

Determinacions del perfil genètic del càncer pediàtric

Servei Català de la Salut

Setembre 2023 (versió 3)

Índex

1.	Participants	3
1.1.	Comissió d'experts	3
1.2.	Comitè científic assessor i coordinadors del Programa d'oncologia de precisió	3
2.	Introducció	5
3.	Metodologia.....	5
4.	Criteris clínics i selecció de marcadors genètics.....	9
4.1.	Consideracions generals	9
4.2.	Consideracions segons el diagnòstic, pronòstic, predicció de resposta i/o tractament .	10
	Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria.....	11
5.	Bibliografia	17

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Mireia Camós, Laboratori d'Hematologia, HSJD

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

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

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

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

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

Margarita Ortega, facultativa del Servei d'Hematologia, HUVH

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

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

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

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

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

Nerea Vega, Laboratori d'Hematologia, HSJD

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

HSJD: Hospital Sant Joan de Déu

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

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

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

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

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

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

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

Joan Brunet, 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 Planificació. Departament de Salut.

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

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

Pilar Mur, coordinadora del Programa d'oncologia de precisió

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

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

En els últims 5 anys, aquest camp s'ha desenvolupat enormement en càncer pediàtric gràcies als programes de medicina de precisió de grups europeus com el Innovative Therapies for Children with Cancer (MAPPYACTS, INFORM) (Worst et al. 2016 i Berlanga et al. 2022), així com a la posada en marxa de panells de NGS dirigits a càncer pediàtric (George et al. 2019, Izquierdo et al. 2017, Hiemenz et al. 2018, Calabria et al. 2016).

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

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

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

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

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

3. Metodologia

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

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

gens i fusions gèniques en 91 gens relacionats amb càncer pediàtric (taula 1 i 2). El panel TruSight® RNA Pan-Cancer Panel (HSJD) permet analitzar l'ARN de la mostra del pacient per identificar fusions en 1.385 gens relacionats amb càncer (taula 3). Els gens seleccionats al panel descrit tenen valor diagnòstic, pronòstic o predictiu en diferents tipus de càncer pediàtric.

Taula 1. Oncomine Childhood Cancer Research Assay for ThermoFisher (ADN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ADN Panel

Gens amb cobertura HotSpot (86) SNV i INDELS				Gens amb cobertura completa (44) SNV i INDELS		CNV (28)	
<i>ABL1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KDM4C</i>	<i>RAF1</i>	<i>APC</i>	<i>PHF6</i>	<i>ABL2</i>	<i>MYC</i>
<i>ABL2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>KDR</i>	<i>RET</i>	<i>ARID1A</i>	<i>PRPS1</i>	<i>ALK</i>	<i>MYCN</i>
<i>ALK</i>	<i>ERBB4</i>	<i>KIT</i>	<i>RHOA</i>	<i>ARID1B</i>	<i>PSMB5</i>	<i>BRAF</i>	<i>PDGFRA</i>
<i>ACVR1</i>	<i>ESR1</i>	<i>KRAS</i>	<i>SETBP1</i>	<i>ATRX</i>	<i>PTCH1</i>	<i>CCND1</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>AKT1</i>	<i>EZH2</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>SETD2</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>PTEN</i>	<i>CDK4</i>	
<i>ASXL1</i>	<i>FASLG</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>SH2B3</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>RB1</i>	<i>CDK6</i>	
<i>ASXL2</i>	<i>FBXW7</i>	<i>MET</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>CEBPA</i>	<i>RUNX1</i>	<i>EGFR</i>	
<i>BRAF</i>	<i>FGFR1</i>	<i>MPL</i>	<i>SMO</i>	<i>CHD7</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>ERBB2</i>	
<i>CALR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MSH6</i>	<i>STAT3</i>	<i>CRLF1</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>ERBB3</i>	
<i>CBL</i>	<i>FGFR3</i>	<i>MTOR</i>	<i>STAT5B</i>	<i>DDX3X</i>	<i>SOCS2</i>	<i>FGFR1</i>	
<i>CCND1</i>	<i>FLT3</i>	<i>MYC</i>	<i>TERT</i>	<i>DICER1</i>	<i>SUFU</i>	<i>FGFR2</i>	
<i>CCND3</i>	<i>GATA2</i>	<i>MYCN</i>	<i>TPMT</i>	<i>EBF1</i>	<i>SUZ12</i>	<i>FGFR3</i>	
<i>CCR5</i>	<i>GNA11</i>	<i>NCOR2</i>	<i>USP7</i>	<i>EED</i>	<i>TCF3</i>	<i>FGFR4</i>	
<i>CDK4</i>	<i>GNAQ</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>ZMYM3</i>	<i>FAS</i>	<i>TET2</i>	<i>GLI1</i>	
<i>CIC</i>	<i>H3F3A</i>	<i>NPM1</i>		<i>GATA1</i>	<i>TP53</i>	<i>GLI2</i>	
<i>CREBBP</i>	<i>HDAC9</i>	<i>NRAS</i>		<i>GATA3</i>	<i>TSC1</i>	<i>IGF1R</i>	
<i>CRLF2</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>NT5C2</i>		<i>GNA13</i>	<i>TSC2</i>	<i>JAK1</i>	
<i>CSF1R</i>	<i>HRAS</i>	<i>PAX5</i>		<i>ID3</i>	<i>WHSC1</i>	<i>JAK2</i>	
<i>CSF3R</i>	<i>IDH1</i>	<i>PDGFRA</i>		<i>IKZF1</i>	<i>WT1</i>	<i>JAK3</i>	
<i>CTNNB1</i>	<i>IDH2</i>	<i>PDGFRB</i>		<i>KDM6A</i>	<i>XIAP</i>	<i>KIT</i>	
<i>DAXX</i>	<i>IL7R</i>	<i>PIK3CA</i>		<i>KMT2D</i>		<i>KRAS</i>	
<i>DNMT3A</i>	<i>JAK1</i>	<i>PIK3R1</i>		<i>MYOD1</i>		<i>MDM2</i>	
<i>EGFR</i>	<i>JAK2</i>	<i>PPM1D</i>		<i>NF1</i>		<i>MDM4</i>	
<i>EP300</i>	<i>JAK3</i>	<i>PTPN11</i>		<i>NF2</i>		<i>MET</i>	

Taula 2. Oncomine Childhood Cancer Research Assay for ThermoFisher (ARN) i AmpliSeq for Illumina Childhood Cancer ARN Panel

Fusions (91) i > 1.700 isoformes				Expressions
<i>ABL1</i>	<i>GLI1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>RET</i>	<i>BCL2</i>
<i>ABL2</i>	<i>GLIS2</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>ROS1</i>	<i>BCL6</i>
<i>AFF3</i>	<i>HMGA2</i>	<i>NOTCH4</i>	<i>RUNX1</i>	<i>FGFR1</i>
<i>ALK</i>	<i>JAK2</i>	<i>NPM1</i>	<i>SS18</i>	<i>FGFR4</i>
<i>BCL11B</i>	<i>KAT6A</i>	<i>NR4A3</i>	<i>SSBP2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>BCOR</i>	<i>KMT2A</i>	<i>NTRK1</i>	<i>STAG2</i>	<i>MET</i>
<i>BCR</i>	<i>KMT2B</i>	<i>NTRK2</i>	<i>STAT6</i>	<i>MYCN</i>
<i>BRAF</i>	<i>KMT2C</i>	<i>NTRK3</i>	<i>TAL1</i>	<i>MYC</i>
<i>CAMTA1</i>	<i>KMT2D</i>	<i>NUP214</i>	<i>TCF3</i>	<i>TOP2A</i>
<i>CCND1</i>	<i>LMO2</i>	<i>NUP98</i>	<i>TFE3</i>	
<i>CIC</i>	<i>MAML2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>TP63</i>	
<i>CREBBP</i>	<i>MAN2B1</i>	<i>NUTM2B</i>	<i>TSLP</i>	
<i>CRLF2</i>	<i>MECOM</i>	<i>PAX3</i>	<i>TSPAN4</i>	
<i>CSF1R</i>	<i>MEF2D</i>	<i>PAX5</i>	<i>UBTF</i>	
<i>DUSP22</i>	<i>MET</i>	<i>PAX7</i>	<i>USP6</i>	
<i>EGFR</i>	<i>MKL1</i>	<i>PDGFB</i>	<i>WHSC1</i>	
<i>ETV6</i>	<i>MLLT10</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>YAP1</i>	
<i>EWSR1</i>	<i>MN1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>ZMYND11</i>	
<i>FGFR1</i>	<i>MYB</i>	<i>PLAG1</i>	<i>ZNF384</i>	
<i>FGFR2</i>	<i>MYBL1</i>	<i>RAF1</i>		
<i>FGFR3</i>	<i>MYH11</i>	<i>RANBP17</i>		
<i>FLT3</i>	<i>MYH9</i>	<i>RARA</i>		
<i>FOSB</i>	<i>NCOA2</i>	<i>RECK</i>		
<i>FUS</i>	<i>NCOR1</i>	<i>RELA</i>		

SNV: Single Nucleotide Variant; INDEL: Small Insertion and Deletion; CNV: Copy Number Variation.

Taula 3. TruSight RNA Pan-Cancer Panel (Illumina, SanDiego, California) de 1.385 gens disponible a:

https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/gene_lists/gene_list_trusight_pan_cancer.xlsx

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

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

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

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

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

Criteris d'indicació:

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

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

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

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

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

- Sarcomes:
 - Fusió *BCOR* en sarcomes no especificats.
 - Fusió *EWSR1-WT* en tumor desmoplàstic de cèl·lula rodona petita.
 - Fusió *PAX3/7-FOXO1* en rabdomiosarcomes.
 - Fusió *EWS-FLI1/ERG* en sarcomes d'Ewing.
 - Fusió *SYT-SSX1/2/4* en sarcoma sinovial.
 - Fusió *ETV6-NTRKC* en fibrosarcoma infantil.

- Tumors del SNC:
 - Fusió *KIAA1549-BRAF* en astrocitomes.
 - Fusió *Clorf95-RELA* en endimomes.
 - Mutacions en *H3F3A*.

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

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

Pel que fa a les alteracions amb valor predictiu de resposta, s'hi inclouen els exemples més rellevants. Desafortunadament, molt pocs fàrmacs dissenyats per a càncer d'adults són aprovats per al seu ús pediàtric. Actualment només els inhibidors de TRK, entrectinib (> 12 anys) i larotrectinib s'han aprovat per a pacients pediàtrics amb alteracions de TRK per l'EMA. Tot i així, després dels resultats en assaigs clínics internacionals, és comú l'ús expandit dels fàrmacs següents:

- Inhibidors de TRK (larotrectinib, entrectinib) per a pacients amb fusions de TRK.
- Inhibidors d'*ALK* (crizotinib, ceritinib, lorlatinib) per a pacients amb translocacions, amplificació i mutacions d'*ALK*.
- Inhibidors de *BRAF* (vemurafenib, dabrafenib) per a pacients amb mutacions V600E de *BRAF*.
- Inhibidors de MEK (trametinib) per a pacients amb la fusió *KIAA1549-BRAF*.
- Inhibidors de *RET* (selpercatinib) per a pacients amb fusions de *RET*.
- Mutacions de *FLT3* en leucèmies agudes.

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

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

Síndromes de predisposició hereditària al càncer en pediatria

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

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

A més a més d'aquest grup de patologies associades a fenotip clínic molt específic, 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 per decidir a qui fer i a qui no fer l'estudi genètic ens faria perdre un important nombre de pacients pediàtrics amb malalties hereditàries que disposen d'una accionabilitat clara i comprovada.

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

- Aquests criteris tenen una elevada sensibilitat però una baixa especificitat i valor predictiu negatiu (60% i 17% respectivament en MIPOGG en Goudie et al 2021). Segons Goudie et al 2021, MIPOGG té una sensibilitat de 90% comparat amb fer estudi genètic germinal a tot pacient amb càncer pediàtric. L'estudi poblacional del grup danès (Byrjalsen A, et al.

Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. PLoS Genet. 2020) observa en la seva cohort una sensibilitat del 80% per als criteris de Jongmanns i de 85% per a MIPOGG respecte el cribratge genètic de tot pacient amb càncer del desenvolupament, i destaquen que amb aquests criteris són incapaços de detectar dos pacients amb Li Fraumeni en un cas d'osteosarcoma i una leucèmia de precursors B.

- Els estudis de seqüenciació massiva en pacient amb càncer pediàtric ens han permès conèixer cada any nous gens i nous mecanismes moleculars per explicar l'ocurrència del càncer pediàtric. En ser una malaltia minoritària, el coneixement que hi ha és molt més limitat que en el camp del càncer hereditari de l'adult i cal augmentar l'evidència científica. A més, la identificació de gens relacionats amb càncer hereditari de l'adult que poden tenir manifestació oncològica en edat pediàtrica és un cost-oportunitat important, ja que permet un consell genètic d'una malaltia greu de predisposició a càncer, a uns pares en edat de risc tant propi com de voler més descendència, inferint-se un potencial valor sanitari significatiu el poder detectar també aquestes variants.

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

Criteris clínics d'indicació d'estudi genètic:

- i. **Pacients amb tumor sòlid:** es recomana fer estudi genètic en línia germinal a tot pacient amb un tumor sòlid de debut en edat pediàtrica (< 18 anys).
- ii. **Pacients amb tumor hematològic (leucèmia, limfoma i mielodisplàsia):** 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 alsagnat.
 - 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, dismorfies, lesions a la pell típiques (taques cafè amb llet, limfedema, etc.), alteracions del creixement o dèficit intel·lectual significatiu.
 - Dades biològiques de la neoplàsia que suggereixin una síndrome de predisposició al càncer.
 - Excessiva toxicitat durant el tractament quimioteràpic (en aquesta situació també s'hi afegirien els gens de fallida medul·lar).
 - Hipogammaglobulinèmia persistent una vegada finalitzat el tractament.

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

- i. **Pacients amb fenotip patològic:** aquí inclourem a tot aquell pacient amb càncer pediàtric amb antecedents personals o familiars previs que orientin cap a un diagnòstic sindròmic. En aquests casos, l'estudi genètic, si no estava ja realitzat prèviament, es basarà en la detecció mitjançant la tècnica corresponent a la seva sospita clínica amb les recomanacions que 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, per aquest motiu no es detallen en aquesta guia una per una.
- ii. **Pacients amb fenotip NO patològic:** aquells pacients pediàtrics diagnosticats de càncer pediàtric que no han desenvolupat prèviament cap manifestació ni tinguin antecedents familiars que permetin orientar cap a una síndrome de predisposició a càncer específica. En aquest grup quedarien també inclosos aquells pacients que, tot i que inicialment s'havien catalogat dins del grup de fenotip patològic, l'estudi dirigit corresponent és normal, i no es pot confirmar la hipòtesi diagnòstica. A continuació detallem la llista de gens a estudiar en funció de si el pacient té un tumor sòlid o hematològic.

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

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

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

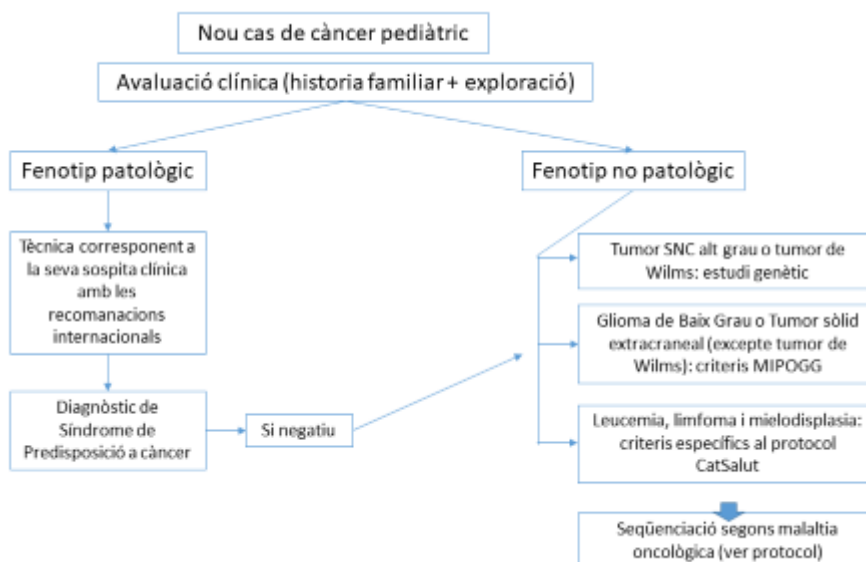
Gen	Trànscrip	Gen	Trànscrip
ADA	NM_000022.2	NF1	NM_001042492.2
AID/AICDA	NM_020661.2/NM_001330343.2	NFKB1	NM_001382626.1
ANKRD26	NM_014915.2	NFKB2	NM_001288724.1
APOLLO	NM_213674.1	NPM1	NM_001037738.3
ATM	NM_000051.3	NRAS	NM_002524.3
BLM	NM_001287248.2	NSMCE3	NM_138704.4
CARD11	NM_001324281.3	PAX5	NM_001280549.2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

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

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

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

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



5. Bibliografia

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

Byrjalsen A, et al. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. *PLoS Genet.* 2020.

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

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

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

Goudie C et al. Retrospective evaluation of a decision-support algorithm (MIPOGG) for genetic referrals for children with neuroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2018

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

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

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

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

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

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

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