

# **Determinacions del perfil genètic de les malalties neoplàstiques hematològiques**

**Servei Català de la Salut**

Setembre 2022 (versió 2)



**Generalitat  
de Catalunya**

**/Salut**

**Índex**

1. Participants.....	3
1.1. Comissió d'experts.....	3
1.2. Comitè científic assessor i coordinadors del Programa d'oncologia de precisió .....	3
2. Introducció .....	5
3. Metodologia .....	5
4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics .....	6
4.1. Consideracions generals.....	6
4.2. Consideracions segons el diagnòstic, pronòstic, predicció de resposta i/o tractament ...	7
5. Bibliografia .....	13

## 1. Participants

### 1.1. Comissió d'experts

Pau Abrisqueta, Hospital Vall d'Hebron (pabrisqueta@vhio.net)

Beatriz Bellosillo, Hospital del Mar (bbellosillo@psmar.cat)

Francesc Bosch, Hospital Vall d'Hebron (fbosch@vhio.net) (coordinador)

Javier Briones, Hospital de Sant Pau (jbriones@santpau.cat)

Fina Climent, Hospital Universitari de Bellvitge (fcliment@bellvitgehospital.cat)

Dolors Colomer, Hospital Clínic (dcolomer@clinic.cat) (coordinadora biologia)

Jordi Esteve, Hospital Clínic (jesteve@clinic.cat)

David Gallardo, ICO – Hospital Josep Trueta (dgallardo@iconcologia.net)

Tomás García, Arnau de Vilanova (tomas\_hemato@me.com)

Eulàlia Genescà, Institut Josep Carreras (egenesca@carrerasresearch.org)

Armando López-Guillermo, Hospital Clínic (alopez@clinic.cat)

Josep Nomdedeu, Hospital de Sant Pau (jnomdedeu@santpau.cat)

Marta Pratcorona, Hospital de Sant Pau (mpratcorona@santpau.cat)

Jordi Ribera, Institut Josep Carreras (jribera@carrerasresearch.org)

Josep Maria Ribera, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol (jribera@iconcologia.net)

Antonio Salar, Hospital del Mar (aSalar@parcdesalutmar.cat)

Bárbara Tazón, Hospital Vall d'Hebron (btazon@vhio.net)

David Valcárcel, Hospital Vall d'Hebron (dvalcarcel@vhio.net)

Lurdes Zamora, ICO – Hospital Germans Trias i Pujol (lzamora@iconcologia.net)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Àlex Guarga, gerent de Planificació Operativa i Avaluació.

Anna Meseguer, responsable d'operacions i relacions institucionals de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut. Departament de Salut.

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

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

Pilar Mur, coordinadora dels sistemes d'informació del Programa d'oncologia de precisió.

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

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

## 2. Introducció

A Catalunya es diagnostiquen uns 40.000 nous pacients amb càncer per any que es tracten en centres de referència seguint la Instrucció 01/2019 del CatSalut. Actualment, mitjançant la Instrucció 03/2021 del CatSalut, es pretén implementar l'oncologia de precisió en el sistema sanitari de Catalunya.

Concretament, les neoplàsies hematològiques representen un grup biològicament i clínicament heterogeni de neoplàsies que s'originen de les cèl·lules hematopoètiques. En termes generals, les malalties hematològiques malignes es classifiquen en funció del seu llinatge en neoplàsies mieloides i limfoides. Al seu torn, les neoplàsies mieloides i limfoides es subdividiran en el que es coneix com entitats clinicobiològiques, basades en el llinatge cel·lular, l'estat de diferenciació, les característiques clíniques i les troballes fenotípiques i genètiques (*S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed., IARC, Lyon, France, 2017*).

En comparació amb altres àrees del càncer, les neoplàsies hematològiques han adoptat més ràpidament noves tecnologies per al diagnòstic. Això és degut, en gran part, a la facilitat d'obtenir mostra tumoral (sang perifèrica o moll de l'ós), la qual cosa ha permès que per al procés diagnòstic d'aquestes malalties l'avaluació morfològica vagi acompanyada d'estudis d'immunofenotip i de la pertinent caracterització genètica mitjançant cariotip convencional, FISH i tècniques de biologia molecular restringides a un petit grup de gens.

Aquest enorme desenvolupament en el coneixement genètic d'aquestes malalties ha suposat que aquestes eines s'hagin incorporat des de fa molts anys al procés diagnòstic, a les decisions terapèutiques i al seguiment de la malaltia residual. La introducció d'eines de seqüenciació massiva de nova generació (NGS) ha suposat un pas endavant en afegir una major precisió al procés diagnòstic, al seu valor pronòstic i predictiu i també per la seva utilitat terapèutica en permetre la selecció de tractaments dirigits a dianes biològiques específiques.

## 3. Metodologia

Per a una millor categorització de les indicacions, en aquest programa d'hematologia de precisió la patologia hematooncològica s'ha dividit en tres grans grups: limfoide, mioide i leucèmia aguda limfoblàstica.

L'anàlisi genètica dels gens de predisposició germinal a malalties hematològiques s'ha inclòs en el programa de tumors germinals. Cadascun d'aquests grans grups s'han subdividit en les entitats clinicobiològiques més freqüents de l'àmbit de l'hematologia oncològica. Finalment, atès l'objectiu del Programa d'oncologia de precisió, no s'han inclòs patologies hematològiques considerades benignes.

Els centres de referència designats per realitzar les proves NGS (panels genètics) en les malalties hematològiques són els següents: ICO-Badalona, Hospital Vall d'Hebron, Hospital de Sant Pau, Hospital del Mar i Hospital Clínic. Els panels que s'utilitzen segons la patologia són:

Panel Mioide: Panels comercials que contenen tots els gens recomanats per les neoplàsies mieloides: OncoMyeloid Research Assay (ThermoFisher Scientific), Haematology OncoKitDx (Imegen), Myeloid panel (Sophia genetics) o panels customitzats validats.

Panel Limfoide: Panels comercials per l'anàlisi de gens recurrentment mutats en limfomes (Sophia Genetics, ThermoFisher Scientific) o panels customitzats. Panel específic leucèmia limfàtica crònica comercial: CLL\_a\_V3 (Sophia Genetics).

Panel leucèmia aguda limfoblàstica: Oncomine Childhood Cancer Research Assay (ThermoFisher Scientific) o panels customitzats.

Aquests panels inclouen principalment l'anàlisi de variants patogèniques puntuals (*m*) i gens de fusió (*r*) amb valor diagnòstic, pronòstic o predictiu. S'especifiquen els gens a avaluar per cada patologia concreta.

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

##### 4.1. Consideracions generals

S'ha definit la llista de gens adequada per a cada patologia i tots ells han estat seleccionats atenent a:

- La seva utilitat diagnòstica i de diagnòstic diferencial amb altres entitats i que, per tant, permetin a l'equip diagnòstic (hematòlegs, patòlegs o biòlegs) realitzar un diagnòstic ben fet.
- La seva utilitat pronòstica i predictiva, sempre que això comporti un canvi d'actitud terapèutica. Per exemple, indicació de trasplantament de progenitors o altres teràpies cel·lulars, canvi en el seguiment i canvi en el tipus de tractament.
- La seva utilitat terapèutica per a la indicació de l'ús de fàrmacs diana.

També s'han establert les indicacions del moment de l'estudi d'aquests gens i s'han considerat diferents situacions:

- Al diagnòstic per als gens seleccionats en aquesta indicació.
- En primera línia en el moment d'iniciar el tractament inicial.
- En segona línia o ulteriors, quan comporta un canvi de la indicació de tractament o l'ús de fàrmacs diana.

Finalment, per tal de **garantir l'òptima utilització** i els resultats de l'estudi molecular als casos de patologia limfoide on les mostres a estudi estan fixades en formol, cal tenir en compte:

- Avaluar les dades clíniques i biològiques del pacient per definir **si el pacient té indicació** per a l'estudi i si la mostra que es vol utilitzar és l'adequada.
- Per poder assegurar un resultat consistent, la infiltració mínima de tumor ha de ser **superior al 25%**.
- Abans de procedir a l'estudi per NGS, el laboratori de referència ha de determinar la qualitat de l'ADN. S'ha de comprovar que s'amplifiquen fragments més grans de 300 bp.

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

## a) Patologia limfoide

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Limfoma Difús de Cèl·lules Grans (LDCG)	EZH2	NM_004456.3	Exons 2 - 20	Dx dubtós o transformats	X		X	X
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	Dx dubtós o transformats	X		X	X
	CD79B	NM_000626.4	Exons 5-6	Dx dubtós o transformats	X		X	ibrutinib
	CARD11	NM_032415.6	Exons 3-25	Dx dubtós o transformats	X		X	ibrutinib
	MYD88	NM_002468.5	Exons 3-5	Dx dubtós o transformats	X		X	ibrutinib
	NOTCH2	NM_024408.4	Exó 34	Dx dubtós o transformats	X		X	
	CDS8	NM_017617.5	Exons 34, 3UTR	Dx dubtós o transformats	X		X	
	BRAF	NM_004333.6	Exons 11 i 15	Dx dubtós o transformats	X		X	
	RHOA	NM_001664.4	Exons 2-3	Dx dubtós o transformats	X		X	
NOTCH1	NM_017617.5	Exons 34, 3UTR	Dx dubtós o transformats	X		X		
Limfoma Fol·licular	EZH2	NM_004456.3	Exons 2 - 20		X		X	
	TNFRSF14	NM_003820.3	Exons 1 - 6	Dx dubtós				
	MAP2K1	NM_002755.3	Exons 1 - 11	Dx dubtós				
	IRF4	NM_002460.4	Exons 2,3 i 9	Dx dubtós				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10		X		X	
	STAT6	NM_003153.5	Exons 9 - 14	Dx dubtós				
	IRF8	NM_002163.4	Regió codificant	Dx dubtós				
Burkitt	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10		X		X	
	ID3	NM_002167.5	Exons 1 i 2	Dx diferencial				
Limfoma del Mantell	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	BTK	NM_000061.2	Exó 15				X	Fallida a Ibrutinib
	PLCG2	NM_002661.5	Exons 19-24				X	Fallida a Ibrutinib
	BIRC3	NM_001165.5	Exons 2 - 9				X	Abans Ibrutinib
	BCL2	NM_000633.2	Exons 2-3				X	Fallida a Venetoclax
Limfoma Zona Marginal Esplènic	KLF2	NM_016270.4	Regió codificant	Dx dubtós				
	PTPRD	NM_002839.4	Exons 42-46	Dx dubtós				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10		X	X	X	
	NOTCH2	NM_024408.4	Exó 34	Dx dubtós	X			
Macroglob. Waldenström	MYD88	NM_002468.5	Exons 3-5	X			X	Abans Ibrutinib
	CXCR4	NM_003467.3	Exons 1 i 2		X		X	Abans Ibrutinib
	BTK	NM_000061.2	Exó 15				X	Fallida a Ibrutinib
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	PLCG2	NM_002661.5	Exons 19-24				X	Fallida a Ibrutinib

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Limfoma primari de Mediastí	STAT6	NM_003153.5	Exons 9 - 14	X				
	NFKBIE	NM_004556.3	Exons 1 - 5	X				
	TNFAIP3	NM_006290.4	Exons 2 - 9	X				
	SOCS1	NM_003745.1	Exó 1,2	X				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	XPO1	NM_003400.4	Exó 15	X				
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Limfoma Cerebral Primari	CDKN2A	NM_000077.4	Exons 1, 2 i 3	X				
	CD79B	NM_000626.4	Exons 5-6	X				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10		X	X	X	
	MYD88	NM_002468.5	Exons 3-5	X				
	PIM1	NM_001243186.2	Exons 1 - 6	X				
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Leucèmia Limfàtica Crònica	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10		X	X	X	
	IGHV	<a href="https://www.imgt.org/">https://www.imgt.org/</a>			X	X		
	BTK	NM_000061.2	Exó 15				X	Fallida a Ibrutinib
	PLCG2	NM_002661.5	Exons 19-24				X	Fallida a Ibrutinib
	BCL2	NM_000633.2	Exons 2-3				X	Fallida a Venetoclax
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Tricoleucèmia	BRAF	NM_004333.6	Exons 11,12 i 15	X (casos dubtosos)	X		X	Vemurafenib
	MAP2K1	NM_002755.3	Exons 1 - 11	X (HCLv)	X			
	Ciclina D3	NM_001760.4	Exó 5	X				
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Mieloma Múltiple	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X		X	X	
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Limfomes T	STAT3	NM_139276.2	Exons 19-22	X (LGL)				
	STAT5B	NM_012448	Exons 14, 15, 16, 17 i 18	X (LGL)				
	RHOA	NM_001664.4	Exons 2-3	X				
	TET2	NM_001127208.2	Exons 3 - 6	X				
	IDH2	NM_002168.3	Exó 4	X				
	DNMT3A	NM_175629.2	Exons 3 - 23	X				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X		X	X	
	PLCG1	NM_182811.2	Exons 1,11,15-29	X				
	NOTCH1	NM_017617.5	Exons 34, 3UTR	X				
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
SLPC (NOS)	FER TOT EL PANEL LIMFOIDE			X				



b) Patologia mieloide

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Leucèmia Aguda Mieloide	<i>NPM1</i>	NM_002520.7	Exó 11	X	X	X	X	
	<i>CEBPA</i>	NM_004364.5	Regió codificant	X	X	X	X	
	<i>FLT3</i>	NM_004119.3	Exons 8, 11, 13-16, 20, 23, 24	X	X	X	X	Diana (FLT3i)
	<i>RUNX1</i>	NM_001754.5	Regió codificant	X	X	X		
	<i>ASXL1</i>	NM_015338.6	Regió codificant	X	X	X		
	<i>TP53</i>	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	<i>DEK-NUP214</i>	NM_005085	intró 1, 9, 16 i 17 ( <i>NUP214 r</i> )	X	X	X		
	<i>KMT2A(r)</i>	NM_001197104	Introns 6-11, 15, 22 i 29	X	X	X	X	Eventual diana
	<i>IDH1</i>	NM_005896.4	Exó 4	X		X	X	Diana IDH1i
	<i>IDH2</i>	NM_002168.4	Exó 4	X		X	X	Diana IDH2i
	<i>DNMT3A</i>	NM_022552.5	Exons 11-23	X	X			
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	Regió codificant		X			
	<i>EZH2</i>	NM_004456.5	Regió codificant	X	X	X		
	<i>BCOR</i>	NM_001123385.2	Regió codificant	X	X	X		
	<i>SETBP1</i>	NM_015559.3	Exó 4	X	X	X		
	<i>WT1</i>	NM_024426.6	Exons 7, 9	X				
	<i>ETV6</i>	NM_001987.5	Regió codificant	X				
	<i>GATA2</i>	NM_032638.5	Exons 4, 5	X				
	<i>KIT</i>	NM_000222.3	Exons 1, 2, 8-11, 13, 17	X	X	X	X	X
	<i>KRAS</i>	NM_033360.4	Exons 2-6					
	<i>NRAS</i>	NM_002524.5	Exons 2-4					
	<i>CBL</i>	NM_005188.4	Exons 8, 9					
	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13					
	<i>JAK2</i>	NM_004972.4	Exons 12-15					
	<i>NF1</i>	NM_001042492.3	Regió codificant					
	<i>BRAF</i>	NM_004333.6	Exons1-4, 6, 8, 11, 15, 17, 18					
	<i>SF3B1</i>	NM_012433.4	Exons 14-21	X	X	X	X	
	<i>SRSF2</i>	NM_003016.4	Exó 1	X	X	X	X	
	<i>U2AF1</i>	NM_006758.3	Exons 2, 6	X	X	X	X	
	<i>ZRSR2</i>	NM_005089.4	Regió codificant	X	X	X	X	
	<i>STAG2</i>	NM_001042749.2	Regió codificant	X		X		
	<i>RAD21</i>	NM_006265	Regió codificant	X		X		
	<i>SMC3</i>	NM_005445	Regió codificant	X		X		
	<i>SMC1A</i>	NM_001281463	Regió codificant	X		X		
	<i>DDX41</i>	NM_001321732	Regió codificant	X		X		
	<i>CSF3R</i>	NM_156039.3	Exons 14, 17	X		X		
	<i>NUP98(r)</i>	NM_016320.5	Intró 10-14	X	X	X		
	<i>PHF6</i>	NM_001015877	Regió codificant	X		X	X	
	<i>KAT6A(MYST3)-CREBBP</i>			X	X	X		
	<i>PPM1D</i>	NM_003620	Regió codificant	X		X	X	
Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Leucèmia Mielomonocítica Crònica	<i>ASXL1</i>	NM_015338.6	Regió codificant	X	X	X	X	
	<i>RUNX1</i>	NM_001754.5	Regió codificant	X	X	X	X	
	<i>NRAS</i>	NM_002524.5	Exons 2-4	X	X	X	X	
	<i>SETBP1</i>	NM_015559.3	Exó 4	X	X	X	X	
	<i>NPM1</i>	NM_002520.7	Exó 11	X	X	X		
	<i>TP53</i>	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	Regió codificant	X				
	<i>SRSF2</i>	NM_003016.4	Exó 1	X				
	<i>CBL</i>	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13	X				
	<i>EZH2</i>	NM_004456.5	Regió codificant	X				
	<i>NF1</i>	NM_001042492.3	Regió codificant	X				
	<i>KRAS</i>	NM_033360.4	Exons 2-6	X				
	<i>JAK2</i>	NM_004972.4	Exons 12-15	X				

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Síndromes Mielodisplàsiques	SF3B1	NM_012433.4	Exons 14-21	X	X	X		Luspatercept / MDS-RS
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X	X	
	TET2	NM_001127208.3	Regió codificant	X	X	X		
	ASXL1	NM_015338.6	Regió codificant					
	JAK2	NM_004972.4	Exons 12-15	X		X	X	Dianes
	NRAS	NM_002524.5	Exons 2-4	X		X	X	Dianes
	PTPN11	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13	X		X	X	Dianes
	CBL	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13	X		X	X	Dianes
	NF1	NM_001042492.3	Regió codificant	X		X	X	Dianes
	FLT3	NM_004119.3	Exons 8, 11, 13-16, 20, 23, 24	X		X	X	Dianes
	KIT	NM_000222.3	Exons 1, 2, 8-11, 13, 17	X		X	X	Dianes
	KRAS	NM_033360.4	Exons 2-6	X		X	X	Dianes
	IDH1	NM_005896.4	Exó 4	X		X	X	Dianes
	IDH2	NM_002168.4	Exó 4	X		X	X	Dianes
	SRSF2	NM_003016.4	Exó 1	X	X	X		
	DNMT3A	NM_022552.5	Exons 11-23	X	X	X		
	RUNX1	NM_001754.5	Regió codificant	X	X	X		
	U2AF1	NM_006758.3	Exons 2, 6	X	X	X		
	EZH2	NM_004456.5	Regió codificant	X	X	X		
	ZRSR2	NM_005089.4	Regió codificant	X	X	X		
	STAG2	NM_001042749.2	Regió codificant	X	X	X		
	BCOR	NM_001123385.2	Regió codificant	X	X	X		
	ETV6	NM_001987.5	Regió codificant	X	X	X		
	NPM1	NM_002520.7	Exó 11	X	X	X	X	
	CEBPA	NM_004364.5	Regió codificant	X				
	DDX41	NM_001321732	Regió codificant	X				
	GATA2	NM_032638.5	Exons 4, 5	X				
	KMT2A(PTD)	NM_001197104	Regió codificant	X	X			
	PHF6	NM_032458.3	Regió codificant	X	X			
	SETBP1	NM_015559.3	Exó 4	X	X			
WT1	NM_024426.6	Exons 7, 9	X	X				
PPM1D	NM_003620	Regió codificant	X	X				

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
LMC	ABL1	NM_005157.6	Exons 4-9				X	
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X		

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
LNC	CSF3R	NM_156039.3	Exons 14, 17	X				
	SETBP1	NM_015559.3	Exó 4	X				
	ASXL1	NM_015338.6	Regió codificant	X				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X		

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
LMC atípica	SETBP1	NM_015559.3	Exó 4	X				
	ASXL1	NM_015338.6	Regió codificant	X				
	TET2	NM_001127208.3	Regió codificant	X				
	SRSF2	NM_003016.4	Exó 1	X				
	NRAS	NM_002524.5	Exons 2-4	X				
	KRAS	NM_033360.4	Exons 2-6	X				
	TP53	NM_000546.5	Exons 2-10	X	X	X		

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA					
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament			
						1L	2L	Altres	
Trombocitèmia Essencial	JAK2	NM_004972.4	Regió codificant	X (Triple negatiu, valorar cas a cas)	X	X			
	CALR	NM_004343.4	Regió codificant						
	MPL	NM_005373.3	Exons 3, 4, 10, 12						
	SH2B3	NM_005475.3	Regió codificant	X (Triple negatiu, valorar cas a cas)	X	X			
	TET2	NM_001127208.3	Regió codificant						
	DNMT3A	NM_022552.5	Exons 11-23						
	ASXL1	NM_015338.6	Regió codificant						
	SF3B1	NM_012433.4	Exons 14-21						
	ZRSR2	NM_005089.4	Regió codificant						
RUNX1	NM_001754.5	Regió codificant							
Mielofibrosi	JAK2	NM_004972.4	Regió codificant	X (Triple negatiu, valorar cas a cas)					
	CALR	NM_004343.4	Regió codificant						
	MPL	NM_005373.3	Exons 3, 4, 10, 12						
	ASXL1	NM_015338.6	Regió codificant	X	X	X			
	EZH2	NM_004456.5	Regió codificant	X	X	X			
	SRSF2	NM_003016.4	Exó 1	X	X	X			
	IDH1	NM_005896.4	Exó 4	X	X	X			
	IDH2	NM_002168.4	Exó 4	X	X	X			
	U2AF1	NM_006758.3	Exons 2, 6	X	X	X			
	ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1, U2AF1,			X (Triple negatiu, valorar cas a cas)	X	X			
	Mastocitosi	cKIT	NM_000222.3	Exons 1, 2, 8-11, 13, 17	X (casos confirmats)		X		
		SRSF2	NM_003016.4	Exó 1	X (casos confirmats)	X			
ASXL1		NM_015338.6	Regió codificant	X (casos confirmats)	X				
RUNX1		NM_001754.5	Regió codificant	X (casos confirmats)	X				
DNMT3A		NM_022552.5	Exons 11-23	X (casos confirmats)	X				
Histiocitosi	BRAF	NM_004333.6	Exons 1-4, 6, 8, 11, 15, 17, 18	X		X	X	Inhibidors BRAF	
	KRAS	NM_033360.4	Exons 2-6	X	X	X			
	NRAS	NM_002524.5	Exons 2-4	X	X	X			
	PTPN11	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13	X	X	X			
	MAP2K1	NM_002755.3	Exons 1 - 11	X	X	X			
	CSF1R	NM_005211	intró 11 i 13 (r)	X	X	X			
	ALK-R			X	X	X			

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Eosinofília	<i>ABL1 (r)</i>	NM_005157	5'UTR, intró 1-3	X		X		
	<i>ASXL1</i>	NM_015338.6	Regió codificant	X	X			
	<i>CBL</i>	NM_002834.5	Exons 3, 12, 13	X	X			
	<i>DNMT3A</i>	NM_022552.5	Exons 11-23	X	X			
	<i>EZH2</i>	NM_004456.5	Regió codificant	X	X			
	<i>FGFR1 (r)</i>	NM_001174063.2		X		X		
	<i>JAK2 (r)</i>	NM_004972.4	Exons 3, 9, 11-13, 15-19, 23	X		X		
	<i>KRAS</i>	NM_033360.4	Exons 2-6	X	X			
	<i>NRAS</i>	NM_002524.5	Exons 2-4	X	X			
	<i>PDGFRa (r)</i>	NM_006206.6	Exons 10, 12-13	X		X		
	<i>PDGFRb (r)</i>	NM_002609.4	Exons 9-12	X		X		
	<i>RUNX1</i>	NM_001754.5	Regió codificant	X	X			
	<i>SF3B1</i>	NM_012433.4	Exons 14-21	X	X			
	<i>SRSF2</i>	NM_003016.4	Exó 1	X	X			
	<i>TET2</i>	NM_001127208.3	Regió codificant	X	X			
<i>U2AF1</i>	NM_006758.3	Exons 2, 6	X	X				

c) Leucèmia aguda limfoblàstica

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Leucèmia Aguda Limfoblàstica 'B'	<i>ABL1 (r)</i>	NM_005157.6	Exons 1-5	X	X		x (ITK, PI3Ki)	
	<i>ABL1 (m)</i>	NM_005157.6	Exons 4-9		X		X (ITK, PI3Ki)	Ph+ recaiguda
	<i>ABL2 (r)</i>	NM_007314.4	Exons 2-3,5-6	X	X		x (ITK, PI3Ki)	
	<i>CREBBP (m)</i>	NM_004380.3	Exons 2-7, 18, 20-21, 24-25, 28	X	X		x (HDACi)	
	<i>CRLF2 (r)</i>	NM_022148.4	Exons 1,2	X	X		x (JAKi, PI3Ki)	
	<i>CSF1R (r)</i>	NM_005211	introns 11 i 13	X	X		x (ITK, PI3Ki)	
	<i>ETV6 (r)</i>	NM_001987.5	Exons 1-7	X	X			
	<i>FLT3 (m)</i>	NM_004119.3	Exons 8, 14, 20	X	X		x (FLT3i)	
	<i>IKZF1 (m)</i>	NM_006060.6	Regio codificant	X	X		x (FAKi)	
	<i>IDH1 (m)</i>	NM_005896.4	Exon 4	X			X (IDH1)	
	<i>IDH2 (m)</i>	NM_002168.4	Exon 4	X			X (IDH2)	
	<i>IL7R (m)</i>	NM_002185.5	Exons 3, 5-6	X	X		x (JAKi, PI3Ki)	
	<i>JAK1 (m)</i>	NM_002227.4	Exons 13-24	X	X		x (JAKi, PI3Ki)	
	<i>JAK2 (r+m)</i>	NM_004972.4	Exons 3, 9, 11-13, 15-19, 23	X	X		x (JAKi, PI3Ki)	
	<i>JAK3 (m)</i>	NM_000215.4	Exons 11-24	X	X		x (JAKi, PI3Ki)	
	<i>KMT2A (r)</i>	NM_001197104.2	Exons 2, 6-11, 22	X	X		X (DOT1Li, MENIN1i)	
	<i>KRAS (m)</i>	NM_004985.5	Exons 2-4	X	X		x (RASI/MEKi)	
	<i>MEF2D (r)</i>	NM_005920.4	Exons 5-8	X	X		x (HDACi, Bortezomib)	
	<i>NF1 (m)</i>	NM_001042492.3	Regio codificant	X	X		x (MEKi)	
	<i>NRAS (m)</i>	NM_002524.5	Exons 2-4	X	X		x (RASI/MEKi)	
	<i>PAX5 (m+r)</i>	NM_016734.3	Exons 1-5, 8	X	X			
	<i>PDGFRA (r)</i>	NM_006206.6	Exons 10-12	X	X		x (ITK, PI3Ki)	
	<i>PDGFRB (r)</i>	NM_002609.4	Exons 9-12	X	X		x (ITK, PI3Ki)	
	<i>PTPN11 (m)</i>	NM_002834.5	Exons 3, 13	X	X		x (MEKi)	
	<i>SH2B3 (m)</i>	NM_005475.3	Exons 2 (parcial), 6	X	X		x (JAKi)	
	<i>TCF3 (r)</i>	NM_003200.5	Exons 11, 13-17	X	X			
	<i>TP53 (m)</i>	NM_000546.5	Regio codificant	X	X		x (Nutlin, etc)	
	<i>ZNF384 (r)</i>	ENST00000319770	Exons 2-3, 6	X	X		X (HDACi)	

Malaltia	Gen	Transcrit referent	Regió específica d'interès	INDICACIÓ CLÍNICA				
				Diagnòstic	Pronòstic	Tractament		
						1L	2L	Altres
Leucèmia Aguda Limfoblàstica 'T'	<i>DNMT3A</i>	NM_022552	exons 1-23	X	X			
	<i>U2AF1</i>	NM_006758	exons 1-8	X	X			
	<i>JAK1</i>	NM_0002227	exons 4,8, 9-23					
	<i>JAK3</i>	NM_000215	exons 2,4,6,10-19,21	X	X		X	
	<i>NRAS</i>	NM_002524	exons 2-5	X	X		X	
	<i>KRAS</i>	NM_033360	exons 2-5	X	X		X	
	<i>MSH2</i>	NM_000251	exons 1-16	X	X			
	<i>IL7R</i>	NM_002185	exons 3,5,6,7	X	X		X	
	<i>PTEN</i>	NM_000314	exons 1-9	X	X			
	<i>NOTCH1</i>	NM_017617	exons 6,11,12,17,25,26,27,28,33, 34	X			X	X
	<i>FBXW7</i>	NM_033632	exons 2,4,5,6,8,9,10,12	X			X	X
	<i>FLT3</i>	NM_004119	exons 14-17, 19-23	X			X	
	<i>IDH1</i>	NM_005896	exons 4,7	X			X	
	<i>IDH2</i>	NM_002168	exons 4	X			X	

## 5. Bibliografia

Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2496-506.

Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1549-1556.

Davis AR, Stone SL, Oran AR, Sussman RT, Bhattacharyya S, Morrisette JJD, Bagg A. Targeted massively parallel sequencing of mature lymphoid neoplasms: assessment of empirical application and diagnostic utility in routine clinical practice. *Mod Pathol*. 2021 May;34(5):904-921.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Mims A, Nicolet d, Walker CJ, James S, et al. Additional gene mutations may refine the 2017 European LeukemiaNet classification in adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged <60 years. *Leukemia* 2020; 34:3215-3227. Rosenquist R,

Elena C, Gallì A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1408-17.

Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Jan;188(1):36-48.

Heimann P, Dewispelaere L. Indications of next-generation sequencing in non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2020 Sep;32(5):391-397.

Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2019;51(2):296-307.

Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):241-7.

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984.

Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenon MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):536-547.

Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2846-2856.

Montaño A, Forero-Castro M, Marchena-Mendoza D, et al. New Challenges in Targeting Signaling Pathways in Acute Lymphoblastic Leukemia by NGS Approaches: An Update. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):110.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221.

Roberts KG & Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):344-57.

Rosenwald A, Du MQ, Gaidano G, Groenen P, Wotherspoon A, Ghia P, Gaulard P, Campo E, Stamatopoulos K; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Association for Haematopathology (EAHP). Clinical impact of recurrently mutated genes on lymphoma diagnostics: state-of-the-art and beyond. *Haematologica*. 2016 Sep;101(9):1002-9.

Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, et al. The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. *Hemasphere*. 2018 Dec 27;3(1): e169.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.

Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):291-302.

Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, Vannucchi AM. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.