb càncer pediàtric associat a una síndrome de predisposició a càncer que debuten sense antecedents personals ni familiars d'interès. És el cas de malalties com Li Fraumeni, DICER1, paraganglioma familiar i un ampli etcètera.

En certs casos és possible sospitar aquestes patologies no associades a fenotip sindròmic en funció d'aspectes, com el tipus de tumor, l'edat o la forma de presentació. Però segons l'evidència actual més d'un 50% dels infants amb càncer associats a una síndrome de predisposició no complien criteris per realitzar estudi genètic segons els criteris de selecció clàssics actuals. Per aquest motiu, fer servir aquests criteris de selecció per decidir a qui fer i a qui no fer l'estudi genètic ens faria perdre un important nombre de pacients pediàtrics amb malalties hereditàries que disposen d'una accionabilitat clara i comprovada.

En l'actualitat, hi ha diferents aproximacions per intentar millorar aquest grau de detecció de malalties on clarament un abordatge precoç pot tenir un impacte clínic significatiu, no només en el pacient, sinó també en la seva família. Entre ells, cal destacar els criteris definits pel grup holandès (Jongmanns et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. Eur J Med Genet. 2016) i l'algoritme desenvolupat i patentat pel grup canadenc anomenat MIPOGG (Goudie C et al, Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. JAMA Oncol. 2021. i Goudie C et al. Retrospective evaluation of a decision-support algorithm [MIPOGG] for genetic referrals for children with neuroblastic tumors. Pediatr Blood Cancer. 2018). Aquests criteris han demostrat augmentar la sensibilitat de detecció respecte els criteris clàssics, però tenen alguns inconvenients que volem destacar:

- Aquests criteris tenen una elevada sensibilitat però una baixa especificitat i valor predictiu negatiu (60 % i 17 %, respectivament, en MIPOGG en Goudie et al 2021). Segons Goudie et al 2021, MIPOGG té una sensibilitat de 90 % comparat amb fer estudi genètic germinal a tot pacient amb càncer pediàtric. L'estudi poblacional del grup danès (Byrjalsen A, et al. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. PLoS Genet. 2020) observa en la seva cohort una sensibilitat del 80 % per als criteris de Jongmanns i de 85 % per a MIPOGG respecte al cribatge genètic de tot pacient amb càncer del desenvolupament, i destaquen que amb aquests criteris són incapaços de detectar dos pacients amb Li Fraumeni en un cas d'osteosarcoma i una leucèmia de precursors B.
- Els estudis de seqüenciació massiva en pacient amb càncer pediàtric ens han permès conèixer cada any nous gens i nous mecanismes moleculars per explicar l'ocurrència del càncer pediàtric. En ser una malaltia minoritària, el coneixement que hi ha és molt més

limitat que en el camp del càncer hereditari de l'adult i cal augmentar l'evidència científica. A més, la identificació de gens relacionats amb càncer hereditari de l'adult que poden tenir manifestació oncològica en edat pediàtrica és un cost-oportunitat important, ja que permet un consell genètic d'una malaltia greu de predisposició a càncer, a uns pares en edat de risc tant propi com de voler més descendència, inferint-se un potencial valor sanitari significatiu el poder detectar també aquestes variants.

Per aquests motius, el grup de treball en càncer hereditari pediàtric ha decidit utilitzar els criteris d'indicació d'estudi genètic següents:

Criteris clínics d'indicació d'estudi genètic:

- i. **Pacients amb tumor sòlid:** es recomana fer estudi genètic en línia germinal a tot pacient amb un tumor sòlid de debut en edat pediàtrica (< 18 anys).
- ii. **Pacients amb tumor hematològic (leucèmia, limfoma i mielodisplàsia):** s'aconsella realitzar estudi genètic en línia germinal a tot pacient amb un tumor d'origen hematològic (leucèmia, limfoma, mielodisplàsia) que compleixi com a mínim 1 dels criteris següents:
  - Història personal oncològica prèvia.
  - Història familiar oncològica (familiars en primer o segon grau amb càncer < 50 anys).
  - Leucèmia mieloblàstica en recaiguda, limfoma no Hodgkin tipus T i mielodisplàsia.
  - Història personal o familiar de citopènies d'origen desconegut o tendència al sagnat.
  - Història personal o familiar suggestives d'immunodeficiència primària (infeccions greus o de repetició, limfoproliferació crònica benigna o autoimmunitat).
  - Tumor de debut a una edat molt més precoç de l'habitual per a aquell càncer en concret.
  - Dades clíniques suggestives: malformacions, dismòrfies, lesions a la pell típiques (taques cafè amb llet, limfedema, etc.), alteracions del creixement o dèficit intel·lectual significatiu.
  - Dades biològiques de la neoplàsia que suggereixin una síndrome de predisposició al càncer.
  - Excessiva toxicitat durant el tractament quimioteràpic (en aquesta situació també s'hi afegirien els gens de fallida medul·lar).
  - Hipogammaglobulinèmia persistent una vegada finalitzat el tractament.

De cara a l'eficiència, i com ja hem mencionat abans, abordarem de dues formes diferents el tipus d'estudi genètic a realitzar en funció dels antecedents personals o familiars del pacient:

- i. **Pacients amb fenotip patològic:** hi inclourem tot aquell pacient amb càncer pediàtric amb antecedents personals o familiars previs que orientin cap a un diagnòstic sindròmic. En aquests casos, l'estudi genètic, si no estava ja realitzat prèviament, es basarà en la detecció mitjançant la tècnica corresponent a la seva sospita clínica amb les recomanacions que existeixen per a cadascuna d'elles (Sanger, metilació, MLPA, NGS, etc.). Atès que existeixen més de 100 síndromes associades a càncer i cadascuna ja té les seves guies o recomanacions de diagnòstic genètic, no es detallen en aquesta guia una per una.
- ii. **Pacients amb fenotip NO patològic:** aquells pacients pediàtrics diagnosticats de càncer pediàtric que no han desenvolupat prèviament cap manifestació ni tinguin antecedents familiars que permetin orientar cap a un síndrome de predisposició a càncer específica.

En aquest grup quedarien també inclosos aquells pacients que, tot i que inicialment s'havien catalogat dins del grup de fenotip patològic, l'estudi dirigit corresponent és normal, i no es pot confirmar la hipòtesi diagnòstica. A continuació detallem la llista de gens a estudiar en funció de si el pacient té un tumor sòlid o hematològic.

Panel de gens en síndromes de predisposició hereditària a neoplàsies en pediatria, tumor sòlid:

Gen	Transcrit referent	Gen	Transcrit referent
<i>AIP</i>	NM_003977.2	<i>PALB2</i>	NM_024675.3
<i>ALK</i>	NM_004304.3	<i>PDGFRA</i>	NM_001347830.2
<i>APC</i>	NM_001354895.2	<i>PDGFRB</i>	NM_001355017.2
<i>BAP1</i>	NM_004656.4	<i>PHOX2B</i>	NM_003924.3
<i>BMPR1A</i>	NM_004329.2	<i>PMS2</i>	NM_001322009.2
<i>BMPR1B</i>	NM_001256792.2	<i>POLE</i>	NM_006231.3
<i>BRCA1</i>	NM_007300.4	<i>POLD1</i>	NM_001308632.1
<i>BRCA2</i>	NM_000059.3	<i>POT1</i>	NM_015450.3
<i>CDC73</i>	NM_024529.4	<i>PRKAR1A</i>	NM_001369389.1
<i>CDK4</i>	NM_000075.2	<i>PTCH1</i>	NM_001354918.2
<i>CDKN1B</i>	NM_004064.4	<i>PTEN</i>	NM_001304718.2
<i>CDKN1C</i>	NM_001362474.2	<i>RAD51C</i>	NM_007300.4
<i>CDKN2A</i>	NM_000077.4	<i>RB1</i>	NM_000321.2
<i>DIS3L2</i>	NM_152383.5	<i>RECQL4</i>	NM_004260.4
<i>DICER1</i>	NM_030621.4	<i>RET</i>	NM_020975.4
<i>ELP1</i>	NM_003640.3	<i>SDHA</i>	NM_004168.4
<i>FGFR1</i>	NM_023110.2	<i>SDHAF2</i>	NM_017841.2
<i>FGFR2</i>	NM_022970.3	<i>SDHB</i>	NM_003000.2
<i>FGFR3</i>	NM_001354809.2	<i>SDHC</i>	NM_001035512.2
<i>FLCN</i>	NM_001353230.2	<i>SDHD</i>	NM_001276506.2
<i>FH</i>	NM_000143.3	<i>SMAD4</i>	NM_005359.5
<i>GALNT14</i>	NM_001329096.2	<i>SMARCA2</i>	NM_001289396.1
<i>GPR161</i>	NM_001375885.1	<i>SMARCA4</i>	NM_001128849.3
<i>KIT</i>	NM_000222.2	<i>SMARCB1</i>	NM_001362877.2
<i>LZTR1</i>	NM_006767.4	<i>SMARCE1</i>	NM_003079.4
<i>MAX</i>	NM_197957.4	<i>STK11</i>	NM_000455.4
<i>MEN1</i>	NM_130803.2	<i>SUFU</i>	NM_016169.3
<i>MITF</i>	NM_001354607.2	<i>TMEM127</i>	NM_001193304.3
<i>MLH1</i>	NM_001258274.3	<i>TP53</i>	NM_001126114.2
<i>MSH2</i>	NM_000251.2	<i>TRIM28</i>	NM_005762.3
<i>MSH6</i>	NM_000179.2	<i>TSC1</i>	NM_000368.4
<i>NF1</i>	NM_001042492.2	<i>TSC2</i>	NM_001114382.3
<i>NF2</i>	NM_016418.5	<i>VHL</i>	NM_000551.3
		<i>WT1</i>	NM_024426.3



Panel de gens en síndromes hereditàries de predisposició a neoplàsies en pediatria, tumor hematològic:

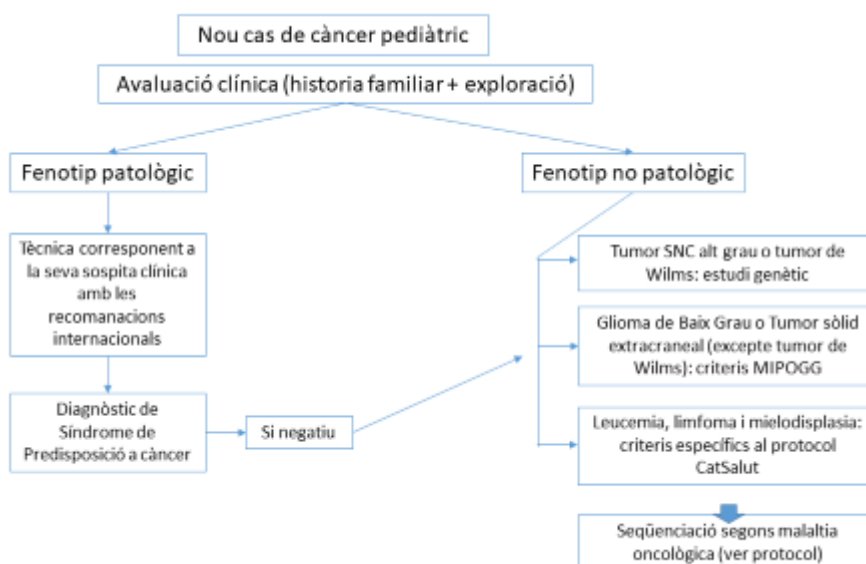
Gen	Trànscrip	Gen	Trànscrip
ADA	NM_000022.2	NF1	NM_001042492.2
AID/AICDA	NM_020661.2/NM_001330343.2	NFKB1	NM_001382626.1
ANKRD26	NM_014915.2	NFKB2	NM_001288724.1
APOLLO	NM_213674.1	NPM1	NM_001037738.3
ATM	NM_000051.3	NRAS	NM_002524.3
BLM	NM_001287248.2	NSMCE3	NM_138704.4
CARD11	NM_001324281.3	PAX5	NM_001280549.2
CARMIL2	NM_001013838.3	PIK3DC	NM_005026.5
CASP10	NM_032977.3	PIK3R1	NM_181523.3
CASP8	NM_001080125.2	PMS2	NM_001322009.2
CBL	NM_005188.3	PRKCD	NM_001354680.2
CD27	NM_001242.4	PTEN	NM_001304718.2
CD40L/CD40LG	NM_000074.3	PTPN11	NM_002834.3
CEBPA	NM_001285829.1	PTPN13	NM_080685.2
C-MPL	NM_005373.2	RAC2	NM_002872.3
CTLA4	NM_005214.5	RAD21	NM_006265.2
CTPS1	NM_001905.4	RAG1	NM_000448.3
DCLRE1C	NM_001033855.3	RAG2	NM_000536.4
DDX41	NM_016222.4	RALDH1/ALDH1A1	NM_000689.5
DNMT2/TRDMT1	NM_004412.7	RASGRP1	NM_005739.4
DNMT3A	NM_175629.2	RBM8A	NM_005105.4
ERCC6L2	NM_020207.5	RMRP	NR_003051.3
ETV6	NM_001987.5	RNF168	NM_152617.3
FADD	NM_003824.3	RUNX1	NM_001001890.3
GATA2	NM_001145661.1	SAMD9	NM_017654.4
HELLS	NM_001289067.1	SAMD9L	NM_152703.5
HLTF	NM_139048.3	SAP/APCS	NM_001639.4
HOXA11	NM_005523.6	SDS	NM_006843.3
IKZF1	NM_006060.6	SH2D1A	NM_002351.5
ITCH	NM_001324197.2	SRP72	NM_006947.4
ITK	NM_005546.3	STAT3	NM_139276.2
KRAS	NM_033360.4	TET2	NM_001127208.2
LIG4	NM_002312.3	THPO	NM_001289998.1
MAGT1	NM_032121.5	TNFRSF6/FAS	NM_000043.6
MBD4	NM_003925.3	TNFRSF6/FASLG	NM_000639.3
MCM4	NM_005914.4	TNFRSF9/CD137	NM_001561.6
EVI1/MECOM	NM_001366467.2	TPMS2	NM_213674.1
MLH1	NM_000249.3	TP53	NM_001126114.2
MSH2	NM_000251.2	TPP2	NM_001367947.1
MSH6	NM_000179.2	UNG	NM_003362.4
MPL	NM_005373.2	WAS	NM_000377.3
MYSM1	NM_001085487.3	XIAP	NM_001167.4
NBS1/NLRP2	NM_001174081.3	XPC	NM_004628.4

**Nota aclaridora dels panells pediàtrics:** Tot i que el consens del grup d'experts va definir que la millor estratègia en el nostre medi seria fer estudi genètic germinal a tot pacient amb tumor sòlid pediàtric, atès el gran canvi assistencial i la implantació progressiva de la medicina de precisió a tot el territori, es va acordar amb responsables de cada institució fer una aproximació seqüencial. S'acorda fer servir inicialment una sèrie de criteris de selecció per fer estudi genètic a pacients amb tumor sòlid no sindròmic. No hi hauria canvis en els criteris per a tumors hematològics pediàtrics. Aquestes dades quedarien recollides correctament per tal de poder-les comparar amb estudis posteriors sense criteris. Cal fer una dotació i adaptació del personal i dels equips actuals per poder fer front a aquest augment de volum progressiu.

L'eina de selecció escollida seria MIPOGG, ja esmentada. Aquesta eina disposa de versió web i versió app, és senzilla d'utilitzar i és la que té major sensibilitat de les publicades avui en dia. Segons les dades actuals, aquesta eina selecciona aproximadament un 50% dels tumors pediàtrics sòlids. Aquesta aplicació està pendent d'una nova versió, ja que s'ha vist que la sensibilitat per a certs tumors en concret no és l'òptima i els autors estan treballant per actualitzar-ho, motiu pel qual incloem, a part dels criteris MIPOGG, dos grups tumorals (cerebrals alt grau i renal).

En resum, durant 2 anys (48 mesos) es faria selecció de candidats a estudi genètic germinal a pacients amb tumor sòlid pediàtric:

- A qualsevol pacient que mitjançant l'aplicació MIPOGG se li confirmi necessitat d'estudi.
- A qualsevol pacient amb tumor cerebral maligne (excepte gliomes de baix grau).
- A qualsevol pacient amb tumor de Wilms (nefroblastoma).



## 5. Bibliografia

Arber D. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022;140 (11): 1200–1228.

Baliakas P. Nordic guidelines for germline predisposition to myeloid neoplasms in adults. Recommendations for genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up (Hemasphere. 2019 Nov 4;3(6):e321).

Byrjalsen A, Hansen TVO, Stoltze UK, Mehrjouy MM, Barnkob NM, Hjalgrim LL, Mathiasen R, Lautrup CK, Gregersen PA, Hasle H, Wehner PS, Tuckuviene R, Sackett PW, Laspiur AO, Rossing M, Marvig RL, Tommerup N, Olsen TE, Scheie D, Gupta R, Gerdes AM, Schmiegelow K, Wadt K. Nation wide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. *Plos Genet*. 2020 Dec 17;16(12):e1009231.

Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhanany A, Friedman S, Goggins M, Hutton ML; CGC, Karlan BY, Khan S, Klein C, Kohlmann W; CGC, Kurian AW, Laronga C, Litton JK, Mak JS; LCGC, Menendez CS, Merajver SD, Norquist BS, Offit K, Pederson HJ, Reiser G; CGC, Senter-Jamieson L; CGC, Shannon KM, Shatsky R, Visvanathan K, Weitzel JN, Wick MJ, Wisinski KB, Yurgelun MB, Darlow SD, Dwyer MA. Genetic/Familial High-risk assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jan 6;19(1):77-102.

DiNardo C, Routbort MJ, Bannan SA, et al. Improving the detection of patients with inherited predispositions to hematologic malignancies using next-generation sequencing-based leukemia prognostication panels. *Cancer* 2018;124:2704-13.

Douglas SPM. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jun 20;133(25):2724-2728.

Feliubadaló L, López-Fernández A, Pineda M, Díez O, Del Valle J, Gutiérrez- Enríquez S, Teulé A, González S, Stjepanovic N, Salinas M, Capellá G, Brunet J, Lázaro C, Balmaña J; catalan hereditary cancer group. Opportunistic testing of BRCA1, BRCA2 and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels. *Int J Cancer*. 2019 Nov 15;145(10):2682-2691.

Fiala, E.M., Jayakumaran, G., Mauguen, A. Et al. Prospective pan-cancer germline testing using MSK- IMPACT informs clinical translation in 751 patients with pediatric solid tumors. *Nat cancer* 2, 357–365 (2021).

García-Pelaez J, Barbosa-Matos R, Sao Jose C, Sousa S, Gullo I, Hoogerbrugge N, Carneiro F, Oliveira F. Gastric càncer genètic predisposition and clinical presentations: established heritable causes and potential candidate genes. *Eur J Med Genet*. 2022 Jan;65(1):104401

Godley A and Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* (2017) 27;130(4):424-432.

Goudie C et al. Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. *JAMA Oncol*. 2021.

Goudie C et al. Retrospective evaluation of a decision-support algorithm (MIPOGG) for

genetic referrals for children with neuroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018

Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, Gao C, Lilyquist J, Yadav S, Boddicker NJ, Samara R, Klebba J, Ambrosone CB, Anton-Culver H, Auer P, Bandera EV, Bernstein L, Bertrand KA, Burnside ES, Carter BD, Eliassen H, Gapstur SM, Gaudet M, Haiman C, Hodge JM, Hunter DJ, Jacobs EJ, John EM, Kooperberg C, Kurian AW, Le Marchand L, Lindstroem S, Lindstrom T, Ma H, Neuhausen S, Newcomb PA, O'Brien KM, Olson JE, Ong IM, Pal T, Palmer JR, Patel AV, Reid S, Rosenberg L, Sandler DP, Scott C, Tamimi R, Taylor JA, Trentham-Dietz A, Vachon CM, Weinberg C, Yao S, Ziogas A, Weitzel JN, Goldgar DE, Domchek SM, Nathanson KL, Kraft P, Polley EC, Couch FJ. A Population-based study of Genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):440-451.

Jongmanns et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016

Khoury J. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36:1703–1719.

Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, Milde T, Pajtler KW, Golmard L, Gauthier-Villars M, Jewell R, Duncan C, Maher ER, Brugieres L, Pritchard-Jones K, Bourdeaut F. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):142- 154.

Michael W Drazer, Simone Feurstein, Allison H West, Matthew F Jones, Jane E Churpek, Lucy A Godley. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. The university of Chicago hematopoietic malignancies cancer risk team. *Blood* (2016) 128 (14): 1800–1813.

Padron E, Ball MC, Teer JK, et al. Germ line tissues for optimal detection of somatic variants in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018 May 24;131(21):2402-2405.

Peter L. Greenberg , Richard M. Stone, Aref Al-Kali, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):106–117.

Peterson, LC. Myeloid neoplasms with germline predisposition. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition), IARC Press, Lyon (2017).

Ripperger T. MDS1 and EVI1 complex locus (MECOM): a novel candidate gene for hereditary hematological malignancies *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):e55-e58.

Sánchez-Heras, A.B., Ramon y Cajal, T., Pineda, M. et al. SEOM clinical guideline on heritable TP53-related cancer syndrome (2022). *Clin Transl Oncol* (2023).

Tapper W. Genetic variation at MECOM, TERT, JAK2 and HBS1L-MYB predisposes to myeloproliferative neoplasms. *Nat Commun*. 2015; 7;6:6691.

Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, Side L; UK cancer genetics group (UK-CGG). Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK cancer genetics group. *J Med Genet*. 2018 Jun;55(6):372-377.

Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, Grund KB, Brugières L, Jones DTW, Pajtler KW, Morrissy AS, Kool M, Sturm D, Chavez L, Ernst A, Brabetz S, Hain M, Zichner T, Segura-Wang M, Weischenfeldt J, Rausch T, Mardin BR, Zhou X, Baciuc C, Lawerenz C, Chan JA, Varlet P, Guerrini-Rousseau L, Fults DW, Grajkowska W, Hauser P, Jabado N, Ra YS, Zitterbart K, Shringarpure SS, De La Vega FM, Bustamante CD, Ng HK, Perry A, macdonald TJ, hernáizdriever P, Bendel AE, Bowers DC, mccowage G, Chintagumpala MM, Cohn R, Hassall T, Fleischhack G, Eggen T, Wesenberg F, Feychting M, Lannering B, Schüz J, Johansen C, Andersen TV, Rööslí M, Kuehni CE, Grotzer M, Kjaerheim K, Monoranu CM, Archer TC, Duke E, Pomeroy SL, Shelagh R, Frank S, Sumerauer D, Scheurlen W, Ryzhova MV, Milde T, Kratz CP, Samuel D, Zhang J, Solomon DA, Marra M, Eils R, Bartram CR, von Hoff K, Rutkowski S, Ramaswamy V, Gilbertson RJ, Korshunov A, Taylor MD, Lichter P, Malkin D, Gajjar A, Korbel JO, Pfister SM. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):785-798.

Yang F. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood.* 2022; 24;139(8):1208-1221.

Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, mcgee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. Germline mutations in Predisposition Genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015 Dec 10;373(24):2336-2346.