

Determinacions del perfil genètic del càncer pediàtric

Servei Català de la Salut

Desembre 2024 (versió 4)

Índex

1.	Participants	3
1.1.	Comissió d'experts	3
1.2.	Comitè científic assessor i coordinadors del Programa d'oncologia de precisió	3
2.	Introducció	5
3.	Metodologia.....	5
4.	Criteris clínics i selecció de marcadors genètics.....	11
4.1.	Consideracions generals	11
4.2.	Consideracions segons el diagnòstic, pronòstic, predicció de resposta i/o tractament .	12
5.	Bibliografia	19

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Mireia Camós, Laboratori d'Hematologia, HSJD

Alicia Castañeda, facultativa de l'Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Raquel Hladun, facultativa del Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica, HUVH

Cinzia Lavarino, Laboratori d'Oncologia Molecular, Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Andrés Morales, director assistencial de l'Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Lucas Moreno, cap del Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica, HUVH. Coordinador

Margarita Ortega, facultativa del Servei d'Hematologia, HUVH

Sonia Paco, Laboratori d'Oncologia Molecular, Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Susana Rives, facultativa de l'Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Cleofe Romagosa, facultativa del Servei d'Anatomia Patològica, HUVH

Noelia Salvador, Laboratori d'Oncologia Molecular, Àrea d'Oncologia Pediàtrica, HSJD

Aroa Soriano, Grup de Recerca Translacional en Càncer de la Infància i l'Adolescència, VHIR

Nerea Vega, Laboratori d'Hematologia, HSJD

Pablo Velasco, facultatiu del Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica, HUVH

HSJD: Hospital Sant Joan de Déu

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

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, director assistencial corporatiu. Institut Català d'Oncologia.

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

Montserrat Domènech, directora assistencial. Hospital Althaia, Manresa.

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

Anna Meseguer, responsable d'Operacions i Relacions Institucionals de la Direcció General de Planificació. 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. Pla director d'oncologia

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, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet.

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

Gemma Valeta, gerenta de Medicina Personalitzada i de Precisió. Àrea Assistencial. Servei Català de la Salut.

Rosa Vivanco, directora de l'Àrea d'Avaluació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

2. Introducció

Mitjançant la Instrucció 03/2021 del Servei Català de la Salut (CatSalut) es pretén implementar l'oncologia de precisió en el sistema sanitari de Catalunya. En el camp del càncer pediàtric, a Catalunya es diagnostiquen uns 250-300 nous pacients menors de 18 anys amb càncer per any, que es tracten en centres de referència segons la Instrucció 01/2019 del CatSalut.

En els últims cinc anys, aquest camp s'ha desenvolupat enormement en càncer pediàtric gràcies als programes de medicina de precisió de grups europeus com el Innovative Therapies for Children with Cancer (MAPPYACTS, INFORM) (Worst et al. 2016 i Berlanga et al. 2022), així com a la posada en marxa de panells d'NGS dirigits a càncer pediàtric (George et al. 2019, Izquierdo et al. 2017, Hiemenz et al. 2018, Calabria et al. 2016).

L'àmbit d'aquest grup de treball és la implementació de panells NGS per a diagnòstic/pronòstic/tractament de càncer en pacients menors de 18 anys (oncologia i hematologia). Els casos de predisposició genètica en pacients pediàtrics es tractaran en el grup de predisposició genètica.

El càncer infantil comprèn més de 40 entitats entre leucèmies, limfomes, tumors cerebrals i sòlids extracranials. Per aquest motiu, no és possible tècnicament o operativament fer panells específics per a cada un d'aquests càncers. Serà necessari utilitzar panells comercials o acadèmics dissenyats específicament per a càncer infantil.

S'acorda que s'ha de realitzar el panel en tots els pacients amb un diagnòstic de càncer pediàtric a Catalunya tant en el moment del diagnòstic com a la recaiguda, progressió o refractarietat, atès que:

- El panel NGS permet millorar el diagnòstic i la caracterització pronòstica de tots els pacients amb càncer pediàtric.
- Les alteracions moleculars tractables amb fàrmacs dirigits a les dianes moleculars tenen baixa freqüència, però ocorren en tots els tipus de càncer pediàtric. Les alteracions moleculars poden estar presents des del diagnòstic. Aquestes es poden afegir o seleccionar durant el tractament i trobar-se presents en la recaiguda.
- A primera línia, el tractament està generalment establert basat en quimioteràpia, cirurgia, radioteràpia i, en alguns casos, trasplantament de progenitors. És en segona línia quan cal incorporar la majoria de les teràpies dirigides.

Amb aquestes indicacions, atès que hi ha uns 250-300 nous casos de càncer pediàtric per any a Catalunya, incloent-hi els pacients en recaiguda (estimada en un 30 % dels casos), seran uns 325-390 panells anuals.

3. Metodologia

Actualment, els dos hospitals que són centre de referència per a càncer pediàtric, Sant Joan de Déu (HSJD) i Vall d'Hebron (HUVH), han validat per a ús en la rutina clínica tres panells comercials, AmpliSeq Illumina Childhood Cancer (HSJD), TruSight® RNA Pan-Cancer Panel (HSJD) i OncoPrint Childhood Cancer (HUVH).

Els panells AmpliSeq Illumina Childhood Cancer (HSJD) i OncoPrint Childhood Cancer (HUVH) (taula 1 i 2) analitzen l'ADN i l'ARN de la mostra dels pacients per a la determinació de variants puntuals i petites delecions i insercions en 130 gens, de variants en nombre de còpies en 28 gens i fusions gèniques en 91 gens relacionats amb càncer pediàtric (taula 1 i 2). El panel

TruSight® RNA Pan-Cancer Panel (HSJD) permet analitzar l'ARN de la mostra del pacient per identificar fusions en 1.385 gens relacionats amb càncer (taula 3). Els gens seleccionats al panel descrit tenen valor diagnòstic, pronòstic o predictiu en diferents tipus de càncer pediàtric.

Taula 1. Gens amb cobertura HotSpot (86) SNV i INDELS - Oncomine Childhood Cancer Research Assay for ThermoFisher (ADN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ADN Panel

<i>ABL1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KDM4C</i>	<i>RAF1</i>
<i>ABL2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>KDR</i>	<i>RET</i>
<i>ALK</i>	<i>ERBB4</i>	<i>KIT</i>	<i>RHOA</i>
<i>ACVR1</i>	<i>ESR1</i>	<i>KRAS</i>	<i>SETBP1</i>
<i>AKT1</i>	<i>EZH2</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>SETD2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>FASLG</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>SH2B3</i>
<i>ASXL2</i>	<i>FBXW7</i>	<i>MET</i>	<i>SH2D1A</i>
<i>BRAF</i>	<i>FGFR1</i>	<i>MPL</i>	<i>SMO</i>
<i>CALR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MSH6</i>	<i>STAT3</i>
<i>CBL</i>	<i>FGFR3</i>	<i>MTOR</i>	<i>STAT5B</i>
<i>CCND1</i>	<i>FLT3</i>	<i>MYC</i>	<i>TERT</i>
<i>CCND3</i>	<i>GATA2</i>	<i>MYCN</i>	<i>TPMT</i>
<i>CCR5</i>	<i>GNA11</i>	<i>NCOR2</i>	<i>USP7</i>
<i>CDK4</i>	<i>GNAQ</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>ZMYM3</i>
<i>CIC</i>	<i>H3F3A</i>	<i>NPM1</i>	
<i>CREBBP</i>	<i>HDAC9</i>	<i>NRAS</i>	
<i>CRLF2</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>NT5C2</i>	
<i>CSF1R</i>	<i>HRAS</i>	<i>PAX5</i>	
<i>CSF3R</i>	<i>IDH1</i>	<i>PDGFRA</i>	
<i>CTNNB1</i>	<i>IDH2</i>	<i>PDGFRB</i>	
<i>DAXX</i>	<i>IL7R</i>	<i>PIK3CA</i>	
<i>DNMT3A</i>	<i>JAK1</i>	<i>PIK3R1</i>	
<i>EGFR</i>	<i>JAK2</i>	<i>PPM1D</i>	
<i>EP300</i>	<i>JAK3</i>	<i>PTPN11</i>	

Taula 2. Gens amb cobertura completa (44) SNV i INDELS - Oncomine Childhood Cancer Research Assay for Thermofisher (ADN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ADN Panel

<i>APC</i>	<i>NF1</i>
<i>ARID1A</i>	<i>NF2</i>
<i>ARID1B</i>	<i>PHF6</i>
<i>ATRX</i>	<i>PRPS1</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>PSMB5</i>
<i>CDKN2B</i>	<i>PTCH1</i>
<i>CEBPA</i>	<i>PTEN</i>
<i>CHD7</i>	<i>RB1</i>
<i>CRLF1</i>	<i>RUNX1</i>
<i>DDX3X</i>	<i>SMARCA4</i>
<i>DICER1</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>EBF1</i>	<i>SOCS2</i>
<i>EED</i>	<i>SUFU</i>
<i>FAS</i>	<i>SUZ12</i>
<i>GATA1</i>	<i>TCF3</i>
<i>GATA3</i>	<i>TET2</i>
<i>GNA13</i>	<i>TP53</i>
<i>ID3</i>	<i>TSC1</i>
<i>IKZF1</i>	<i>TSC2</i>
<i>KDM6A</i>	<i>WHSC1</i>
<i>KMT2D</i>	<i>WT1</i>
<i>MYOD1</i>	<i>XIAP</i>

SNV: Single Nucleotide Variant; INDEL: Small Insertion and Deletion

Taula 3. CNV (28) - Oncomine Childhood Cancer Research Assay for Thermofisher (ADN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ADN Panel

<i>ABL2</i>	<i>GLI2</i>
<i>ALK</i>	<i>IGF1R</i>
<i>BRAF</i>	<i>JAK1</i>
<i>CCND1</i>	<i>JAK2</i>
<i>CDK4</i>	<i>JAK3</i>
<i>CDK6</i>	<i>KIT</i>
<i>EGFR</i>	<i>KRAS</i>
<i>ERBB2</i>	<i>MDM2</i>
<i>ERBB3</i>	<i>MDM4</i>
<i>FGFR1</i>	<i>MET</i>
<i>FGFR2</i>	<i>MYC</i>
<i>FGFR3</i>	<i>MYCN</i>
<i>FGFR4</i>	<i>PDGFRA</i>
<i>GLI1</i>	<i>PIK3CA</i>

CNV: Copy Number Variation.

Taula 4. Fusions (91) i > 1.700 isoformes - Oncomine Childhood Cancer Research Assay for Thermofisher (ARN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ARN Panel

<i>ABL1</i>	<i>GLI1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>RET</i>
<i>ABL2</i>	<i>GLIS2</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>ROS1</i>
<i>AFF3</i>	<i>HMGA2</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>RUNX1</i>
<i>ALK</i>	<i>JAK2</i>	<i>NPM1</i>	<i>SS18</i>
<i>BCL11B</i>	<i>KAT6A</i>	<i>NR4A3</i>	<i>SSBP2</i>
<i>BCOR</i>	<i>KMT2A</i>	<i>NTRK1</i>	<i>STAG2</i>
<i>BCR</i>	<i>KMT2B</i>	<i>NTRK2</i>	<i>STAT6</i>
<i>BRAF</i>	<i>KMT2C</i>	<i>NTRK3</i>	<i>TAL1</i>
<i>CAMTA1</i>	<i>KMT2D</i>	<i>NUP214</i>	<i>TCF3</i>
<i>CCND1</i>	<i>LMO2</i>	<i>NUP98</i>	<i>TFE3</i>
<i>CIC</i>	<i>MAML2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>TP63</i>
<i>CREBBP</i>	<i>MAN2B1</i>	<i>NUTM2B</i>	<i>TSLP</i>
<i>CRLF2</i>	<i>MECOM</i>	<i>PAX3</i>	<i>TSPAN4</i>
<i>CSF1R</i>	<i>MEF2D</i>	<i>PAX5</i>	<i>UBTF</i>
<i>DUSP22</i>	<i>MET</i>	<i>PAX7</i>	<i>USP6</i>
<i>EGFR</i>	<i>MKL1</i>	<i>PDGFB</i>	<i>WHSC1</i>
<i>ETV6</i>	<i>MLLT10</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>YAP1</i>
<i>EWSR1</i>	<i>MN1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>ZMYND11</i>
<i>FGFR1</i>	<i>MYB</i>	<i>PLAG1</i>	<i>ZNF384</i>
<i>FGFR2</i>	<i>MYBL1</i>	<i>RAF1</i>	
<i>FGFR3</i>	<i>MYH11</i>	<i>RANBP17</i>	
<i>FLT3</i>	<i>MYH9</i>	<i>RARA</i>	
<i>FOSB</i>	<i>NCOA2</i>	<i>RECK</i>	
<i>FUS</i>	<i>NCOR1</i>	<i>RELA</i>	

Taula 5. Expressions - Oncomine Childhood Cancer Research Assay for Thermofisher (ARN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ARN Panel

<i>BCL2</i>
<i>BCL6</i>
<i>FGFR1</i>
<i>FGFR4</i>
<i>IGF1R</i>
<i>MET</i>
<i>MYCN</i>
<i>MYC</i>
<i>TOP2A</i>

Taula 6. TruSight RNA Pan-Cancer Panel (Illumina, SanDiego, California) de 1.385 gens disponible a:
https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/gene_lists/gene_list_trusight_pan_cancer.xlsx

Determinacions del perfil genètic del càncer pediàtric

TruSight RNA Pan-Cancer Target Genes													
ABCC3	BC16	CDK4	DDB2	EWSR1	GBP2	IBSP	LFNG	MMP9	PAK3	PRKAR1A	SARNP	STAT5A	TSC2
ABI1	BC17A	CDK5RAP2	DDIT3	EXOSC6	GDF6	ICAM1	LGALS3	MN1	PAK6	PRKCA	SBD5	STAT5B	TSHR
ABL1	BC19	CDK6	DDR2	EXT1	GFAP	ICK	LGR5	MNAT1	PAK7	PRKCB	SCN8A	STAT6	TTK
ABL2	BCOR	CDK7	DDX10	EXT2	GHR	ID1	LHFP	MNX1	PALB2	PRKCD	SDC4	STIL	TTL
ABLIM1	BCORL1	CDK8	DDX20	EYA1	GID4	ID3	LHX2	MPL	PAPPA	PRKCG	SDHA	STK11	TUSC3
ACACA	BCR	CDK9	DDX39B	EYA2	GIT2	ID4	LHX4	MRE11A	PASK	PRKDC	SDHAF2	STL	TYK2
ACE	BDNF	CDKL5	DDX3X	EZH2	GU1	IDH1	LIFR	MSH2	PATZ1	PRKG2	SDHB	STRN	TYMS
ACER1	BHLHE22	CDKN1A	DDX5	EZR	GU3	IDH2	LINC00598	MSH3	PAX3	PRMT1	SDHC	STX5	UZAF1
ACKR3	BICC1	CDKN1B	DDX6	FAF1	GMPS	IFNG	LINC00982	MSH6	PAX5	PRMT8	SDHD	STYK1	UZAF2
ACSBG1	BIN1	CDKN1C	DEK	FAM127C	GNA11	IFRD1	LINGO2	MSI2	PAX7	PROM1	SEC31A	SUFU	UBE2B
ACSL3	BIRC3	CDKN2A	DGKB	FAM19A2	GNA12	IGF1	LMBRD1	MSN	PAX8	PRRX1	SEPT2	SUGP2	UBE2C
ACSL6	BIRC6	CDKN2B	DGKI	FAM19A5	GNA13	IGF1R	LMO1	MTCP1	PBRM1	PRRX2	SEPT5	SULF1	UFC1
ACVR1B	BLM	CDKN2C	DGKZ	FAM46C	GNAI1	IGFBP2	LMO2	MTOR	PBX1	PRSS8	SEPT6	SUV39H2	UFM1
ACVR1C	BMP4	CDKN2D	DICER1	FAM64A	GNAQ	IGFBP3	LMO7	MTUS2	PC	PSD3	SEPT9	SUZ12	USP16
ACVR2A	BMPRI1A	CDX1	D1RAS3	FANCA	GNA5	IKBKB	LNP1	MUC1	PCBP1	PSEN1	SERP2	SYK	USP42
ADD3	BRAF	CDX2	DIS3L2	FANCB	GNG4	IKBKE	LOX	MUTYH	PCLO	PSIP1	SERPINE1	SYP	USP5
ADM	BRCA1	CEBPA	DKK1	FANCC	GOLGA5	IKZF1	LPAR1	MYB	PCM1	PSMD2	SERPINF1	TACC1	USP6
AFF1	BRCA2	CEBPB	DKK2	FANCD2	GOPC	IKZF2	LPP	MYBL1	PCNA	PTBP1	SET	TACC2	USP7
AFF3	BRD1	CEBPD	DKK4	FANCE	GOSR1	IKZF3	LPXN	MYC	PCSK7	PTCH1	SETBP1	TACC3	VCAM1
AFF4	BRD3	CEBPE	DLEC1	FANCF	GOT1	IL12RB2	LRI3	MYCL	PDCD1	PTCRA	SETD2	TAFA1	VEGFA
AGR3	BRD4	CENPF	DLL1	FANCG	GPC3	IL13	LRRMP	MYCN	PDCD11	PTEN	SETD7	TAFA15	VEGFC
AHCYL1	BRIP1	CENPU	DLL3	FANCI	GFHR	IL13RA2	LRP1B	MYD88	PDCD11G2	PTGS2	SF3B1	TAL1	VGLL3
AHL1	BRSK1	CEP170B	DLL4	FANCL	GPR124	IL15	LRP5	MYH11	PDE4DIP	PTK2	SFPQ	TAL2	VHL
AHR	BRWD3	CEP57	DMRT1	FANCM	GPR128	IL18	LRPPRC	MYH9	PDGFA	PTK2B	SFRP2	TAOK1	VIT1A
AHRH	BTBD18	CEP85L	DMRTA2	FAS	GPR34	IL1R1	LRR37B	MYO18A	PDGFB	PTK7	SFRP4	TBL1XR1	WASF2
AIP	BTG1	CHCHD7	DNAJB1	FASLG	GRB10	IL1RAP	LRRCS9	MYO1F	PDGFD	PTPN11	SGK1	TBX15	WDFY3
AK2	BTG2	CHD2	DNM1	FBN2	GRB2	IL2	LRRC7	NAB2	PDGFRA	PTPN22	SGPP2	TCEA1	WDR1
AK5	BTK	CHD6	DNM2	FBXO11	GRHRP	IL21R	LRRK2	NACA	PDGFRB	PTPN6	SH2D5	TCF12	WDR18
AKAP12	BTLA	CHEK1	DNM3	FBXO31	GRID1	IL2RA	LTBP1	NAPA	PDK1	PTPRA	SH3BP1	TCF3	WDR70
AKAP6	BUB1B	CHEK2	DNMT1	FBXW7	GRIN2A	IL3	LYL1	NAV3	PEG3	PTPRK	SH3D19	TCF7L2	WDR90
AKAP9	C11orf1	CHIC2	DNMT3A	FCGBP	GRIN2B	IL6	LYN	NBEAP1	PER1	PTPRO	SH3GL1	TCL1A	WEE1
AKR1C3	C11orf30	CHL1	DOCK1	FCGR2B	GRM1	IL7R	MACROD1	NBN	PFN5	PTPRR	SH3GL2	TCL6	WHSC1
AKT1	C11orf54	CHMP2B	DOT1L	FCRL4	GRM3	INHBA	MAD2L1	NBR1	PHB	PTTG1	SHC1	TCTA	WHSC1L1
AKT2	C11orf95	CHN1	DPM1	FEN1	GSK3B	INPP4A	MADD	NCCAM1	PHF1	PVT1	SHC2	TEAD1	WIF1
AKT3	C2CD2L	CHST11	DPYD	FEV	GSN	INPP4B	MAF	NCKIPSD	PHF23	RABEP1	SIK3	TEAD2	WISP3
ALDH1A1	C2orf44	CHUK	DST	FGF1	GSTT1	INPP5A	MAFB	NCOA1	PHF6	RAC1	SIN3A	TEAD3	WNT10A
ALDH2	C3orf27	CIC	DTX1	FGF10	GTFT1	INPP5D	MAGED1	NCOA2	PHOX2B	RAC2	SIRT1	TEAD4	WNT10B
ALDOC	CACNA1F	CITF	DTX4	FGF13	GTSE1	IQCG	MAGEE1	NCOA3	PI4KA	RAC3	SKP2	TEC	WNT11
ALK	CACNA1G	CIRH1A	DUSP2	FGF14	H2AFX	IRF1	MALAT1	NCOA4	PICALM	RAD21	SLC1A2	TENM1	WNT16
AMER1	CACNA2D3	CIT	DUSP22	FGF19	H3F3A	IRF2BP2	MALT1	NCOR2	PIK3CA	RAD50	SLC34A2	TERF1	WNT2B
AMH	CAD	CKB	DUSP26	FGF2	HAS2	IRF4	MAML1	NCSTN	PIK3CB	RAD51	SLC45A3	TERF2	WNT3
ANGPT1	CALR	CKS1B	DUSP9	FGF23	HDAC1	IRF8	MAML2	NDC80	PIK3CD	RAD51B	SLC7A5	TERT	WNT4
ANKRD28	CAMK2A	CLP1	DUX4	FGF3	HDAC2	IRS1	MAP2	NDE1	PIK3CG	RAD51C	SLCO1B3	TET1	WNT5B
ANLN	CAMK2B	CLTA	E2F1	FGF4	HDAC3	IRS2	MAP2K1	NDRG1	PIK3R1	RAD51D	SLX4	TET2	WNT6
APC	CAMK2G	CLTC	EBF1	FGF6	HDAC4	IRS4	MAP2K2	NDUFAF1	PIK3R2	RAD52	SMAD2	TFAP2A	WNT7B
APH1A	CAMTA1	CLTCL1	ECTZL	FGF8	HDAC5	ITGA5	MAP2K3	NEDD4	PIM1	RAF1	SMAD3	TFDP1	WNT8B
APLP2	CANT1	CMKL1	EDIL3	FGF9	HDAC6	ITGA7	MAP2K4	NEURL1	PKM	RALGDS	SMAD4	TFE3	WRN
APOD	CAPRIN1	CNBP	EDNRB	FGFR1	HDAC7	ITGA8	MAP2K5	NF1	PLA2G2A	RANBP17	SMAD6	TFEB	WSB1
AR	CAPZB	CNOT2	EED	FGFR1OP	HECW1	ITGAV	MAP2K6	NF2	PLA2G5	RANBP2	SMAP1	TFG	WT1
ARAF	CARD11	CNTN1	EEFSEC	FGFR1OP2	HEPH	ITGB3	MAP2K7	NFATC1	PLAG1	RAP1GDS1	SMARCA1	TFPT	WWOX
ARFRP1	CARM1	CNTRL	EGF	FGFR2	HERPUD1	ITK	MAP3K1	NFATC2	PLAT	RARA	SMARCA4	TFRC	WWTR1
ARHGAP20	CARS	COG5	EGFR	FGFR3	HES1	ITPKA	MAP3K14	NFE2L2	PLAU	RASAL1	SMARCA5	TGFB2	XBP1
ARHGAP26	CASC5	COL11A1	EGR1	FGFR4	HES5	JAG2	MAP3K6	NFIB	PLCB1	RASGEF1A	SMARCB1	TGFB3	XIAP
ARHGEF12	CASP3	COL1A1	EGR2	FH	HEY1	JAK1	MAP3K7	NFKB1	PLCB4	RASGRF1	SMC1A	TGFB1	XKR3
ARHGEF7	CASP7	COL1A2	EGR3	FHIT	HGF	JAK2	MAPK1	NFKB2	PLCG1	RASGRF2	SMC3	TGFB2	XPA
ARID1A	CASP8	COL3A1	EGR4	FHL2	HHEX	JAK3	MAPK3	NFKBIA	PLCG2	RASGRP1	SMO	TGFB3	XPC
ARID2	CAV1	COL6A3	EIF4A2	FIGF	HIF1A	JARID2	MAPK8	NGF	PLEKHM2	RB1	SNAPC3	THADA	XPO1
ARIH2	CBFA2T3	COL9A3	EIF4E	FIP1L1	HIP1	JAZF1	MAPK8IP2	NGFR	PML	RBM15	SNCG	THBS1	XRCC6
ARNT	CBFB	COMMDD1	ELF4	FLCN	HIPK1	JUN	MAPK9	NIN	PMS1	RBM6	SNHG5	THRAP3	YAP1
ARRDC4	CBL	COX6C	ELK4	FLJ1	HIPK2	KALRN	MAPRE1	NIPBL	PMS2	RCHY1	SNW1	TIAM1	YPEL5
ASMTL	CBLB	CPNE1	ELL	FLNA	HIST1H1C	KANK1	MATK	NKX2-1	POFUT1	RCOR1	SNX29	TIRAP	YTHDF2
ASPH	CBLC	CP51	ELN	FLNC	HIST1H1D	KAT2B	MAX	NKX2-5	POLD1	RCSO1	SNX9	TLL2	YWHAE
ASPSCR1	CCAR2	CP5F6	ELOVL2	FLT1	HIST1H1E	KAT6A	MB21D2	NOD1	POLD4	RECQL4	SOC31	TLR4	YY1A1P
ASTN2	CCDC28A	CRADD	ELP2	FLT3	HIST1H2AC	KAT6B	MBNL1	NODAL	POLR2H	REEP3	SOC52	TLX1	ZBTB16
ASXL1	CCDC6	CREB1	EML1	FLT3LG	HIST1H2AG	KCNB1	MBTD1	NONO	POM121	RELA	SOC53	TLX3	ZC3H7A
ATF1	CCDC88C	CREB3L1	EML4	FLT4	HIST1H2AL	KDM1A	MCL1	NOS3	POMGN1	RELN	SOD2	TMEM127	ZC3H7B
ATF3	CKK	CREB3L2	ENPP2	FLYWCH1	HIST1H2AM	KDM2B	MDC1	NOTCH1	POSTN	REG	SORBS2	TMEM230	ZFP64
ATG13	CCL2	CREBBP	EP300	FNBP1	HIST1H2BC	KDM4C	MDH1	NOTCH2	POT1	RET	SORT1	TMEM30A	ZFPM2
ATG5	CCNA2	CRKL	EP400	FOS	HIST1H2BJ	KDM5A	MDM2	NOTCH3	POU2AF1	RG57	SOS1	TMPSR52	ZFYVE19
ATC	CCNB1IP1	CRLF2	EPC1	FOSB	HIST1H2BK	KDM5C	MDM4	NOTCH4	POU5F1	RHBD2	SOX10	TNC	ZIC2
ATL1	CCNB3	CRTC1	EPCAM	FOSL1	HIST1H2BO	KDM6A	MD52	NPM1	PPAP2B	RHOA	SOX11	TNF	ZMIZ1
ATM	CCND1	CRTC3	EPHA10	FOXL2	HIST1H3B	KDR	MEAF6	NPM2	PPARG	RHOD	SOX2	TNFAIP3	ZMYM2
ATP1B4	CCND2	CSF1	EPHA2	FOXO1	HIST1H4I	KDSR	MECOM	NR3C1	PPARGC1A	RHOH	SP1	TNFRSF10B	ZMYM3
ATP8A2	CCND3	CSF1R	EPHA3	FOXO3	HIF	KEAP1	MED12	NR4A3	PPF1A2	RICTOR	SP3	TNFRSF10D	ZMYND11
ATR	CCNE1	CSF3	EPHA5	FOXO4	HMG1A	KIAA0232	MEF2B	NR6A1	PPF1BP1	RLTPR	SPECC1	TNFRSF11A	ZNF207
ATRN1L	CCNG1	CSF3R	EPHA7	FOXP1	HMG2A	KIAA1524	MEF2C	NRAS	PPM1D	RMI2	SPEN	TNFRSF14	ZNF217
ATRX	CTCF6B	CSNK1G2	EPHB1	FRK	HMG81	KIAA1549	MEF2D	NSD1	PPP1CB	RNF213	SPOP	TNFRSF17	ZNF24
AURKA	CD19	CSNK2A1	EPHB6	FRMPD4	HMG2P46	KIAA1598	MELK	NTSC2	PPP1R13B	RNF43	SPP1	TNFRSF6B	ZNF331
AURKB	CD22	CTCF	EPO	FRS2	HNF1A	KIF5B	MEN1	NTF3	PPP1R13L	ROBO1	SPRY2	TOP1	ZNF384
AUTS2	CD274	CTDSP2	EPOR	FRYL	HNRNP2A2B1	KIT	MET	NTF4	PPP2C8	ROBO2	SPRY4	TOP2A	ZNF444
AXIN1	CD28	CTLA4	EPS15	FSTL3	HOOK3	KLF4	METTL18	NTRK1	PPP2R1A	ROS1	SPTAN1	TOP2B	ZNF521
AXL	CD36	CTNNA1	ERBB2	FUS	HOXA10	KLHL6	METTL7B	NTRK2	PPP2R1B	RPA3	SPTBN1	TP53	ZNF585B
BACH1	CD44	CTNNB1	ERBB3	FUT1	HOXA11	KLK2	MFNG	NTRK3	PPP2R2B	RPL22	SQSTM1	TP53BP1	ZNF687
BACH2	CD58	CTNND2	ERBB4	FZD10	HOXA13	KLK7	MGEA5	NUMA1	PPP2R4	RPN1	SRC	TP63	ZNF703
BAG4	CD70	CTRB1	ERC1	FZD2	HOXA3	KMT2A	MGMT	NUP107	PPP3CA	RPN2	SRF	TP73	ZRSR2
BAIAP2L1	CD74	CTSA	ERCC1	FZD3	HOXA9	KMT2B	MIB1	NUP214	PPP3CB	RPS21	SRGAP3	TPD52L2	
BAP1	CD79A	CUX1	ERCC2	FZD6	HOXC11	KMT2C	MIPOL1	NUP93	PPP3CC	RPS6KA1	SRRM3	TPM3	
BARD1	CD79B	CXCL8	ERCC3	FZD7	HOXC13	KMT2D	MITF	NUP98	PPP3R1	RPS6KA2	SRSF2	TPM4	
BAX	CD8A	CXCR4	ERCC4	FZD8	HOXD11	KPNB1	MKI67	NUTM1	PPP3R2	RPS6KA3	SRSF3	TPO	
BAZ2A	CDC14A	CXXC4	ERCC5	GAB1	HOXD13	KRAS	MKL1	NUTM2A	PPP4C	RPTOR	SS18	TPR	
BCAS3	CDC14B	CYFIP2	ERCC6	GABRG2	HOXD9	KSR1	<						

4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

4.1. Consideracions generals

S'ha definit la llista de gens adequada per a cada patologia, els quals han estat seleccionats atenent a:

- La seva utilitat diagnòstica i de diagnòstic diferencial entre els diferents tipus de càncers pediàtrics.
- La seva utilitat pronòstica, ajudant a fer una correcta classificació del pacient en un grup de risc segons les alteracions que es trobin en el tumor per a una adequada elecció del tractament.
- La seva utilitat terapèutica i predictiva de resposta per a la indicació de l'ús de fàrmacs dirigits a dianes moleculars.

Atesa la multitud de càncers pediàtrics, amb més de 40 entitats, incloent-hi tumors sòlids i hematològics, la realització d'un únic panel somàtic per a tots els casos és l'opció més eficient per identificar marcadors diagnòstics, pronòstics i predictius.

El nombre de panels NGS desenvolupats per a les necessitats específiques de pacients amb càncer pediàtric és limitat. S'han desenvolupat panels a nivell global, principalment pels equips del Children's Hospital of Los Angeles, Children's Hospital of Philadelphia i Royal Marsden Hospital; Londres. Els panels AmpliSeq Illumina Childhood Cancer i OncoPrint Childhood Cancer cobreixen 203 gens i identifiquen les alteracions genètiques amb més valor diagnòstic, pronòstic, predictiu i amb més translació clínica per als càncers pediàtrics.

La llista de gens és la inclosa als dos panels comercials focalitzats en càncer pediàtric d'ús més estès. Aquesta llista es basa en el desenvolupament acadèmic del panel OncoKids pel grup del Children's Hospital of Los Angeles (Hiemenz J Mol Diagn 2018).

Recentment, s'han identificat fusions gèniques als tumors sòlids, prèviament no descrites, que tenen valor clínic per la seva utilitat tant diagnòstica (millora la precisió del diagnòstic) com terapèutica (dianes terapèutiques) (Liu Y et al. Nature Comm 2023; Hardin E Neuro-Oncology 2023). Aquestes fusions són rares, i per a la seva identificació és necessari utilitzar tecnologies que permeten analitzar panels amplis de gens. El panel TruSight® RNA Pan-Cancer és un assaig de seqüenciació d'RNA que permet analitzar un panel de 1.385 gens relacionats amb càncer. Aquest procediment permet identificar fusions de forma semiagnòstica (per a la detecció és necessària la cobertura d'únicament un dels gens que participa en la fusió), que permet la identificació de fusions rares.

Criteris d'indicació

Atès que els gens identificats comparteixen funcions diagnòstica, pronòstica, predictiva i terapèutica, s'acorda realitzar el panel en tots els casos de nou diagnòstic de càncer a l'edat pediàtrica, incloent-hi tots els pacients pediàtrics diagnosticats de tumors sòlids (extracranials i intracranials) i hematològics (leucèmies i limfomes).

Així mateix, ja que els pacients poden presentar alteracions moleculars adquirides en el moment de la recaiguda amb importància terapèutica (per exemple, un 15 % dels pacients amb neuroblastoma adquireixen mutacions a *ALK*), es pot considerar la realització del panel en el moment de la recaiguda.

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

Com es refereix a la secció 4.1, s'inclouen gens amb valor diagnòstic, pronòstic i de predicció de resposta a teràpies dirigides per a les alteracions més rellevants en els més de 40 tipus de càncer infantil.

El principal valor diagnòstic es troba als tumors del sistema nerviós central i als sarcomes, on el diagnòstic molecular juga un paper crucial i està inclòs a la versió més recent de la classificació de l'Organització Mundial de la Salut. Es recullen els exemples següents:

- Sarcomes:
 - Fusió *BCOR* en sarcomes no especificats.
 - Fusió *EWSR1-WT* en tumor desmoplàstic de cèl·lula rodona petita.
 - Fusió *PAX3/7-FOXO1* en rhabdomyosarcomes.
 - Fusió *EWS-FLI1/ERG* en sarcomes d'Ewing.
 - Fusió *SYT-SSX1/2/4* en sarcoma sinovial.
 - Fusió *ETV6-NTRKC* en fibrosarcoma infantil.
- Tumors de l'SNC:
 - Fusió *KIAA1549-BRAF* en astrocitomes.
 - Fusió *C11orf95-RELA* en ependimomes.
 - Mutacions en *H3F3A*.

En relació amb el valor pronòstic dels gens, les troballes genètiques canvien el grup de tractament (intensificació o de-intensificació) en les circumstàncies següents:

- Amplificació *MYC* en medul·loblastoma (subgrup 3-4).
- Mutació de *CTNNB1* en medul·loblastoma (subgrup WNT).
- Mutacions de *PTCH1* en medul·loblastoma (subgrup SHH).
- Amplificació d'*MYCN* en neuroblastoma (grup d'alt risc).
- Mutacions *IDH* en gliomes.

Pel que fa a les alteracions amb valor predictiu de resposta, s'hi inclouen els exemples més rellevants. Desafortunadament, molt pocs fàrmacs dissenyats per a càncer d'adults són aprovats per al seu ús pediàtric. Actualment, s'ha aprovat el finançament dels fàrmacs següents:

- Inhibidors de TRK (entrectinib) per a pacients amb fusions de TRK.
- Inhibidors de *RET* (selpercatinib) per a pacients de 12 anys o més amb fusions de *RET* amb càncer de tiroide avançat.

Tot i així, després dels resultats en assaigs clínics internacionals, és comú l'ús expandit dels fàrmacs següents:

- Inhibidors de TRK (larotrectinib) per a pacients amb fusions de TRK.
- Inhibidors de TRK (repotrectinib) per a pacients de 12 anys o més amb fusions de TRK amb tumors sòlids avançats.
- Inhibidors d'*ALK* (crizotinib, ceritinib, lorlatinib) per a pacients amb translocacions, ampliació i mutacions d'*ALK*.
- Inhibidors de *BRAF* (vemurafenib, dabrafenib) per a pacients amb mutacions V600E de *BRAF*.

- Inhibidors d'*MEK* (trametinib) per a pacients amb la fusió *KIAA1549-BRAF*.
- Mutacions d'*FLT3* en leucèmies agudes (Rydapt, Xospata).

Altres fàrmacs estan en desenvolupament clínic i es fan servir en el context d'assajos clínics amb selecció de biomarcadors (*ROS*, *MET*, *FGFR*, *CDK4*, *SMARCB1*, entre d'altres).

Finalment, algunes alteracions genòmiques detectades en línia somàtica orienten d'una possible síndrome de predisposició a càncer. En aquests casos, s'ha de realitzar una consulta especialitzada i una determinació de l'alteració en línia germinal (per exemple, mutacions en *WT1* en tumors renals).

Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria

Més del 10 % dels 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, hi ha 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 clàssic 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 als 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 cribratge 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) o amb fallida medul·lar:** 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 un dels criteris següents:
 - Història personal oncològica prèvia.
 - Història familiar oncològica (familiars en primer o segon grau amb càncer < 50 anys).
 - Neoplàsia mieloide (LMA, SMD), limfoma no hodgkinià tipus T.
 - 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, limfoprolifерació 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, dismorfies, 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:** aquí inclourem a 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 hi ha per a cadascuna d'elles (Sanger, metilació, MLPA, NGS, etc.). Ja que hi ha més de 100 síndromes associades a càncer i cadascuna ja té les seves pròpies guies o recomanacions de diagnòstic genètic, per aquest motiu 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 una 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	Gen	Transcrit
<i>AIP</i>	NM_003977.2	<i>NF2</i>	NM_016418.5
<i>ALK</i>	NM_004304.3	<i>PALB2</i>	NM_024675.3
<i>APC</i>	NM_001354895.2	<i>PDGFRA</i>	NM_001347830.2
<i>ATM</i>	NM_001351834.2	<i>PDGFRB</i>	NM_001355017.2
<i>BARD1</i>	NM_000465.4	<i>PHOX2B</i>	NM_003924.3
<i>BAP1</i>	NM_004656.4	<i>PMS2</i>	NM_001322009.2
<i>BMPR1A</i>	NM_004329.2	<i>POLE</i>	NM_006231.3
<i>BMPR1B</i>	NM_001256792.2	<i>POLD1</i>	NM_001308632.1
<i>BRCA1</i>	NM_007300.4	<i>POT1</i>	NM_015450.3
<i>BRCA2</i>	NM_000059.3	<i>PRKAR1A</i>	NM_001369389.1
<i>CDC73</i>	NM_024529.4	<i>PTCH1</i>	NM_001354918.2
<i>CDK4</i>	NM_000075.2	<i>PTEN</i>	NM_001304718.2
<i>CDKN1B</i>	NM_004064.4	<i>RAD51C</i>	NM_007300.4
<i>CDKN1C</i>	NM_001362474.2	<i>RB1</i>	NM_000321.2
<i>CDKN2A</i>	NM_000077.4	<i>RECQL4</i>	NM_004260.4
<i>CTR9</i>	NM_014633.5	<i>REST</i>	NM_001363453.2
<i>DIS3L2</i>	NM_152383.5	<i>RET</i>	NM_020975.4
<i>DICER1</i>	NM_030621.4	<i>SDHA</i>	NM_004168.4
<i>ELP1</i>	NM_003640.3	<i>SDHAF2</i>	NM_017841.2
<i>FBXW7</i>	NM_001349798.2	<i>SDHB</i>	NM_003000.2
<i>FGFR1</i>	NM_023110.2	<i>SDHC</i>	NM_001035512.2
<i>FGFR2</i>	NM_022970.3	<i>SDHD</i>	NM_001276506.2
<i>FGFR3</i>	NM_001354809.2	<i>SMAD4</i>	NM_005359.5
<i>FLCN</i>	NM_001353230.2	<i>SMARCA2</i>	NM_001289396.1
<i>FH</i>	NM_000143.3	<i>SMARCA4</i>	NM_001128849.3
<i>GALNT14</i>	NM_001329096.2	<i>SMARCB1</i>	NM_001362877.2
<i>GPR161</i>	NM_001375885.1	<i>SMARCE1</i>	NM_003079.4
<i>KIT</i>	NM_000222.2	<i>STK11</i>	NM_000455.4
<i>LZTR1</i>	NM_006767.4	<i>SUFU</i>	NM_016169.3
<i>MAX</i>	NM_197957.4	<i>TMEM127</i>	NM_001193304.3
<i>MEN1</i>	NM_130803.2	<i>TP53</i>	NM_001126114.2
<i>MITF</i>	NM_001354607.2	<i>TRIM28</i>	NM_005762.3
<i>MLH1</i>	NM_001258274.3	<i>TSC1</i>	NM_000368.4
<i>MSH2</i>	NM_000251.2	<i>TSC2</i>	NM_001114382.3
<i>MSH6</i>	NM_000179.2	<i>VHL</i>	NM_000551.3
<i>NF1</i>	NM_001042492.2	<i>WT1</i>	NM_024426.3

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

Gen	Transcrit	Gen	Transcrit
<i>ADA</i>	NM_000022.2	<i>NF1</i>	NM_001042492.2
<i>AID/AICDA</i>	NM_020661.2/NM_001330343.2	<i>NFKB1</i>	NM_001382626.1
<i>ANKRD26</i>	NM_014915.2	<i>NFKB2</i>	NM_001288724.1
<i>APOLLO</i>	NM_213674.1	<i>NPM1</i>	NM_001037738.3
<i>ATM</i>	NM_000051.3	<i>NRAS</i>	NM_002524.3
<i>BLM</i>	NM_001287248.2	<i>NSMCE3</i>	NM_138704.4
<i>CARD11</i>	NM_001324281.3	<i>PAX5</i>	NM_001280549.2
<i>CARMIL2</i>	NM_001013838.3	<i>PIK3DC</i>	NM_005026.5
<i>CASP10</i>	NM_032977.3	<i>PIK3R1</i>	NM_181523.3
<i>CASP8</i>	NM_001080125.2	<i>PMS2</i>	NM_001322009.2
<i>CBL</i>	NM_005188.3	<i>PRKCD</i>	NM_001354680.2
<i>CD27</i>	NM_001242.4	<i>PTEN</i>	NM_001304718.2
<i>CD40L/CD40LG</i>	NM_000074.3	<i>PTPN11</i>	NM_002834.3
<i>CEBPA</i>	NM_001285829.1	<i>PTPN13</i>	NM_080685.2
<i>C-MPL</i>	NM_005373.2	<i>RAC2</i>	NM_002872.3
<i>CTLA4</i>	NM_005214.5	<i>RAD21</i>	NM_006265.2
<i>CTPS1</i>	NM_001905.4	<i>RAG1</i>	NM_000448.3
<i>DCLRE1C</i>	NM_001033855.3	<i>RAG2</i>	NM_000536.4
<i>DDX41</i>	NM_016222.4	<i>RALDH1/ALDH1A1</i>	NM_000689.5
<i>DNMT2/TRDMT1</i>	NM_004412.7	<i>RASGRP1</i>	NM_005739.4
<i>DNMT3A</i>	NM_175629.2	<i>RBM8A</i>	NM_005105.4
<i>ERCC6L2</i>	NM_020207.5	<i>RMRP</i>	NR_003051.3
<i>ETV6</i>	NM_001987.5	<i>RNF168</i>	NM_152617.3
<i>FADD</i>	NM_003824.3	<i>RUNX1</i>	NM_001001890.3
<i>GATA2</i>	NM_001145661.1	<i>SAMD9</i>	NM_017654.4
<i>HELLS</i>	NM_001289067.1	<i>SAMD9L</i>	NM_152703.5
<i>HLTF</i>	NM_139048.3	<i>SAP/APCS</i>	NM_001639.4
<i>HOXA11</i>	NM_005523.6	<i>SDS</i>	NM_006843.3
<i>IKZF1</i>	NM_006060.6	<i>SH2D1A</i>	NM_002351.5
<i>ITCH</i>	NM_001324197.2	<i>SRP72</i>	NM_006947.4
<i>ITK</i>	NM_005546.3	<i>STAT3</i>	NM_139276.2
<i>KRAS</i>	NM_033360.4	<i>TET2</i>	NM_001127208.2
<i>LIG4</i>	NM_002312.3	<i>THPO</i>	NM_001289998.1
<i>MAGT1</i>	NM_032121.5	<i>TNFRSF6/FAS</i>	NM_000043.6
<i>MBD4</i>	NM_003925.3	<i>TNFSF6/FASLG</i>	NM_000639.3
<i>MCM4</i>	NM_005914.4	<i>TNFRSF9/CD137</i>	NM_001561.6
<i>EVI1/MECOM</i>	NM_001366467.2	<i>TPMS2</i>	NM_213674.1
<i>MLH1</i>	NM_000249.3	<i>TP53</i>	NM_001126114.2
<i>MSH2</i>	NM_000251.2	<i>TPP2</i>	NM_001367947.1

Gen	Transcrit	Gen	Transcrit
<i>MSH6</i>	NM_000179.2	<i>UNG</i>	NM_003362.4
<i>MPL</i>	NM_005373.2	<i>WAS</i>	NM_000377.3
<i>MYSM1</i>	NM_001085487.3	<i>XIAP</i>	NM_001167.4
<i>NBS1/NLRP2</i>	NM_001174081.3	<i>XPC</i>	NM_004628.4

Nota aclaridora: Atesa la limitació actual de recursos per poder dur a terme l'assessorament pretest i la interpretació de tots els pacients amb càncer pediàtric, la implementació de fer l'estudi genètic germinal a tot pacient pediàtric amb càncer serà seqüencial, en funció de la capacitat assistencial de cada servei.

Igual com en els panels d'adults, el grup d'experts aconsella la determinació de l'estudi de gens relacionats amb càncer de l'adult (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) que tenen una clara accionabilitat però que, segons l'evidència més actual (Kratz et al 2024), la seva presència està enriquida en pacients amb càncer pediàtric respecte a la població general i que, en alguns casos, poden influir no només en l'assessorament genètic familiar sinó també en l'actitud terapèutica del pacient. Tot i així, ateses les connotacions del seu estudi en pacients que no poden donar el seu consentiment, cal fer prèviament un assessorament pretest i deixar constància per escrit en el consentiment informat que la família ha estat aconsellada i que ha optat o no per incloure aquests gens en l'estudi genètic del pacient menor d'edat.

5. Bibliografia

Berlanga P et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov.* 2022.

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.

Calabria, I., L. Pedrola, P. Berlanga, M. J. Aparisi, D. Sánchez-Izquierdo, A. Cañete, J. Cervera, J. M. Millán & V. Castel (2016) [The new challenge in oncology: Next-generation sequencing and its application in precision medicine]. *An Pediatr (Barc)*, 85, 273.e1-273.e7.

George, S. L., E. Izquierdo, J. Campbell, E. Koutroumanidou, P. Proszek, S. Jamal, D. Hughes, L. Yuan, L. V. Marshall, F. Carceller, J. C. Chisholm, S. Vaidya, H. Mandeville, P. Angelini, A. Wasti, T. Bexelius, K. Thway, S. A. Gatz, M. Clarke, B. Al-Lazikani, G. Barone, J. Anderson, D. A. Tweddle, D. Gonzalez, B. A. Walker, J. Barton, S. Depani, J. Eze, S. W. Ahmed, L. Moreno, A. Pearson, J. Shipley, C. Jones, D. Hargrave, T. S. Jacques, M. Hubank & L. Chesler (2019) A tailored molecular profiling programme for children with cancer to identify clinically actionable genetic alterations. *Eur J Cancer*, 121, 224-235.

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

Hardin EC, Schmid S, Sommerkamp A, Bodden C, Heipertz AE, Sievers P, Wittmann A, Till Milde, Pfister SM, von Deimling A, Horn S, Herz NA, Simon M, Perera AA, Azizi A, Cruz O, Curry S, Van Damme A, Garami M, Hargrave D, Kattamis A, Faganel Kotnik B, Lähteenmäki P, Scheinemann K, Schouten-van Meeteren AYN, Sehested A, Viscardi E, Wormdal OM, Zapotocky M, Ziegler DS, Koch A, Driever PH, Witt O, Capper D, Sahm F, Jones DTW, van Tilburg CM. LOGGIC Core BioClinical Data Bank: Added clinical value of RNA-Seq in an international molecular diagnostic registry for pediatric low-grade glioma patients. *Neuro-Oncology.* 2023

Hiemenz, M. C., D. G. Ostrow, T. M. Busse, J. Buckley, D. T. Maglinte, M. Bootwalla, J. Done, J. Ji, G. Raca, A. Ryutov, X. Xu, C. J. Zhen, J. M. Conroy, F. K. Hazard, J. L. Deignan, B. B. Rogers, A. L. Treece, D. M. Parham, X. Gai, A. R. Judkins, T. J. Triche & J. A. Biegel (2018) OncoKids: A Comprehensive Next- Generation Sequencing Panel for Pediatric Malignancies. *J Mol Diagn*, 20, 765-776.

Izquierdo, E., L. Yuan, S. George, M. Hubank, C. Jones, P. Proszek, J. Shipley, S. A. Gatz, C. Stinson, A. S. Moore, S. C. Clifford, D. Hicks, J. C. Lindsey, R. M. Hill, T. S. Jacques, J. Chalker, K. Thway, S. O'Connor, L. Marshall, L. Moreno, A. Pearson, L. Chesler, B. A. Walker & D. G. De Castro (2017) Development of a targeted sequencing approach to identify prognostic, predictive and diagnostic markers in paediatric solid tumours. *Oncotarget*, 8, 112036-112050.

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

Liu Y, Klein J, Bajpai R, Dong L, Tran Q, Kolekar P, Smith JL, Ries RE, Huang BJ, Wang YC, Alonzo TA, Tian L, Mulder HL, Shaw TI, Ma J, Walsh MP, Song G, Westover T, Autry RJ, Gout AM, Wheeler DA, Wan S, Wu G, Yang JJ, Evans WE, Loh M, Easton J, Zhang J, Kline JM,

Meshinchi S, Brown PA, M Pruett-Miller SM, Ma X. Etiology of oncogenic fusions in 5,190 childhood cancers and its clinical and therapeutic implication. Nature Communications. 2023

Worst, B. C., C. M. van Tilburg, G. P. Balasubramanian, P. Fiesel, R. Witt, A. Freitag, M. Boudalil, C. Previti, S. Wolf, S. Schmidt, S. Chotewutmontri, M. Bewerunge-Hudler, M. Schick, M. Schlesner, B. Hutter, L. Taylor, T. Borst, C. Sutter, C. R. Bartram, T. Milde, E. Pfaff, A. E. Kulozik, A. von Stackelberg, R. Meisel, A. Borkhardt, D. Reinhardt, J. H. Klusmann, G. Fleischhack, S. Tippelt, U. Dirksen, H. Jürgens, C. M. Kramm, A. O. von Bueren, F. Westermann, M. Fischer, B. Burkhardt, W. Wößmann, M. Nathrath, S. S. Bielack, M. C. Frühwald, S. Fulda, T. Klingebiel, E. Koscielniak, M. Schwab, R. Tremmel, P. H. Driever, J. H. Schulte, B. Brors, A. von Deimling, P. Lichter, A. Eggert, D. Capper, S. M. Pfister, D. T. Jones & O. Witt (2016) Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. Eur J Cancer, 65, 91-101.