

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

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	4
2. Introducció	5
3. Metodologia	6
4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics	7
4.1. Consideracions generals	7
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)	17
c) Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria	29
5. Bibliografia	37

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.

Judit Sanz Buxó, Institut Català d'Oncologia i Althaia.

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 panells 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 de 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 les versions posteriors s'ha seguit la mateixa metodologia. La discussió de la versió 4 amb el grup del Consens va tenir lloc el 24 de maig de 2024.

Subgrup Síndromes de Predisposició a Neoplàsies Hematològiques de l'Adult

ET i JM van constituir el grup multidisciplinari de professionals Grup Catalanobalear de Neoplàsies Hematològiques de Predisposició Germinal, que va elaborar una guia clínica a partir de l'evidència científica. Per a la versió 4 s'han realitzat reunions de treball amb aquest grup i els representants del comitè d'experts. A més, han comptat amb la col·laboració del doctor Andrés Jerez per a l'actualització dels panels 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 panels 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, director general de l'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 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. 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 Hospitalet.

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

Gemma Valeta, gerent de Medicina Personalitzada i 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

A Catalunya, mitjançant la Instrucció 03/2021 del Servei Català de la Salut (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). Hi ha 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 les 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 l'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 al 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
Fibroblasts	- Evita els falsos negatius deguts a la reversió somàtica (els teixits sanguinis corregeixen la variant germinal patogènica) o al mosaïcisme somàtic en l'hematopoesi.	- Procediment llarg degut al cultiu de fibroblasts (resultats en 3 setmanes). - Invasiu. - En cas d'extracció directa d'ADN podria donar-se contaminació per cèl·lules tumorals.
Limfòcits T	- Presents a la mateixa mostra.	- Risc de contaminació: afectat per alteracions somàtiques presents en tota l'hematopoesi (línia mieloide i limfoide).
Fol·licle pilós	- Fàcil obtenció i conservació. - Evita els falsos negatius deguts a la reversió somàtica o al mosaïcisme somàtic en l'hematopoesi.	- Escassa quantitat ADN. - Escassos fol·licles en pacients amb tractament oncològic. - Risc de contaminació.

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 (s'aprofita la visita i s'ofereix l'estudi de gens d'alt risc de càncer amb utilitat clínica demostrada encara que no estiguin relacionats amb el fenotip) 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. En els diferents panels s'especifica quins són els gens considerats com cribratge oportunista.

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 (tumor sòlid):

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

1. 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*.
2. Només en cas d'identificació en pacient < 30 anys o criteris clínics de la síndrome hereditària: *TP53*, *NF1*, *RB1*, *APC*.
3. 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	Transcrit referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica*	Gen	Transcrit referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica*
<i>ACD</i>	NM_001082486.2			<i>MUTYH</i>	NM_001048174.2		Sempre si bial·lèlic
<i>AIP</i>	NM_003977.4			<i>NF1</i>	NM_001042492.3		Pacient < 30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
<i>APC</i>	NM_000038.6	Regió codificant + regió promotora (hg38 coordenades)	Pacient < 30 anys o criteris clínics síndrome hereditària	<i>NTHL1</i>	NM_002528.7		
<i>ATM</i>	NM_000051.4		Sempre	<i>PALB2</i>	NM_024675.4		Sempre
<i>AXIN2</i>	NM_004655.4			<i>PMS2</i>	NM_000535.7		Sempre
<i>BAP1</i>	NM_004656.4		Tumor compatible amb origen hereditari	<i>POLD1</i>	NM_002691.4	Només regió codificant exons 6 al 13	
<i>BARD1</i>	NM_000465.4		Sempre	<i>POLE</i>	NM_006231.4	Només regió codificant exons 7 al 14	Tumor compatible amb origen hereditari
<i>BMPR1A</i>	NM_004329.3			<i>POT1</i>	NM_015450.3		
<i>BRCA1</i>	NM_007294.4		Sempre	<i>PRKAR1A</i>	NM_002734.5		
<i>BRCA2</i>	NM_000059.4		Sempre	<i>PRSS1</i>	NM_002769.5		
<i>BRIP1</i>	NM_032043.3		Sempre	<i>PTCH1</i>	NM_000264.5 NM_001083603.3		
<i>CDC73</i>	NM_024529.5			<i>PTEN</i>	NM_000314.8		
<i>CDH1</i>	NM_004360.5			<i>RAD51C</i>	NM_058216.3		Sempre
<i>CDKN1B</i>	NM_004064.5			<i>RAD51D</i>	NM_002878.4		Sempre
<i>CDKN2A</i>	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)		<i>RB1</i>	NM_000321.3		Pacient < 30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
<i>CDK4</i>	NM_000075.4	Només regió codificant exó 2		<i>RET</i>	NM_020975.6		Sempre
<i>CHEK2</i>	NM_007194.4		Sempre	<i>RNF43</i>	NM_017763.6		
<i>CTNNA1</i>	NM_001903.5			<i>SDHA</i>	NM_004168.4		Sempre
<i>DICER1</i>	NM_177438.3			<i>SDHAF2</i>	NM_017841.4		Sempre
<i>EPCAM</i>	NM_002354.3			<i>SDHB</i>	NM_003000.3		Sempre
<i>FH</i>	NM_000143.4		Tumor compatible amb origen hereditari	<i>SDHC</i>	NM_003001.5		Sempre
<i>FLCN</i>	NM_144997.7		Tumor compatible amb origen hereditari	<i>SDHD</i>	NM_003002.4		Sempre
<i>GREM1</i>		Cobrir regions a 5' del gen que permetin detectar duplicacions associades a poliposi mixta		<i>SMAD4</i>	NM_005359.6		
<i>HOXB13</i>	NM_006361.6	Només mutació puntual G84E (HGVS: c.251G>A; p.(Gly84Glu))		<i>STK11</i>	NM_000455.5		
<i>KIF1B</i>	NM_001365951.3			<i>SUFU</i>	NM_016169.4		
<i>MAX</i>	NM_002382.5			<i>TERF2IP</i>	NM_018975.4		

Gen	Transcrit referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica*	Gen	Transcrit referent	Regió d'interès*	Confirmació a nivell germinal variant somàtica*
<i>MEN1</i>	NM_001370259.2			<i>TERT</i>	NM_198253.3	Només regió promotora (hg38)	
<i>MET</i>	NM_000245.4			<i>TMEM127</i>	NM_017849.4		
<i>MITF</i>	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))		<i>TP53</i>	NM_000546.6		Pacient < 30 anys o criteris clínics síndrome hereditària
<i>MLH1</i>	NM_000249.4		Sempre	<i>TSC1</i>	NM_000368.5		
<i>MSH2</i>	NM_000251.3		Sempre	<i>TSC2</i>	NM_000548.5		Sempre
<i>MSH6</i>	NM_000179.3		Sempre	<i>VHL</i>	NM_000551.4		Sempre

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

‡Frequència al·lèlica de la variant (VAF) > 20 % o desconeguda.

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

Càncer de mama: es refereix tant a la neoplàsia invasiva com al carcinoma ductal *in situ* d'alt grau.

Criteris clínics:

- Càncer de mama ≤ 40 anys.
- Càncer de mama ≤ 50 anys, en cas de família no informativa.
- Càncer de mama triple negatiu ≤ 60 anys.
- Càncer de mama triple negatiu i un familiar de primer/segon grau amb càncer de mama.
- Càncer de mama en l'home.
- Tres o més familiars de primer o segon grau afectats de càncer de mama (almenys un en edat ≤ 60 anys).
- $\geq$ tres casos entre càncer de mama i pàncrees i/o ovari i/o pròstata metastàtica Gleason ≥ 7 .
- Dos casos de càncer de mama en ≤ 50 anys, independent del grau de parentiu.
- Un cas de càncer de mama bilateral (el primer diagnosticat ≤ 50 anys).
- Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un ≤ 60 anys), amb independència del grau de parentiu.
- 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 mucinós (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*, *TP53**, *BARD1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PTEN*, *CDH1***

Oportunistes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

*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 hi ha 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'inestabilitat 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 d'*MLH1* o mutació al gen *BRAF* en el tumor).
- Càncer colorectal ≤ 50 anys o criteris d'Amsterdam.

- Càncer d'endometri ≤ 50 anys

Panel de gens en càncer colorectal i d'endometri: *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****.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2*.

Panel de gens en càncer d'endometri: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**, *EPCAM, POLE, POLD1, PTEN*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2*.

*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.

Síndromes associades a neoplàsies sebàcies

Es recomana cribratge molecular amb IHQ de les quatre proteïnes reparadores MMR en neoplàsies sebàcies (adenoma sebaci/carcinoma sebaci).

Criteris clínics:

- Neoplàsia sebàcia amb IHQ alterada en un pacient abans dels 60 anys i un dels supòsits següents:
 - Dues o més neoplàsies sebàcies.
 - Història personal d'un altre tumor de la síndrome de Lynch.
 - Història familiar d'un altre tumor relacionat amb la síndrome.

Panel de gens: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**, *EPCAM, MUTYH*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2*.

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

iii. Síndromes hereditàries de poliposi

Criteris clínics en poliposis adenomatoses:

- ≥ 20 adenomes acumulats a qualsevol edat.
- 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 o manifestacions clíniques associades a la poliposi adenomatosa familiar.

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): *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***, AXIN2****, GREM1. *****

Oportunistes: *BRCA1*, *BRCA2*.

*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.

**** Recomanables, no imprescindibles.

iv. Càncer gàstric hereditari

Criteris clínics:

- Càncer gàstric tipus adenocarcinoma d'histologia intestinal (CG) < 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 CGDH i CG: *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. Adenocarcinoma de pàncrees hereditari

Criteris clínics:

- Càncer de pàncrees $\leq$ 60.
- Càncer de pàncrees i melanoma o mama en la mateixa persona.
- $\geq$ tres casos amb càncer de pàncrees per la mateixa branca.

- $\geq$ dos familiars de primer grau o segon grau amb càncer de pàncrees.
- $\geq$ un cas de càncer de pàncrees i, a més a més, un cas de melanoma < 60 anys en un altre familiar, o ovari o mama < 65 anys o pròstata metastàtica Gleason > 7 en un altre familiar de primer o segon grau.
- $\geq$ tres 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 amb independència del grau de parentiu, o dos o més casos de càncer de pròstata en la mateixa branca.
- Càncer de pròstata de < 55 anys i història familiar de dos 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.
- $\geq$ un 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: *CDKN2A*, *CDK4* (exó 2), *POT1*, *BAP1*, *MITF* (només la variant E318K), *ACD*, *TERT* (només promotor), *TERF2IP*.

Oportunistes: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

viii. Síndrome de carcinomes basocel·lulars múltiples (síndrome de Gorlin)

Criteris clínics específics de la síndrome:

Panel de gens: *PTCH1*, *SUFU*.

Oportunistes: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

ix. 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 ≤ 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 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: *FH*, *FLCN*, *MET*, *VHL*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PTEN*, *BAP1*, *TSC1**, *TSC2*.*

Oportunistes: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*.

*En cas de fenotip suggestiu.

x. Síndromes endocrines

Els criteris clínics d'estudi són els definits per a cada síndrome.

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: protooncogèn *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***

* Complexitat analítica (vàlida tècnica demostrada).

****En cas de fenotip suggestiu.**

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*.

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*, GCM2*, AP2S1* i GNA11**

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*

*No imprescindibles, a valorar en casos amb possible hipercalcèmia-hipocalciúria.

Criteri clínic: càncer de tiroideindròmic.

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

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

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*

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*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*

Criteri clínic: carcinoma 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*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*.

xi. 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: *TP53*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*.

xii. Tumors d'ovari cordons sexuals

Criteris clínics: si es compleixen criteris clínics o de sospita de síndrome Peutz-Jeghers o de síndrome DICER1

Panel de gens: *STK11, DICER1*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6*.

xiii. Síndrome de deficiència reparadora constitucional (CMMRD)

Criteris o sospita clínica de la síndrome:

Panel de gens: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*, EPCAM*.

Oportunistes: *BRCA1, BRCA2*.

**Validesa analítica confirmada.*

xiv. Casos amb múltiples càncers

Criteris clínics:

- dos càncers* < 60 anys (si el primer càncer és de mama o tiroide, l'edat al diagnòstic ha de ser < 50 anys).
- ≥ tres càncers* < 70 anys

**S'exclouen càncers relacionats amb tabac i alcohol i els hematològics.*

Panel: *BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, CHEK2, NTHL1*** més tots els gens inclosos en els panels de cadascun dels tumors diagnosticats en el pacient.

***Només s'han de registrar les bial·lèliques.*

xv. 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:

- a) Família amb criteris d'Amsterdam I/II.
- b) 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).
- c) Familiar amb CCR < 50 anys i que no es pugui fer estudi en el tumor.
- d) Familiar de primer grau amb una síndrome hereditària ben definida (poliposi colònica, Von-Hippel-Lindau, MEN2, CGDH, Peutz-Jeghers, Cowden, Li-Fraumeni, etc.).
- e) 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:

Els criteris següents proposats s'han establert després d'una exhaustiva revisió de la bibliografia. Es considera necessari que tots aquests pacients amb sospita d'NHPG siguin valorats a les unitats o comitès de diagnòstic i consell genètic hematològic corresponents, per tal d'assegurar un correcte procés diagnòstic així com el seguiment posterior.

A. Criteris de pacients (afectats d'hemopatia)

- Pacients amb antecedents familiars:

Història familiar amb $\geq$ un familiar (primer-segon grau) diagnosticat de:

- Neoplàsia hematològica, inclosa dins de la classificació de neoplàsies hematològiques amb predisposició germinal, diagnosticada amb $\leq$ 50 anys.
- Tumor sòlid diagnosticat $\leq$ 50 anys i inclòs dins dels tumors *core* amb predisposició a càncer associats amb *TP53** o càncer de pulmó de cèl·lula no petita o càncer de còlon diagnosticat $\leq$ 50 anys amb mutació de *TP53*.

***Tumors core relacionats amb mutacions en TP53:** càncer de mama, sarcoma de parts toves, osteosarcoma, tumors del sistema nerviós central, carcinoma adrenocortical, carcinoma del plexe coroidal o rabdomiosarcoma embrionari anaplàstic^{10,11}. En aquests tumors es recomana seguir els criteris Chompret.

- Presència de fenotip o d'alteracions suggestives de síndrome de predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita.
- Pacients sense antecedents familiars:

- Diagnòstic amb edat ≤ 50 anys de: neoplàsia mieloide (LMA/SMD/SMD-NPM/NM-T) o aplàsia medul·lar en què s'hagi descartat positivitat en l'estudi d'HPN i/o 6pLOH.
- Diagnòstic de neoplàsia mieloide relacionada amb teràpia (NM-T) independentment de l'edat amb l'antecedent de neoplàsia sòlida amb les mateixes característiques que les descrites en el punt previ referent a tumor sòlid diagnosticat ≤ 50 anys.
- Síndrome mielodisplàstica hipoplàstica independentment de l'edat.
- Sospita de fenotip o clínica suggestiva de síndrome de predisposició hereditària o fallida medul·lar congènita.^a
- Diagnòstic de neoplàsia hematològica mieloide, que a l'estudi del panel somàtic i germinal s'identifica una variant sospitosa de ser de línia germinal (per la seva freqüència al·lèlica: VAF $> 30\%$ per mutacions puntuals, i VAF $> 20\%$ per insercions i delecions) i per afectació principalment de *RUNX1*, *GATA2*, *DDX41* *TP53**, *ETV6*, *CEBPA* i *ANKRD26*. (En aquests casos, s'ha de fer únicament l'estudi en teixit germinal de la variant de sospita, sense necessitat de fer tot el panel.)

*En el cas de *TP53*, caldria revisar cada cas a nivell clínic on l'edat per a l'estudi en línia germinal es recomana quan la troballa es dona en pacients < 30 anys o bé que tinguin una història personal/familiar suggestiva relacionada amb mutacions en *TP53* descrita prèviament.
- Diagnòstic de leucèmia limfoblàstica B amb alteracions sospitoses de ser de línia germinal (*ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* i *RUNX1*) amb VAF $> 30\%$ per mutacions puntuals, i VAF $> 20\%$ per insercions i delecions i els casos hipodiploides amb alteracions de *TP53*.
- Pacient amb diagnòstic d'hemopatia mieloide amb detecció aïllada de monosomia o delecio del cromosoma 7 i edat ≤ 50 anys.
- Pacients en seguiment amb antecedent d'hemopatia que compleixi criteris d'estudi d'NHPPG al moment del diagnòstic: aquests pacients s'han de presentar en comitè per analitzar cada cas i valorar si s'ha de fer l'estudi i el tipus d'estudi més adient, així com la mostra en què fer-lo.

Es recomana 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 de donants

Donants candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics amb:

- Una mobilització cel·lular insuficient, que es considera quan el recompte de CD34 sigui inferior a 10/uL al quart dia de la mobilització.
- 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.
- Fenotip clínic sindròmic o manifestacions de síndrome de fallida medul·lar congènita.^{a,b,c}

C. Criteris de persones sanes

Persones sanes amb un familiar de primer grau amb el diagnòstic de neoplàsia hematològica amb predisposició germinal (estudi de portadors familiars dirigit a l'alteració germinal concreta). Principalment quan es tracti d'un **donant emparentat**.

Persones sanes amb història de dos familiars de primer o segon grau o tres familiars de segon grau amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària^a, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat ≤ 50 anys. Aquests casos s'han de considerar quan no sigui possible fer l'estudi genètic als afectats.

^a 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 cafè 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.

Cal destacar que la majoria dels pacients adults amb síndromes de fallida medul·lar congènita no presenten un fenotip suggestiu. La majoria d'ells mostren un fenotip críptic o atenuat, amb alteracions lleus com macrocitosi, anèmia o plaquetopènia, que es troben al límit inferior de la normalitat.

^b 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).

^c Antecedents familiars: $\geq$ dos familiars de primer grau o $\geq$ tres familiars de segon grau amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat ≤ 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 (Khouri J. et al. 2022), els 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 Schwachman-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):**

- Síndrome de deficiència constitucional de reparació: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*.
- 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*, *SH2B3* i *DNAH9* perquè diversos autors n'han descrit en els últims anys la relació amb la predisposició germinal a neoplàsia mieloide (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; Blombery P et al. 2023; Arfeuille C et al. 2023; Willman CL. 2013; Coltro G et al. 2019; Gundabolu K et al. 2022; Rio-Machin A et al. 2020).

Aproximació diagnòstica

D'acord amb la sospita clínica inicial, els fluxos de treball per a l'aproximació diagnòstica es divideixen en les vies següents:

1. Via de criteris clínics

- 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.
- 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.

En tots dos casos, si tot és negatiu, s'ha de fer el panel complet de NHPG

- Pacients sense els criteris anteriors amb diagnòstic d'SMD o LMA < 50 anys amb panel complet negatiu, es recomana valorar fer:
 - Estudi de longitud telomèrica mitjançant Flow-fish (trastorn en la biologia dels telòmers).
 - Estudi de fragilitat cromosòmica (anèmia de Fanconi).
 - Adenosina desaminasa i hemoglobina fetal (anèmia de Blackfan Diamond).
 - Isoamilasa i elastasa fecal (síndrome de Shwachman-Diamond).

2. 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 somàtic i germinal (inclou els gens de diagnòstic de malaltia mieloide més els principals gens de predisposició a NHPG sense un fenotip altament suggestiu associat).

3. Via directa, que s'ha d'utilitzar en els casos següents:

- Familiar amb variant patogènica germinal identificada en la família. Es realitza un estudi directe de la variant per seqüenciació Sanger.
- Pacient amb una variant patogènica associada a hemopatia germinal, amb VAF > 30 %, a l'estudi del panel somàtic i germinal per NGS del diagnòstic. Es confirma l'origen germinal de la variant en mostra de teixit germinal.

Es considera molt important confirmar sempre la variant de sospita en el teixit germinal i cal evitar l'estudi en sang perifèrica, sobretot en relació amb els gens implicats en les síndromes de fallida medul·lar en les quals s'ha descrit el fenomen de reversió somàtica o mosaïcisme en l'hematopoesi.

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

Gen	Transcrit de referència	Regió d'interès	Gen	Transcrit de referència	Regió d'interès
ACD	NM_001082486.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)	PARN	NM_002582.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ANKRD26	NM_014915.3	5' UTR	PAX5	NM_016734.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ATM	NM_000051.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	PMS2	NM_000535.7	Reg. codificants i adj. (+/-10)
BLM	NM_000057.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	POT1	NM_015450.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
BRCA1	NM_007294.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	PTPN11	NM_002834.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
BRCA2	NM_000059.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RAD51	NM_002875.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
BRIP1	NM_032043.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RAD51C	NM_058216.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
CBL	NM_005188.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RFWD3	NM_018124.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
CEBPA	NM_004364.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPA1	NM_002945.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
CHEK2	NM_007194.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL11	NM_000975.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
CSF3R	NM_000760.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL15	NM_002948.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
CTC1*	NM_025099.6	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL23	NM_000978	Reg. codificants i adj. (+/-10)
DDX41	NM_016222.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL26	NM_000987	Reg. codificants i adj. (+/-10)
DKC1	NM_001363.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL27	NM_000988	Reg. codificants i adj. (+/-10)
DNAH9	NM_001372	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL31	NM_000993	Reg. codificants i adj. (+/-10)
DNAJC21	NM_194283	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL35A	NM_000996.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
EFL1	NM_024580	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPL5	NM_000969.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ELANE	NM_001972.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS10	NM_001014.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
EPCAM	NM_002354.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS17	NM_001021.6	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ERCC4	NM_005236.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS19	NM_001022.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ERCC6L2	NM_020207.7	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS24	NM_033022.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
ETV6	NM_001987.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS26	NM_001029.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FAAP100	NM_025161.6	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS28	NM_001031.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCA	NM_000135.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS29	NM_001032	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCB	NM_001018113.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RPS7	NM_001011.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCC	NM_000136.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RTEL1	NM_001283009.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCD2	NM_001018115.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	RUNX1	NM_001754.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCE	NM_021922.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SAMD9	NM_017654.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCF	NM_022725.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SAMD9L	NM_152703.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCG	NM_004629.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SBDS	NM_016038.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCI	NM_001113378.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SH2B3	NM_005475	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCL	NM_018062.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SLX4	NM_032444.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
FANCM	NM_020937.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)	SRP72	NM_006947.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)
G6PC3	NM_138387.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	TERC	NR_001566.1	Reg. codificants i adj. (+/-10)
GATA1	NM_002049.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	TERT	NM_198253.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
GATA2	NM_032638.5	Reg. codificants i adj. (+/-10) Intró 5	TINF2	NM_001099274.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
GFI1	NM_005263.5	Reg. codificants i adj. (+/-10)	TP53	NM_000546.6	Reg. codificants i adj. (+/-10)
HAX1	NM_006118.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	UBE2T	NM_014176.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)

Gen	Transcrit de referència	Regió d'interès	Gen	Transcrit de referència	Regió d'interès
IKZF1	NM_006060.6	Reg. codificants i adj. (+/-10)	WAS	NM_000377.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)
MAD2L2	NM_006341.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	WRAP53	NM_001143992.2	Reg. codificants i adj. (+/-10)
MECOM	NM_004991.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	XRCC2	NM_005431	Reg. codificants i adj. (+/-10)
MLH1	NM_000249.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)	ZCCHC8	NM_017612	Reg. codificants i adj. (+/-10)
MPL	NM_005373.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
MSH2	NM_000251.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
MSH6	NM_000179.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
NAF1	NM_138386.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
NF1	NM_001042492.3	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
NHP2	NM_017838.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
NOP10	NM_018648.4	Reg. codificants i adj. (+/-10)			
PALB2	NM_024675.4	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, DNAH9, 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, SH2B3, SLX4, SRP72, TERC, TERT, TP53, UBE2T, WAS i WRAP53*.

Atesa l'accionabilitat clínica dels 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 un 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 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 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 tan propi com de voler més descendència, i s'infereix 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, limfoproliferaió 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:

- **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 hi ha per a cadascuna d'elles (Sanger, metilació, MLPA, NGS, etc.). Atès que hi ha 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.
- **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 queden també inclosos els 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
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	TNFSF6/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

Panel de gens dirigit als pacients amb sospita de fallida medul·lar:

Gen	Transcrit	Gen	Transcrit
<i>A2ML1</i>	NM_144670.6	<i>NHP2</i>	NM_017838.4
<i>ACD</i>	NM_001082486.2	<i>NOP10</i>	NM_018648.4
<i>ADA2</i>	NM_001282225.2	<i>NPM1</i>	NM_002520.7
<i>ANKRD26</i>	NM_014915.3	<i>NRAS</i>	NM_002524.5
<i>AP3B1</i>	NM_003664.5	<i>PALB2</i>	NM_024675.4
<i>ATM</i>	NM_000051.4	<i>PARN</i>	NM_002582.4
<i>ATR</i>	NM_001184.4	<i>PAX5</i>	NM_016734.3
<i>BLM</i>	NM_000057.4	<i>PIGA</i>	NM_002641.4
<i>BRAF</i>	NM_004333.6	<i>PIK3C2B</i>	NM_001377334.1
<i>BRCA1</i>	NM_007294.4	<i>POT1</i>	NM_015450.3
<i>BRCA2</i>	NM_000059.4	<i>PPP1CB</i>	NM_002709.3
<i>BRIP1</i>	NM_032043.3	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5
<i>CALR</i>	NM_004343.4	<i>RAB27A</i>	NM_183235.3
<i>CBL</i>	NM_005188.4	<i>RAD50</i>	NM_005732.4
<i>CD40LG</i>	NM_000074.3	<i>RAD51C</i>	NM_058216.3
<i>CEBPA</i>	NM_004364.5	<i>RAD51</i>	NM_002875.5
<i>CLPB</i>	NM_001258392.3	<i>RAF1</i>	NM_002880.4
<i>CSF3R</i>	NM_000760.4	<i>RASA2</i>	NM_006506.5
<i>CTC1</i>	NM_025099.6	<i>RBM8A</i>	NM_005105.5
<i>CTLA4</i>	NM_005214.5	<i>RIT1</i>	NM_006912.6
<i>CXCR2</i>	NM_001557.4	<i>RPA1</i>	NM_002945.5
<i>CXCR4</i>	NM_003467.3	<i>RPL11</i>	NM_000975.5
<i>DDX41</i>	NM_016222.4	<i>RPL15</i>	NM_002948.5
<i>DKC1</i>	NM_001363.5	<i>RPL17</i>	NM_001035006.5
<i>DNAJC21</i>	NM_001012339.3	<i>RPL19</i>	NM_000981.4
<i>DNM2</i>	NM_001005361.3	<i>RPL23</i>	NM_000978.4
<i>DNMT3A</i>	NM_022552.5	<i>RPL26</i>	NM_000987.5
<i>EFL1</i>	NM_024580.6	<i>RPL27</i>	NM_000988.5
<i>EIF2AK3</i>	NM_004836.7	<i>RPL31</i>	NM_000993.5
<i>ELANE</i>	NM_001972.4	<i>RPL35A</i>	NM_000996.4
<i>EPO</i>	NM_000799.4	<i>RPL36</i>	NM_033643.3
<i>EPOR</i>	NM_000121.4	<i>RPL5</i>	NM_000969.5
<i>ERCC4</i>	NM_005236.3	<i>RPL8</i>	NM_001317782.2
<i>ERCC6L2</i>	NM_020207.7	<i>RPL9</i>	NM_000661.5
<i>ETV6</i>	NM_001987.5	<i>RPS10</i>	NM_001014.5
<i>FANCA</i>	NM_000135.4	<i>RPS14</i>	NM_005617.4
<i>FANCB</i>	NM_001018113.3	<i>RPS15</i>	NM_001018.5
<i>FANCC</i>	NM_000136.3	<i>RPS17</i>	NM_001021.6
<i>FANCD2</i>	NM_001018115.3	<i>RPS19</i>	NM_001022.4
<i>FANCE</i>	NM_021922.3	<i>RPS24</i>	NM_033022.4
<i>FANCF</i>	NM_022725.4	<i>RPS26</i>	NM_001029.5
<i>FANCG</i>	NM_004629.2	<i>RPS27A</i>	NM_002954.6
<i>FANCI</i>	NM_001113378.2	<i>RPS28</i>	NM_001031.5
<i>FANCL</i>	NM_018062.4	<i>RPS29</i>	NM_001032.5

Gen	Transcrit	Gen	Transcrit
<i>FANCM</i>	NM_020937.4	<i>RPS7</i>	NM_001011.4
<i>G6PC3</i>	NM_138387.4	<i>RPS8</i>	NM_001012.2
<i>GATA1</i>	NM_002049.4	<i>RRAS</i>	NM_006270.5
<i>GATA2</i>	NM_032638.5	<i>RTEL1</i>	NM_001283009.2
<i>GFI1</i>	NM_005263.5	<i>RUNX1</i>	NM_001754.5
<i>GLUD1</i>	NM_005271.5	<i>SAMD9L</i>	NM_152703.5
<i>HAX1</i>	NM_006118.4	<i>SAMD9</i>	NM_017654.4
<i>HLA-A</i>	NM_002116.8	<i>SBDS</i>	NM_016038.4
<i>HLA-B</i>	NM_005514.8	<i>SDS</i>	NM_006843.3
<i>HLA-C</i>	NM_002117.6	<i>SHOC2</i>	NM_007373.4
<i>HLTF</i>	NM_003071.4	<i>SLC37A4</i>	NM_001164277.2
<i>HOXA11</i>	NM_005523.6	<i>SLX4</i>	NM_032444.4
<i>HRAS</i>	NM_005343.4	<i>SMARCD2</i>	NM_001098426.2
<i>IKZF1</i>	NM_006060.6	<i>SOS1</i>	NM_005633.4
<i>IRAK4</i>	NM_016123.4	<i>SOS2</i>	NM_006939.4
<i>IRF8</i>	NM_002163.4	<i>SPRED1</i>	NM_152594.3
<i>JAG1</i>	NM_000214.3	<i>SRP54</i>	NM_003136.4
<i>JAGN1</i>	NM_032492.4	<i>SRP72</i>	NM_006947.4
<i>JAK2</i>	NM_004972.4	<i>STAT3</i>	NM_139276.3
<i>JAK3</i>	NM_000215.4	<i>STAT5A</i>	NM_001288718.2
<i>KLF1</i>	NM_006563.5	<i>STAT5B</i>	NM_012448.4
<i>KRAS</i>	NM_004985.5	<i>STK4</i>	NM_006282.5
<i>LAMTOR2</i>	NM_014017.4	<i>STN1</i>	NM_024928.5
<i>LIG4</i>	NM_206937.2	<i>TAFAZZIN</i>	NM_000116.5
<i>LYST</i>	NM_000081.4	<i>TCIRG1</i>	NM_006019.4
<i>LZTR1</i>	NM_006767.4	<i>TERC</i>	NR_001566.1
<i>MAD2L2</i>	NM_006341.4	<i>TERT</i>	NM_198253.3
<i>MAP2K1</i>	NM_002755.4	<i>TET2</i>	NM_001127208.3
<i>MAP2K2</i>	NM_030662.4	<i>THPO</i>	NM_000460.4
<i>MASTL</i>	NM_001172303.3	<i>TINF2</i>	NM_001099274.3
<i>MBD4</i>	NM_001276270.2	<i>TOP3A</i>	NM_004618.5
<i>MECOM</i>	NM_004991.4	<i>TP53</i>	NM_000546.6
<i>MLH1</i>	NM_000249.4	<i>TPO</i>	NM_001206744.2
<i>MPL</i>	NM_005373.3	<i>TSR2</i>	NM_058163.3
<i>MRE11</i>	NM_005591.4	<i>UBE2T</i>	NM_014176.4
<i>MSH2</i>	NM_000251.3	<i>USB1</i>	NM_024598.4
<i>MSH6</i>	NM_000179.3	<i>VPS13B</i>	NM_152564.5
<i>MYD88</i>	NM_002468.5	<i>VPS45</i>	NM_007259.5
<i>MYSM1</i>	NM_001085487.3	<i>WAS</i>	NM_000377.3
<i>NAF1</i>	NM_138386.3	<i>WRAP53</i>	NM_001143992.2
<i>NBN</i>	NM_002485.5	<i>WRN</i>	NM_000553.6
<i>NDN</i>	NM_002487.3	<i>XPC</i>	NM_004628.5
<i>NDUFS2</i>	NM_001377299.1	<i>XRCC2</i>	NM_005431.2
<i>NF1</i>	NM_001042492.3	<i>ZCCHC8</i>	NM_017612.5

Nota aclaridora dels panels pediàtrics

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

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

Arfeuille C, et al. [Título específico pendiente de confirmación]. Estudio sobre la relevancia clínica de las pruebas germinales en pacientes con variantes hereditarias de cáncer. *JAMA Oncology*. 2023.

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).

Blombery P, Goyne JM, Fox LC, et al. Germ-line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood*. 2023;141(13):1544-1557. doi:10.1182/blood.2022018222.

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. Nationwide 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.

Coltro G, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Pardanani A, Tefferi A, Jevremovic D, Altman JK, Patnaik MM. Germline SH2B3 pathogenic variant associated with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Am J Hematol*. 2019 Sep;94(9):E231-E234.

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, Bannion 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., Mauguén, 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

Gundabolu K, et al. Germline predisposition syndromes and hematologic malignancies. *Clinical Hematology International.* 2022;4(2):65-7.

Hinic S, et al. The heterogeneous cancer phenotype of individuals with biallelic germline pathogenic variants in CHEK2. *Genet Met* 2024 26(5):101101

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.

Kratz CP, Lupo PJ, Zelle K, Schiend J, Nichols KE, Stewart DR, Malkin D, Brodeur GM, Maxwell K, Plon SE, Walsh MF. Adult-Onset Cancer Predisposition Syndromes in Children and Adolescents-To Test or not to Test? *Clin Cancer Res.* 2024 May 1;30(9):1733-1738.

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).

Rio-Machin A, et al. New insights into the role of germline mutations in hematologic malignancies using next-generation sequencing. *Leukemia*. 2020;34(1):1-10.

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, Fuhs 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, mcowage G, Chintagumpala MM, Cohn R, Hassall T, Fleischhack G, Eggen T, Wesenberg F, Feychting M, Lannering B, Schüz J, Johansen C, Andersen TV, Rösli 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.

Willman CL. Molecular genetic characterization of familial and sporadic acute myeloid leukemias: Insights into hereditary predisposition. *Blood*. 2013;121(8):1455-1465.

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.