

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

Servei Català de la Salut

Juny 2021 (versió 1)



Generalitat
de Catalunya

/Salut

Índex

1. Participants.....	3
1.1. Comissió d'experts.....	3
1.2. Comitè científic assessor del Programa d'oncologia de precisió	4
2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics	5
2.1. Consideracions generals.....	5
2.2. Consideracions segons el diagnòstic	5
3. Bibliografia.....	16

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Francesc Balaguer, Hospital Clínic.

Judith Balmaña, Hospital Vall d'Hebron.

Beatriz Bellosillo, Hospital del Mar.

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

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

Julia Montoro, Hospital Vall d'Hebron.

Joan Anton Puig, Hospital Clínic.

Héctor Salvador, Hospital Sant Joan de Déu.

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

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

Subgrup Síndromes de Predisposició Hereditària al Càncer Adult No Hematològic

Es va partir del Consens català en els criteris clínics i 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 del Consens, els membres de la Comissió d'Experts (jba, jbr, CL, BB, JP, FB) el van revisar i actualitzar d'acord amb l'evidència científica i les guies clíniques. Aquesta actualització va ser sotmesa a discussió al grup del Consens en una jornada realitzada el 7 de maig.

Subgrup Síndromes de Predisposició a Neoplàsies Hematològiques de l'Adult

Els membres de la Comissió d'Experts ET i JM van partir dels protocols d'estudi de les síndromes de neoplàsies hematològiques hereditàries dels quals disposaven de les seves respectives institucions: professionals H. Vall d'Hebron i per part de l'ICO professionals dels centres ICO l'Hospitalet, ICO Badalona, ICO Girona, ICO Tarragona i dels hospitals als quals pertanyen.

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 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.

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

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

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

Dolors Colomer. Cap de la Secció Hematopatològica. Hospital Clínic de Barcelona.

Silvia Cufi. Fundació TIC Salut Social. Departament de Salut.

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

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

Àlex Guarga. Gerent de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

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

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

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

Mercè Obach. Responsable d'oncologia de precisió de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

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 Taberner. President del Comitè. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

2.1. 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 l'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 són els de diagnòstic clínic (per exemple, síndromes endocrines) no s'especifiquen.

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

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

2.2. Consideracions segons el diagnòstic

a) Síndromes de predisposició hereditària al càncer adult no hematològic

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

<i>ACD</i>	<i>DICER1</i>	<i>PMS2</i>	<i>TERF2IP</i>	<i>MUTYH</i>
<i>AIP</i>	<i>EPCAM</i>	<i>POLD1</i>	<i>TERT</i>	<i>NF1</i>
<i>APC</i>	<i>FH</i>	<i>POLE</i>	<i>TMEM127</i>	<i>NTHL1</i>
<i>ATM</i>	<i>FLCN</i>	<i>POT1</i>	<i>TP53</i>	<i>PALB2</i>
<i>BAP1</i>	<i>HOXB13</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>TSC1</i>	<i>SDHC</i>
<i>BARD1</i>	<i>KIF1B</i>	<i>PTEN</i>	<i>TSC2</i>	<i>SDHD</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>MAX</i>	<i>RAD51C</i>	<i>VHL</i>	<i>SMAD4</i>
<i>BRCA1</i>	<i>MEN1</i>	<i>RAD51D</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>STK11</i>
<i>BRCA2</i>	<i>MET</i>	<i>RB1</i>	<i>CDK4</i>	<i>SDHB</i>
<i>BRIP1</i>	<i>MITF</i>	<i>RET</i>	<i>CHEK2</i>	<i>MSH6</i>
<i>CDC73</i>	<i>MLH1</i>	<i>SDHA</i>	<i>CTNNA1</i>	
<i>CDH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>SDHAF2</i>	<i>CDKN1B</i>	

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

- Si VAF > 20-30%: *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*.
- Si VAF > 20-30% i identificació en pacient < 30 anys o criteris clínics de la síndrome hereditària: *TP53, NF1, RB1, APC*.
- Si VAF > 20-30% i identificació en tumor compatible amb origen hereditari: *FLCN, FH, BAP1, POLE*.

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

Criteris clínics:

- Càncer de mama \leq 40 anys.
- Càncer de mama \leq 50 si família no informativa.
- Càncer de mama triple negatiu \leq 60 anys.
- Càncer de mama en l'home.
- Tres o més familiars de primer grau afectats de càncer de mama (almenys un en edat \leq 60 anys).
- Dos casos de càncer de mama en \leq 50 anys.
- Un cas de càncer de mama bilateral (el primer diagnosticat \leq 50 anys).
- Un cas de càncer de mama bilateral i un altre de càncer de mama (un \leq 60 anys).
- Càncer de mama metastàtic HER2- per a les quals es consideri opció de tractament amb inhibidors de PARP.
- Càncer d'ovari epitelial invasiu no mucinós (en els tumors de baix grau s'individualitzarà en funció edat, història familiar i possible benefici a familiars).

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

*Només si càncer de mama \leq 45 anys o criteris de CHOMPRET.

** Només si fenotip suggestiu (criteris síndrome de Cowden, criteris de càncer gàstric difús hereditari - càncer de mama lobel·lar).

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

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 MLH1/PMS2 descartar metilació o BRAF mut).
- Càncer colorectal \leq 50 anys o criteris d'Amsterdam.
- Panel de gens en càncer colorectal i d'endometri: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2**, *EPCAM* (exons 8-9), *MUTYH*, *POLE* (exons 7-14), *POLD1* (exons 6-13), *TP53***.

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

**Si criteris Chompret o CCR en < 50 anys.

Síndromes hereditàries de poliposi**Criteris clínics en poliposis adenomatoses:**

- \geq 20 adenomes acumulats.
- 10-19 adenomes si: edat < 40 anys, CCR sincrònic o metacrònic abans dels 60 anys, Familiar amb poliposi adenomatosa o CCR < 60 anys.

Criteris clínics en poliposis no adenomatoses:

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

Panel de gens en poliposi: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *APC*, *MUTYH*, *POLE* (exons 7-14), *POLD1* (exons 6-13), *NTHL1*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *STK11*.

Càncer gàstric difús hereditari (CGD)**Criteris clínics:**

- 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, 1 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.
- 2 casos CG, almenys 1 amb histologia confirmada de difús.
- 1 cas de CGD i 1 cas de càncer de mama lobel·lar infiltrant abans dels 70 anys, entre familiars de primer o de segon grau.
- 2 casos de càncer de mama lobel·lar infiltrant abans dels 50 anys, entre familiars de primer o segon grau.

Panel de gens en CGD: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *CDH1*, *CTNNA1*.

Càncer de pàncrees hereditari

Criteris clínics:

- Càncer de pàncrees ≤ 60 .
- Càncer de pàncrees i melanoma o mama en la mateixa persona.
- ≥ 3 casos amb càncer de pàncrees per la mateixa branca.
- ≥ 2 familiars de primer grau amb càncer de pàncrees.
- ≥ 1 casos càncer pàncrees i, a més a més, un cas de melanoma < 60 anys en un altre familiar.
- ≥ 3 casos entre càncer de pàncrees i/o ovari i/o mama i/o pròstata metastàtica Gleason > 7 .
- Càncer de pàncrees que no compleixi 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.

Càncer de pròstata hereditari

Criteris clínics:

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

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

Melanoma familiar

Criteris clínics:

- 2 casos de melanoma en familiars de primer o segon grau, almenys un dels dos diagnosticats abans dels 60 anys.
- Melanomes múltiples: 2 o més melanomes en 1 individu, el primer abans dels 60 anys.
- ≥ 1 cas de melanoma < 60 anys i, a més a més, un cas de càncer de pàncrees en un altre familiar.

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

Càncer renal hereditari

Criteris clínics:

- Criteris clínics d'una síndrome relacionada amb càncer renal hereditari: Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, liomiomatosi hereditària (síndrome de Reed), Cowden, esclerosi tuberosa, paraganglioma/feocromocitoma hereditari, carcinoma renal papil·lar tipus 1 hereditari.
- Càncer renal ≤ 45 anys, independentment de la histologia i la història familiar.
- Agregació familiar de càncer renal (2 o més casos en familiars de primer o segon grau), tumors bilaterals i/o multifocals són candidats a derivació a consulta. Es valorarà la indicació d'estudi genètic segons histologies, informació de la família, edat de diagnòstic i exploració dermatològica.

Panel de gens en càncer renal: si hi ha criteris clínics diagnòstics clars de la síndrome es pot plantejar fer estudi només del gen relacionat: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *FH*, *FLCN*, *MET*, *VHL*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TSC1**, *TSC2**, *PTEN**, *BAP1**, *MITF** (E318K). *si fenotip suggestiu.

Síndromes endocrines

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

- Panel de gens en carcinoma medul·lar de la tiroide: *RET*.
- Panel de gens en feocromocitoma/paraganglioma: *FH*, *KIF1B*, *MAX*, *MEN1*, *RET*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *VHL*.
- Panel de gens en carcinoma de tiroideindròmic: *PTEN*, *APC*, *PRKAR1A*, *DICER1*.
- Panel de gens en hiperparatiroidisme primari/MEN1/MEN4: *AIP*, *CDC73*, *CDKN1B*, *MEN1*, *RET*. Opcional: *CASR*. A valorar en casos amb possible hipercalcèmia-hipocalciúria.
- Panel de gens en gastrinoma/insulinoma: *CDKN1B*, *MEN1*.
- Panel de gens en adenoma hipofisiari/prolactinoma/somatotropina: *AIP*, *CDKN1B*, *MEN1*, *PRKAR1A*.
- Panel de gens en GIST: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *NF1*.
- Panel de gens en síndrome Carney-Stratakis: *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*.
- Panel de gens en síndrome Carney-Complex: *PRKAR1A*.
- Panel de gens en tumor adrenocortical: *TP53*.

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

Es farà l'estudi genètic en teixit sa extret d'un bloc de parafina del pacient afectat per neoplàsia. Quan això no sigui possible, es valorarà fer l'estudi al familiar sa, prèvia discussió en comitè de càncer hereditari o sessió clínica del servei.

L'estudi es realitzarà en un familiar de primer grau que pertanyi a una família amb criteris d'alt risc i/o amb alta càrrega familiar:

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

b) Síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult

Criteris clínics d'indicació d'estudi genètic:

S'han considerat que els individus per dur a terme aquest tipus d'estudi seran aquells que presenten algun dels criteris següents:

- Donants (familiars o no) candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics amb una mobilització cel·lular insuficient o citopènia no filiada o fenotip clínic sindròmic.
- Pacients amb clínica de trombocitopènia, facilitat de sagnat, macrocitosi de llarga evolució o amb signes o símptomes suggestius de síndrome de predisposició hereditària o de fallida medul·lar congènita,^a prèvies al diagnòstic de la neoplàsia hematològica (principalment mieloide, SMD/LMA).
- Pacients amb neoplàsia hematològica en els quals l'estudi del diagnòstic genètic de la neoplàsia identifica variants sospitoses de ser línia germinal, principalment *RUNX1*, *GATA2*, *DDX41*, *TP53*, *ETV6*, *CEBPA* i *ANKRD26*. Sobretot quan es presentin amb variacions de la freqüència al·lèlica $\geq 30\%$. En aquests casos l'estudi es realitzarà per confirmar aquesta variant específica a nivell germinal, sense necessitat de fer tot el panel.
- Pacients ≤ 50 anys que es diagnostiquen de neoplàsia hematològica (més freqüentment SMD/LMA) associades a alteracions en el cromosoma 7 [monosomia 7/del(7q)/der7].
- Pacients amb història familiar i personal de neoplàsia (hematològica i/o sòlida)^b o alteracions suggestives de síndrome de predisposició hereditària hematològica o de fallida medul·lar congènita.^a En aquest grup s'inclouran:
 - i. Pacients diagnosticats de LMA/SMD amb ≤ 50 anys.
 - ii. Pacients amb dos familiars o més (1r or 2n grau) diagnosticats d'hemopaties malignes (principalment mieloides) o amb història de trombocitopènia o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, o diagnosticats de tumors sòlids (sobretot si són tumors de predisposició genètica)^b que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat ≤ 50 anys.
 - iii. Pacients amb 3 familiars o més (1r o 2n grau) diagnosticats de hemopaties malignes o amb història de trombocitopènia o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, independentment de l'edat.
 - iv. Pacient amb neoplàsia hematològica, principalment mieloide, amb antecedents personals de tumors sòlids (sobretot si són tumors de predisposició genètica)^b que no hagin rebut

tractament amb quimioteràpia ni radioteràpia, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat ≤ 50 anys.

- Persones sanes amb història de dos familiars de 1r grau o 3 familiars de 2n grau amb neoplàsia hematològica o alteracions suggestives de síndrome amb predisposició hereditària, i que almenys un d'ells hagi estat diagnosticat ≤ 50 anys. Aquests casos es consideraran quan no es 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 o alteracions esquelètiques o altres anomalies que indiquen un quadre sindròmic (taques cafè amb llet, màcules hipopigmentades, limfedema, immunodeficiència o infeccions atípiques entre d'altres) (figura 1).

^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).

Aquells pacients amb agregació exclusiva familiar de síndrome limfoproliferativa madura o neoplàsia mieloproliferativa, no es recomana realitzar estudi germinal.

És possible que els signes i símptomes siguin subtils o inclús absents, per això, es recomana fer una història detallada dels antecedents personals i familiars que incloguin, almenys, 3 generacions.

Mostra d'estudi:

L'estudi per confirmar l'origen germinal es pot fer a partir del DNA 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:

MOSTRA	AVANTATGES	INCONVENIENTS
Fibroblasts	"Gold-Standard" Reversió somàtica: els teixits sanguinis corregeixen la variant germinal patogènica	3 setmanes Invasiu Fals positius per sang perifèrica
Limfòcits T	Presenta a la mateixa mostra	Baix nivell de contaminació No es pot fer servir quan la neoplàsia és d'origen limfoide o la cèl·lula d'origen és la cèl·lula mare
Fol·licle pilós	Fàcil conservació Mínima possibilitat contaminació	Escassa quantitat DNA

Panel de gens per síndromes de predisposició a neoplàsies hematològiques de l'adult:

<i>CEBPA</i>	<i>MPL</i>	<i>FANCM</i>	<i>RPS35A</i>	<i>TERT</i>	<i>MSH6</i>
<i>DDX41</i>	<i>FANCA</i>	<i>PALB2</i>	<i>RPL11</i>	<i>RTEL1</i>	<i>PMS2</i>
<i>RUNX1</i>	<i>FANCB</i>	<i>SLX4</i>	<i>RPL5</i>	<i>DKC1</i>	<i>EPCAM</i>
<i>ANKRD2</i>	<i>FANCC</i>	<i>ERCC4</i>	<i>RPS7</i>	<i>TINF2</i>	
<i>ETV6</i>	<i>BRCA2</i>	<i>UBE2T</i>	<i>RPS10</i>	<i>NOLA3</i>	
<i>GATA2</i>	<i>FANCD2</i>	<i>RAD51C</i>	<i>RPS26</i>	<i>WRAP53</i>	
<i>ELANE</i>	<i>FANCE</i>	<i>RAD51</i>	<i>RPL15</i>	<i>PTPN11</i>	
<i>HAX1</i>	<i>FANCF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>GATA1</i>	<i>CBL</i>	
<i>CSF3R</i>	<i>FANCG</i>	<i>SBDS</i>	<i>SRP72</i>	<i>NF1</i>	
<i>WAS</i>	<i>FANCI</i>	<i>RPS19</i>	<i>SAMD9</i>	<i>TP53</i>	
<i>G6PC3</i>	<i>FANCI</i>	<i>RPS17</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>MLH1</i>	
<i>GF11</i>	<i>FANCL</i>	<i>RPS24</i>	<i>TERC</i>	<i>MSH2</i>	

Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició germinal sense alteracions preexistents o disfunció orgànica: *CEBPA* i *DDX41*.

Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició germinal amb alteracions plaquetàries preexistents: *RUNX1*, *ANKRD2* i *ETV6*.

Gens a estudi per neoplàsia mieloide amb predisposició i disfunció d'altres òrgans:

- Neoplàsia mieloide amb mutació germinal *GATA2*: *GATA2*.
- Neoplàsia mieloide associada amb síndromes d'insuficiència medul·lar.
 - i. Neutropènia congènita greu: *ELANE*, *HAX1*, *CSF3R*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*.
 - ii. Trombocitopènia amegacariocítica: *MPL*.
 - iii. Anèmia Fanconi: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *PALB2*, *FANCP*, *ERCC4*, *UBE2T*, *RAD51C*, *BRCA1*, *RAD51*.
 - iv. Síndrome Scwchaman-Diamond: *SBDS*.
 - v. Anèmia Blackfan-Diamond: *RPS19*, *RPS17*, *RPS24*, *RPS35A*, *RPL11*, *RPL5*, *RPS7*, *RPS10*, *RPS26*, *RPS29*, *RPL15*, *GATA1*.
 - vi. Síndrome d'insuficiència medul·lar 1: *SRP72*.
 - vii. Síndrome MIRAGE: *SAMD9*.
 - viii. Síndrome atàxia-pancitopènia: *SAMD9L*.
- Neoplàsia mieloide associada amb alteracions dels telòmers.
 - i. Disqueratosi congènita: *TERC*, *TERT*, *RTEL1*, *DKC1*, *TINF2*, *NOLA3*, *WRAP53*.
 - ii. LMMCJ associada a neurofibromatosi o síndrome de Noonan: *PTPN11*, *CBL*, *NF1*.
- Neoplàsia mieloide associada amb síndrome de Down: *GATA1*.

Gens a estudi per síndromes amb predisposició al càncer.

- Síndrome de Li-Fraumeni: *TP53*.
- Síndrome de deficiència constitucional de reparació: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*.

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

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, neurofibromatosis 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 molts d'aquests infants no acaben de seguir-les de forma correcta i s'acaben presentant tardanament amb un càncer avançat.

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

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

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

- i. **Pacients amb tumor sòlid:** es recomana fer estudi genètic en línia germinal a tot pacient amb un tumor sòlid de debut en edat pediàtrica (< 18 anys).
- ii. **Pacients amb tumor hematològic (leucèmia, limfoma i mielodisplàsia):** s'aconsella realitzar estudi genètic en línia germinal a tot pacient amb un tumor d'origen hematològic (leucèmia, limfoma, mielodisplàsia) que compleixi com a mínim 1 dels criteris següents:
 - Història personal oncològica prèvia.
 - Història familiar oncològica (familiars en primer o segon grau amb càncer < 50 anys).
 - Leucèmia mieloblàstica en recaiguda.
 - Història personal o familiar de citopènies d'origen desconegut o tendència al sagnat.
 - Història personal o familiar suggestives d'immunodeficiència primària (infeccions greus o de repetició, limfoproliferació crònica benigna o autoimmunitat).

- Tumor de debut a una edat molt més precoç de l'habitual per a aquell càncer en concret.
- Dades clíniques suggestives: malformacions, dismòrfies, lesions a la pell típiques (taques cafè amb llet, limfedema, etc.), alteracions del creixement o dèficit intel·lectual significatiu.
- Dades biològiques de la neoplàsia que suggereixin una síndrome de predisposició al càncer.
- Excessiva toxicitat durant el tractament quimioteràpic (en aquesta situació també s'hi afegirien els gens de fallida medul·lar).
- Hipogammaglobulinèmia persistent una vegada finalitzat el tractament.

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

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 existeixen per a cadascuna d'elles (Sanger, metilació, MLPA, NGS, etc.). Ja que existeixen més de 100 síndromes associades a càncer i cadascuna ja té les seves pròpies 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 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.

<i>AIP</i>	<i>KIT</i>	<i>POT1</i>	<i>TMEM127</i>
<i>ALK</i>	<i>LZTR1</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>TP53</i>
<i>APC</i>	<i>MAX</i>	<i>PITCH1</i>	<i>TRIM28</i>
<i>BAP1</i>	<i>MEN1</i>	<i>PTEN</i>	<i>TSC1</i>
<i>BMPR1</i>	<i>MITF</i>	<i>RB1</i>	<i>TSC2</i>
<i>BRCA2</i>	<i>MLH1</i>	<i>RET</i>	<i>VHL</i>
<i>CDC73</i>	<i>MSH2</i>	<i>SDHA</i>	<i>WT1</i>
<i>CDK4</i>	<i>MSH6</i>	<i>SDHAF2</i>	
<i>CDKN1B</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHB</i>	
<i>CDKN1C</i>	<i>NF2</i>	<i>SDHC</i>	
<i>CDKN2A</i>	<i>PALB2</i>	<i>SDHD</i>	
<i>DICER1</i>	<i>PDFGRA</i>	<i>SMAD4</i>	
<i>FGFR</i>	<i>PDFGRB</i>	<i>SMARCA4</i>	
<i>FLCN</i>	<i>PHOX2B</i>	<i>SMARCB1</i>	
<i>FH</i>	<i>PMS2</i>	<i>SMARCE1</i>	
<i>GALNT14</i>	<i>POLD1</i>	<i>STK11</i>	
<i>GPR161</i>	<i>POLE</i>	<i>SUFU</i>	

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

<i>ADA</i>	<i>CTPS1</i>	<i>KRAS</i>	<i>PI3KDC</i>	<i>SAP</i>
<i>AID</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PI3KR1</i>	<i>SDS</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>DDX41</i>	<i>MBD4</i>	<i>PMS2</i>	<i>SH2D1A</i>
<i>ATM</i>	<i>DNAH10</i>	<i>MCM4</i>	<i>PRKCD</i>	<i>SRP72</i>
<i>BLM</i>	<i>LIG4</i>	<i>MECOM1</i>	<i>PTEN</i>	<i>STAT3</i>
<i>CARD11</i>	<i>DNMT3B</i>	<i>MLH1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>TET2</i>
<i>CARMIL2</i>	<i>ERCC6L2</i>	<i>MSH2</i>	<i>RAC2</i>	<i>THPO</i>
<i>CASP10</i>	<i>ETV6</i>	<i>MSH6</i>	<i>RAG1</i>	<i>TNFRSF6</i>
<i>CASP8</i>	<i>FADD</i>	<i>MYSM1</i>	<i>RAG2</i>	<i>TNFSF6</i>
<i>CBL</i>	<i>GATA2</i>	<i>NBS1</i>	<i>RALD</i>	<i>TNFSFR9</i>
<i>CD137</i>	<i>HELLS</i>	<i>NF1</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>TP53</i>
<i>CD27</i>	<i>HLTF</i>	<i>NFKB1</i>	<i>RBM8A</i>	<i>TPP2</i>
<i>CD40L</i>	<i>HOXA11</i>	<i>NFKB2</i>	<i>RMRP</i>	<i>UNG</i>
<i>CD70</i>	<i>IKAROS</i>	<i>NPM1</i>	<i>RNF168</i>	<i>WAS</i>
<i>CEBPA</i>	<i>IKZF1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RUNX1</i>	<i>XIAP</i>
<i>C-MPL</i>	<i>ITCH</i>	<i>NSMCE3</i>	<i>SAMD9</i>	
<i>CTLA4</i>	<i>ITK</i>	<i>PAX5</i>	<i>SAMD9L</i>	

3. Bibliografia

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.

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.

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.

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.

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).

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

[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.

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

Byrjalsen A, Hansen TVO, Stoltze UK, Mehrjouy MM, Barnkob NM, Hjalgrim LL, Mathiasen R, Lautrup CK, Gregersen PA, Hasle H, Wehner PS, Tuckuviene R, Sackett PW, Laspiur AO, Rossing M, Marvig RL, Tommerup N, Olsen TE, Scheie D, Gupta R, Gerdes AM, Schmiegelow K, Wadt K. Nation wide germline whole genome sequencing

of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. *Plos Genet.* 2020 Dec 17;16(12):e1009231.

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

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.

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

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.