



**Referto Analisi : OncoScreening® - Test di Predisposizione per Tumori ereditari  
mediante sequenziamento NGS**

Data Referto: 06/10/2015

Ora: 16:45

**Anagrafica Laboratorio / Medico**

Centro Inviante:

Città:

**Anagrafica Paziente**

Cognome:

Nome:

Data di Nascita:

Luogo di Nascita:

Origine Etnica: N.A.

Sesso: M

Medico inviante:

Vs. Codice di riferimento:

Indicazione:

Storia Clinica:

**Dati Campione**

Tipo Campione: Prelievo Ematico

Ns. Codice campione: B45761

Data Accettazione: 18/09/2015

Ora Accettazione: 16:21

Data prelievo:

**Dati Analisi**

Analisi effettuata/e: OncoScreening® - Test di Predisposizione per Tumori ereditari mediante sequenziamento NGS

Codice OMIM:

Ereditarietà:

Gene investigato:

OMIM:

Sequenza riferimento:

Metodo di analisi: Next Generation Sequencing (NGS)

Strategia diagnostica:

Data inizio analisi: 19/09/2015

Data fine analisi: 06/10/2015



## Risultati e Conclusioni

- Risultato:**
- gene BARD1 (Breast cancer, association with):  
Presenza della mutazione C557S (c.1670 G>C) in eterozigosi.[rs28997576]
  - gene MRE11A (Breast, ovarian):  
Presenza della variante aminoacidica A492D (c.1475 C>A) in eterozigosi.  
[rs61749249]
  - gene SDHD (Carcinoid tumors, intestinal):  
Presenza della variante aminoacidica G12S (c.34 G>A) in eterozigosi.[rs34677591]
  - gene RAD51D (Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 4):  
Presenza della variante aminoacidica C9S (c.26 G>C) in eterozigosi.[rs140825795]
  - gene BRIP (Breast cancer, early-onset):  
Presenza della variante aminoacidica V193I (c.577 G>A) in eterozigosi.[rs4988346]

**Interpretazione:** Il campione in esame presenta la mutazione C557S (c.1670 G>C) in ETEROZIGOSI a livello del gene BARD1 .  
Ref: Karpinnen (2004) J Med Genet 41, e114

Le varianti aminoacidiche riscontrate nel campione in esame a livello dei geni MRE11A, SDHD, RAD51D e BRIP non sono mai state prima descritte in letteratura come mutazioni, conseguentemente il loro ruolo patogenetico non è chiaro.

**Note tecniche:** Relazione tecnica in allegato

**Commenti:**

**Suggerimenti:** L'esame effettuato ha prodotto un risultato per il quale è consigliabile un colloquio di approfondimento con uno specialista in genetica medica.

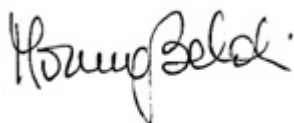
**Risultati verificati da:** Giuliano Cottone **Data verifica :** 02/10/2015

**Risultati validati da:** Francesco Fiorentino **Data validazione :** 06/10/2015

Il presente referto costituisce copia conforme all'originale, il quale è depositato negli archivi del laboratorio Genoma Group Srl.

### Il Genetista

Dr.ssa Marina Baldi



Genoma Group Srl

Roma, 06 ottobre 2015

### Il Direttore del laboratorio

Dr. Francesco Fiorentino



Genoma Group Srl



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



# Relazione tecnica

## OncoScreening<sup>®</sup> Test di predisposizione ai tumori ereditari



## PROSPETTO DELL'ANALISI

<b>Paziente</b>	
<b>Tipo Campione</b>	Prelievo Ematico
<b>Codice Campione</b>	B45761
<b>Metodo</b>	Next Generation Sequencing (NGS)
<b>Analisi</b>	OncoScreening® - Test di Predisposizione per Tumori ereditari mediante sequenziamento NGS

### Conclusioni

- gene BARD1 (Breast cancer, association with):

Presenza della mutazione C557S (c.1670 G>C) in eterozigosi.[rs28997576]

- gene MRE11A (Breast, ovarian):

Presenza della variante aminoacidica A492D (c.1475 C>A) in eterozigosi.[rs61749249]

- gene SDHD (Carcinoid tumors, intestinal):

Presenza della variante aminoacidica G12S (c.34 G>A) in eterozigosi.[rs34677591]

- gene RAD51D (Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 4):

Presenza della variante aminoacidica C9S (c.26 G>C) in eterozigosi.[rs140825795]

- gene BRIP1 (Breast cancer, early-onset):

Presenza della variante aminoacidica V193I (c.577 G>A) in eterozigosi.[rs4988346]

### Cos'è il tumore?

Il **tumore**, oggi, può essere considerato una patologia a componente genetica caratterizzata da una crescita cellulare incontrollata. Le cellule del nostro corpo ricevono dei segnali che indicano loro quando crescere e moltiplicarsi e quando tale crescita deve arrestarsi. Nel tumore tali cellule, a causa di alterazioni del proprio patrimonio genetico, non rispondono ai segnali di controllo e crescono e si moltiplicano irregolarmente diffondendosi in diverse parti del corpo.

L'evento che determina l'alterazione della funzione dei geni viene definito "**mutazione**". Quando un gene subisce una mutazione per varie cause (biologiche, chimiche, fisiche), le informazioni che arriveranno alla cellula saranno



improprie per le funzioni a cui è deputata.

### I tumori sono ereditari?

Le neoplasie sono per lo più patologie multifattoriali alla cui insorgenza partecipano fattori di rischio di tipo costituzionale e ambientale. La maggior parte dei tumori sono cosiddetti "**sporadici**", cioè si manifestano nella popolazione generale senza che ci siano elementi che facciano sospettare la presenza di un chiaro fattore predisponente su base genetica. In questo genere di tumori, le **alterazioni del DNA (mutazioni)** si sviluppano casualmente a livello delle cellule somatiche, cioè quelle cellule che costituiscono ogni organo ed apparato del nostro organismo. Queste mutazioni si originano nel DNA di un ristretto gruppo di cellule e determineranno l'errore genetico che si perpetuerà nelle discendenti di quelle cellule, le quali accumulandosi in un determinato organo si sostituiranno inizialmente al tessuto sano per poi diffondersi in altri organi vicini o a distanza (metastasi).

Esistono però delle forme di tumore che possono essere definite "**familiari**", in quanto le persone affette della famiglia presentano fra di loro uno stretto legame di parentela. La familiarità costituisce, senz'altro, un importante fattore di rischio, per lo più dovuto alla condivisione di fattori di rischio ambientali comuni (abitudini di vita, dieta, inquinanti, etc.), senza che vi sia una specifica alterazione genetica predisponente alla malattia.

Solo una piccola, anche se significativa, percentuale dei tumori sono cosiddetti "**ereditari**". Oggi si stima che circa il **7% dei tumori al seno**, il **10% dei tumori ovarici**, circa il **5-10 % dei tumori coloretali**, e circa il **20% dei tumori midollari della tiroide** abbiano una componente **ereditaria**. In questi tumori le mutazioni del DNA insorgono a livello delle cellule germinali o riproduttive e quindi potranno essere trasmesse alla progenie. L'individuo avrà alla nascita quel difetto genetico su uno o più geni in tutte le cellule dell'organismo, e sarà quindi predisposto a sviluppare una neoplasia quando, nel corso della vita, altre mutazioni si sommeranno a quella predisponente.

Ogni persona all'atto del suo concepimento, acquisisce due copie di ciascun gene, una copia viene trasmessa dal padre ed una dalla madre: eventuali alterazioni geniche presenti nel patrimonio genetico dei genitori verranno pertanto trasmesse ai figli. Se uno dei genitori presenta una mutazione a livello di uno dei geni coinvolti nell'insorgenza di un determinato tumore (ereditario), **i figli possiedono il 50% di probabilità di ereditare quella mutazione**. Le persone che ereditano una mutazione germinale in questi geni nascono con una copia del gene mutata. Queste persone **non ereditano il tumore, ma solamente la predisposizione a sviluppare più facilmente quel tumore** rispetto alla popolazione generale.

### Il test OncoScreening<sup>®</sup>

**OncoScreening<sup>®</sup>** è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi genetica multipla **per valutare la predisposizione a vari tipi di tumori ereditari**, tra cui:



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



- **Tumore alla Mammella:** analisi dei geni BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, NBN, BARD1, BRIP1, RAD51C, MRE11A, MUTYH, RAD50, NF1;
- **Tumore Ovarico:** analisi dei geni BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, TP53, STK11, BRIP1, RAD51C, RAD51D;
- **Tumore al Colon-Retto:** analisi dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, TP53, PTEN, STK11, CDH1, BMPR1A, SMAD4, CHEK2;
- **Tumore Gastrico:** analisi dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, TP53, STK11, CDH1, BMPR1A, SMAD4;
- **Tumore Pancreatico:** analisi dei geni BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, CDKN2A, CDK4, TP53, STK11, BMPR1A, SMAD4, PALB2, ATM;
- **Tumore Prostatico:** analisi dei geni BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2, NBN;
- **Tumore alla cute (Melanoma):** analisi dei geni BRCA2, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2A (p14ARF), CDK4, TP53;
- **Tumore Endometriale:** analisi dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, TP53, PTEN, STK11;
- **Tumore Renale:** analisi dei geni EPCAM, FH, FLCN, MET, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TP53, TSC1, TSC2, VHL.
- **Feocromocitoma / Paraganglioma:** analisi dei geni MAX, NF1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL.

- **Tumori Uterini:** analisi dei geni BRCA1, BRCA2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, and TP53.

**OncoScreening<sup>®</sup>** consente ai pazienti di conoscere, attraverso l'analisi del loro DNA, se si è predisposti allo sviluppo di un particolare tipo di tumore. Il test, quindi, permette di identificare le persone a rischio di insorgenza di una specifica neoplasia.

#### Per chi è indicato il test **OncoScreening<sup>®</sup>**?

Il test di predisposizione genetica è indirizzato a quelle persone che ad una approfondita anamnesi familiare risultano con elevata e specifica incidenza di malattie neoplastiche nelle generazioni precedenti, e pertanto ad elevato rischio di essere portatori di mutazione germinale.

Si può sospettare una forma ereditaria di neoplasia quando in una famiglia vi sono:

- diversi soggetti affetti dallo stesso tipo di tumore o tumori correlati,
- soggetti affetti da tumori multipli,
- tumori insorti in età giovanile.
- L'identificazione dei membri di una famiglia che sono ad **alto rischio di sviluppare il tumore;**
- L'organizzazione di un adeguato **programma di controllo medico** riservato ai soggetti ad alto rischio, in maniera tale da facilitare la diagnosi precoce all'insorgenza del tumore;



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



- La conoscenza della possibilità di **trasmissione delle mutazioni geniche** alla progenie e l'individuazione dei soggetti figli, con mutazioni geniche germinali, ad alto rischio;
- La valutazione di eventuali indicazioni a terapie di **profilassi preventiva**.
- con significato patologico noto**;
- con significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- con significato incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.

**“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che il paziente ha rischio zero di sviluppare un tumore; queste persone possiedono lo stesso rischio di tumore riportato per la popolazione generale, ciò perché la maggior parte di questo genere di tumori si estrinseca in forma sporadica.

#### Parametri utilizzati per la refertazione delle varianti genetiche

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati in Tabella 1. Verranno refertate solo le mutazioni classificate come a significato patogenetico noto o con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nel database di riferimento Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornato alla data del prelievo. Inoltre, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG), sono state considerate come patogenetiche o presunte patogenetiche solo le mutazioni con un valore di Minor Allele Frequency (MAF) <5% (1000 Genomes Project), riferibile come la frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.

#### Target Coverage

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura (numero di reads) inferiore a 30X non vengono evidenziate dall' algoritmo di analisi bioinformatica.

#### Accuratezza del test OncoScreening<sup>®</sup>

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%. Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, di seguito descritti.

#### Limiti del test OncoScreening<sup>®</sup>

Questo esame valuta solo i geni elencati in Tabella 1, e non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre  $\pm 5$  nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti).



Un risultato “**NEGATIVO**” - **Assenza di mutazioni** per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame.

E' possibile che alcune zone del proprio DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati dagli esperti di GENOMA Group per garantire un'analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

#### Riferimenti Bibliografici

1. Institute, N.C. Cancer Stat Fact Sheets October 22, 2014]; Available from: <http://seer.cancer.gov/>.
2. Institute, N.C. October 22, 2014]; Available from: <http://www.cancer.gov/>.
3. Castera, L., et al., Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. Eur J Hum Genet, 2014. 22(11): p. 1305-13.
4. Walsh, T., et al., Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(28): p. 12629-33.
5. van der Groep, P., E. van der Wall, and P.J. van Diest, Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr), 2011. 34(2): p. 71-88.
6. Walsh, T. and M.C. King, Ten genes for inherited breast cancer. Cancer Cell, 2007. 11(2): p. 103-5.
7. Meindl, A., et al., Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int, 2011. 108(19): p. 323-30.
8. Antoniou, A., et al., Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet, 2003. 72(5): p. 1117-30.





9. Chen, S. and G. Parmigiani, Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 2007. 25(11): p. 1329-33.
10. Ford, D., et al., Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 1998. 62(3): p. 676-89.
11. Loveday, C., et al., Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.
12. Olivier, M., et al., Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*, 2003. 63(20): p. 6643-50.
13. Walsh, T., et al., Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(44): p. 18032-7.
14. Pennington, K.P., et al., Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(3): p. 764-75.
15. Pennington, K.P. and E.M. Swisher, Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*, 2012. 124(2): p. 347-53.
16. Loveday, C., et al., Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 2011. 43(9): p. 879-82.
17. Hampel, H., Genetic testing for hereditary colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2009. 18(4): p. 687-703.
18. Shi, C., R.H. Hruban, and A.P. Klein, Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(3): p. 365-74.
19. Rosner, I., et al., The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2009. 27(2): p. 131-6.
20. Chan-Smutko, G., Genetic testing by cancer site: urinary tract. *Cancer J*, 2012. 18(4): p. 343-9.
21. Coleman, J.A. and P. Russo, Hereditary and familial kidney cancer. *Curr Opin Urol*, 2009. 19(5): p. 478-85.
22. Rini, B.I., S.C. Campbell, and W.K. Rathmell, Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2006. 18(3): p. 289-96.
23. Fishbein, L. and K.L. Nathanson, Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet*, 2012. 205(1-2): p. 1-11.
24. Welander, J., P. Soderkvist, and O. Gimm, Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*, 2011. 18(6): p. R253-76.
25. DeLellis, R.A., Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours. 2004, Lyon, France: IARC Press.



26. Fishbein, L., et al., Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20(5): p. 1444-50.
27. Mannelli, M., et al., Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1541-7.
28. Mannelli, M., et al., Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. 26(4): p. 507-15.
29. Lipton, L. and I. Tomlinson, The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*, 2006. 5(3): p. 221-6.
30. Petersen, G.M., J. Slack, and Y. Nakamura, Screening guidelines and premonitory diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*, 1991. 100(6): p. 1658-64.
31. Pedace, L., et al., Identification of a novel duplication in the APC gene using multiple ligation probe amplification in a patient with familial adenomatous polyposis. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008. 182(2): p. 130-5.
32. Renwick, A., et al., ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 2006. 38(8): p. 873-5.
33. Roberts NJ, J.Y., Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, Steven Gallinger, Schwartz AG, Syngal S, Cote ML, Axilbund J, Schulick R, Ali SZ, Eshleman JR, Velculescu VE, Goggins M, Bert Vogelstein, Papadopoulos M, Hruban RH, Kinzler KW, Klein AP, ATM Mutations in Patients with hereditary Pancreatic cancer. *Cancer Discovery*, 2011. 2(1): p. OF1-OF6.
34. Janavicius, R., Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*, 2010. 1(3): p. 397-412.
35. Ferla, R., et al., Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*, 2007. 18 Suppl 6: p. vi93-8.
36. Tulinius, H., et al., The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland. *J Med Genet*, 2002. 39(7): p. 457-62.
37. Tai, Y.C., et al., Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(23): p. 1811-4.
38. Thompson, D., D.F. Easton, and C. Breast Cancer Linkage, Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(18): p. 1358-65.
39. Folkins, A.K. and T.A. Longacre, Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*, 2013. 62(1): p. 2-30.
40. Shannon, K.M. and A. Chittenden, Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J*, 2012. 18(4): p. 310-9.
41. Kote-Jarai, Z., et al., BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*, 2011. 105(8): p. 1230-4.



42. van Asperen, C.J., et al., Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 2005. 42(9): p. 711-9.
43. Damiola, F., et al., Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*, 2014. 16(3): p. R58.
44. Seal, S., et al., Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 2006. 38(11): p. 1239-41.
45. Meindl, A., et al., Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 410-4.
46. van Hattem, W.A., et al., Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*, 2008. 57(5): p. 623-7.
47. Chow, E. and F. Macrae, A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005. 20(11): p. 1634-40.
48. Gallione, C.J., et al., A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*, 2004. 363(9412): p. 852-9.
49. Bahassi, E.M., et al., The checkpoint kinases Chk1 and Chk2 regulate the functional associations between hBRCA2 and Rad51 in response to DNA damage. *Oncogene*, 2008. 27(28): p. 3977-85.
50. Cybulski, C., et al., CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*, 2004. 75(6): p. 1131-5.
51. Walsh, T., et al., Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *Jama*, 2006. 295(12): p. 1379-88.
52. Pharoah, P.D., et al., Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 2001. 121(6): p. 1348-53.
53. Guilford, P., B. Humar, and V. Blair, Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer*, 2010. 13(1): p. 1-10.
54. Goldstein, A.M., et al., High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*, 2006. 66(20): p. 9818-28.
55. Puntervoll, H.E., et al., Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet*, 2013. 50(4): p. 264-70.
56. Begg, C.B., et al., Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(20): p. 1507-15.



57. Bishop, D.T., et al., Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(12): p. 894-903.
58. Cust, A.E., et al., Melanoma risk for CDKN2A mutation carriers who are relatives of population-based case carriers in Australia and the UK. *J Med Genet*, 2011. 48(4): p. 266-72.
59. Vasen, H.F., et al., Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer*, 2000. 87(6): p. 809-11.
60. McWilliams, R.R., et al., Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*, 2011. 19(4): p. 472-8.
61. de Snoo, F.A., et al., Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(21): p. 7151-7.
62. Laud, K., et al., Comprehensive analysis of CDKN2A (p16INK4A/p14ARF) and CDKN2B genes in 53 melanoma index cases considered to be at heightened risk of melanoma. *J Med Genet*, 2006. 43(1): p. 39-47.
63. Binni, F., et al., Novel and recurrent p14 mutations in Italian familial melanoma. *Clin Genet*, 2010. 77(6): p. 581-6.
64. Hegde, M.R. and B.B. Roa, Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) *Current Protocols in Human Genetics*, 2009. 61(Unit 10.12): p. 10.12.1-10.12.28.
65. Capelle, L.G., et al., Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*, 2010. 138(2): p. 487-92.
66. Bonadona, V., et al., Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011. 305(22): p. 2304-10.
67. Engel, C., et al., Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2012. 30(35): p. 4409-15.
68. Win, A.K., et al., Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol*, 2012. 30(9): p. 958-64.
69. Jenkins, M.A., et al., Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(2): p. 312-4.
70. Win, A.K., et al., Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2011. 129(9): p. 2256-62.
71. Vogt, S., et al., Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 2009. 137(6): p. 1976-85 e1-10.
72. Rennert, G., et al., MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk. *Cancer*, 2012. 118(8): p. 1989-93.



73. Slater, E.P., et al., PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*, 2010. 78(5): p. 490-4.
74. Casadei, S., et al., Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res*, 2011. 71(6): p. 2222-9.
75. Antoniou, A.C., et al., Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014. 371(6): p. 497-506.
76. Tischkowitz, M.D., et al., Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009. 137(3): p. 1183-6.
77. Jones, S., et al., Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*, 2009. 324(5924): p. 217.
78. Eng, C., Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet*, 2000. 37(11): p. 828-30.
79. Starink, T.M., et al., The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*, 1986. 29(3): p. 222-33.
80. Heald, B., et al., Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*, 2010. 139(6): p. 1927-33.
81. Tan, M.H., et al., Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(2): p. 400-7.
82. Mester, J.L., et al., Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology*, 2012. 79(5): p. 1187 e1-7.
83. Hearle, N., et al., Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(10): p. 3209-15.
84. Lim, W., et al., Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*, 2004. 126(7): p. 1788-1794.
85. Hwang, S.J., et al., Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*, 2003. 72(4): p. 975-83.
86. Birch, J.M., et al., Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*, 1994. 54(5): p. 1298-304.
87. Gonzalez, K.D., et al., Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1250-6.
88. McCuaig, J.M., et al., Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer*, 2012. 11(4): p. 607-13.



89. Gardie, B., et al., Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet*, 2011. 48(4): p. 226-34.
90. Barrisford, G.W., et al., Familial renal cancer: molecular genetics and surgical management. *Int J Surg Oncol*, 2011. 2011: p. 658767.
91. Baba, M., et al., Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(42): p. 15552-7.
92. Pavlovich, C.P., et al., Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol*, 2005. 173(5): p. 1482-6.
93. Schmidt, L.S., et al., Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Hum Genet*, 2005. 76(6): p. 1023-33.
94. Lim, D.H., et al., A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat*, 2010. 31(1): p. E1043-51.
95. Zbar, B., et al., Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002. 11(4): p. 393-400.
96. Vocke, C.D., et al., High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dube-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(12): p. 931-5.
97. Comino-Mendez, I., et al., Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*, 2011. 43(7): p. 663-7.
98. Schmidt, L., et al., Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res*, 1998. 58(8): p. 1719-22.
99. Bertolotto, C., et al., A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*, 2011. 480(7375): p. 94-8.
100. Yokoyama, S., et al., A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*, 2011. 480(7375): p. 99-103.
101. Eng, C., et al., The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*, 1996. 276(19): p. 1575-9.
102. Carney, J.A. and C.A. Stratakis, Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*, 2002. 108(2): p. 132-9.
103. Ricketts, C., et al., Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(17): p. 1260-2.



104. Vanharanta, S., et al., Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*, 2004. 74(1): p. 153-9.
105. Ricketts, C.J., et al., Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*, 2010. 31(1): p. 41-51.
106. Baysal, B.E., Mitochondrial complex II and genomic imprinting in inheritance of paraganglioma tumors. *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1827(5): p. 573-7.
107. Hao, H.X., et al., SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*, 2009. 325(5944): p. 1139-42.
108. Kunst, H.P., et al., SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(2): p. 247-54.
109. Ni, Y., et al., Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*, 2008. 83(2): p. 261-8.
110. Neumann, H.P., et al., Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(8): p. E1279-82.
111. Sancak, O., et al., Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet*, 2005. 13(6): p. 731-41.
112. Borkowska, J., et al., Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol*, 2011. 50(1): p. 13-20.
113. Hoogeveen-Westerveld, M., et al., Functional assessment of TSC1 missense variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Hum Mutat*, 2012. 33(3): p. 476-9.
114. Rodrigues, D.A., C.M. Gomes, and I.M. Costa, Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol*, 2012. 87(2): p. 184-96.
115. Sasongko, T.H., et al., Novel mutations in 21 patients with tuberous sclerosis complex and variation of tandem splice-acceptor sites in TSC1 exon 14. *Kobe J Med Sci*, 2008. 54(1): p. E73-81.
116. Lonser, R.R., et al., von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2003. 361(9374): p. 2059-67.

**Tabella 1: OncoScreening<sup>®</sup> - Elenco dei geni analizzati e delle patologie neoplastiche investigate**

1	Pituitary adenoma, ACTH-secreting Pituitary adenoma, growth hormone-secreting Pituitary adenoma, prolactin-secreting	219090 102200 600634	<b>AIP</b>
---	--	----------------------------	------------



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



2	Neuroblastoma, susceptibility to, 3	613014	<b>ALK</b>
3	Adenomatous polyposis coli (Colorectal, duodenal, liver, thyroid, pancreatic, CNS)	175100	<b>APC</b>
4	Breast cancer, susceptibility to (Breast, pancreatic)	114480	<b>ATM</b>
5	Tumor predisposition syndrome	614327	<b>BAP1</b>
6	Breast cancer, susceptibility to (Breast, ovarian)	114480	<b>BARD1</b>
7	Polyposis syndrome (Colorectal, stomach, pancreatic)	174900 610069	<b>BMPR1A</b>
8	Breast-ovarian cancer, familial, 1 Pancreatic cancer, susceptibility to, 4 (Breast, ovarian, male breast, prostate, pancreatic)	604370 614320	<b>BRCA1</b>
9	Breast-ovarian cancer, familial, 2 Pancreatic cancer Prostate cancer (Breast, ovarian, male breast, prostate, pancreatic)	612555 613347 176807	<b>BRCA2</b>
10	Breast cancer, early-onset (Breast, ovarian)	114480	<b>BRIP1</b>
11	Colorectal cancer, somatic	114500	<b>BUB1B</b>
12	Parathyroid carcinoma	608266	<b>CDC73</b>
13	Endometrial carcinoma, somatic Gastric cancer, familial diffuse, with or without cleft lip and/or palate Ovarian carcinoma, somatic Breast cancer, lobular Prostate cancer, susceptibility to (Breast, gastric, colorectal)	608089 137215 167000 114480 176807	<b>CDH1</b>
14	Melanoma, cutaneous malignant, 3	609048	<b>CDK4</b>





15	Melanoma and neural system tumor syndrome Pancreatic cancer/melanoma syndrome Melanoma, cutaneous malignant, 2 <b>Melanoma, pancreatic</b>	155755 606719 155601	<b>CDKN2A</b>
16	Leukemia, acute myeloid	601626	<b>CEBPA</b>
17	Li-Fraumeni syndrome Breast cancer, susceptibility to Prostate cancer, familial, susceptibility to Osteosarcoma, somatic <b>Breast, colorectal</b>	609265 114480 176807 259500	<b>CHEK2</b>
18	Pleuropulmonary blastoma Rhabdomyosarcoma, embryonal, 2	601200 180295	<b>DICER1</b>
19	Adenocarcinoma of lung, response to tyrosine kinase inhibitor in Nonsmall cell lung cancer, response to tyrosine kinase inhibitor in Nonsmall cell lung cancer, susceptibility to	211980	<b>EGFR</b>
20	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 8 <b>Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous</b>	613244	<b>EPCAM</b>
21	Chondrosarcoma Exostoses, multiple, type 1	215300 133700	<b>EXT1</b>
22	Exostoses, multiple, type 2	133701	<b>EXT2</b>
23	Leiomyomatosis and renal cell cancer <b>Kidney, leiomyomas</b>	150800	<b>FH</b>
24	Colorectal cancer, somatic Renal carcinoma, chromophobe, somatic <b>Kidney</b>	114500 144700	<b>FLCN</b>



25	Leukemia, acute myeloid, susceptibility to Myelodysplastic syndrome, susceptibility to	601626 614286	<b>GATA2</b>
26	Wilms tumor, somatic	194070	<b>GPC3</b>
27	Hepatic adenoma, somatic Renal cell carcinoma	142330 144700	<b>HNF1A</b>
28	Bladder cancer, somatic Thyroid carcinoma, follicular, somatic	109800 188470	<b>HRAS</b>
29	Gastrointestinal stromal tumor, familial Germ cell tumors Leukemia, acute myeloid	606764 273300 601626	<b>KIT</b>
30	Pheochromocytoma, susceptibility to	171300	<b>MAX</b>
31	Multiple endocrine neoplasia 1	131100	<b>MEN1</b>
32	Hepatocellular carcinoma, childhood type Renal cell carcinoma, papillary, 1, familial and somatic <b>Kidney</b>	114550 605074	<b>MET</b>
33	Melanoma, cutaneous malignant, susceptibility to, 8 <b>Kidney</b>	614456	<b>MITF</b>
34	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 2 <b>Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous</b>	609310	<b>MLH1</b>
35	<b>Breast, ovarian</b>		<b>MRE11A</b>
36	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 1 <b>Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous</b>	120435	<b>MSH2</b>



37	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 5 Endometrial cancer, familial Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	614350 608089	<b>MSH6</b>
38	Adenomas, multiple colorectal Colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas Gastric cancer, somatic Breast, colorectal	608456 132600 613659	<b>MUTYH</b>
39	Leukemia, acute lymphoblastic breast cancer prostate cancer Breast, ovarian	613065	<b>NBN</b>
40	Neurofibromatosis, type 1 Paraganglioma / Pheochromocytoma, neurofibromas, Gastrointestinal stromal tumor, breast, CNS, optic glioma	162200	<b>NF1</b>
41	Neurofibromatosis, type 2	101000	<b>NF2</b>
42	Leukemia, acute myeloid	601626	<b>NSD1</b>
43	Breast cancer, susceptibility to Pancreatic cancer, susceptibility to, 3 Breast, pancreatic	114480 613348	<b>PALB2</b>
44	Neuroblastoma, susceptibility to, 2	613013	<b>PHOX2B</b>
45	Mismatch repair cancer syndrome	276300	<b>PMS1</b>
46	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 4 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	614337	<b>PMS2</b>
47	Lymphoma, non-Hodgkin	605027	<b>PRF1</b>
48	Thyroid carcinoma, papillary, somatic	188550	<b>PRKAR1A</b>



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



49	Basal cell carcinoma, somatic	605462	<b>PTCH1</b>
50	Endometrial carcinoma, somatic	608089	<b>PTEN</b>
	Malignant melanoma, somatic		
	Squamous cell carcinoma, head and neck, somatic		
	Thyroid carcinoma, follicular, somatic		
	Glioma susceptibility 2		
	Meningioma		
	Prostate cancer, somatic		
176807	Breast, uterine, kidney, thyroid, colorectal		
51	Breast, ovarian		<b>RAD50</b>
52	Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 3 Breast, ovarian	613399	<b>RAD51C</b>
53	Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 4 Breast, ovarian	614291	<b>RAD51D</b>
54	Retinoblastoma	180200	<b>RB1</b>
	Bladder cancer, somatic	109800	
	Osteosarcoma, somatic	259500	
	Small cell cancer of the lung, somatic	182280	
55	Medullary thyroid carcinoma	155240	<b>RET</b>
	Multiple endocrine neoplasia IIA	171400	
	Multiple endocrine neoplasia IIB	162300	
	Pheochromocytoma	171300	
	Hirschsprung disease, susceptibility to, 1	142623	
56	Tylosis with esophageal cancer	148500	<b>RHBDF2</b>
57	Leukemia, acute myeloid	601626	<b>RUNX1</b>
58	Leukemia, acute myeloid	601626	<b>SBDS</b>
59	Parangliomas 2	601650	<b>SDHAF2</b>



60	Parangliomas 4 Gastrointestinal stromal tumor Paranglioma and gastric stromal sarcoma Pheochromocytoma	115310 606764 606864 171300	<b>SDHB</b>
61	Parangliomas 3 Gastrointestinal stromal tumor Paranglioma and gastric stromal sarcoma	605373 606764 606864	<b>SDHC</b>
62	Carcinoid tumors, intestinal Paranglioma and gastric stromal sarcoma Parangliomas 1, with or without deafness Pheochromocytoma	114900 606864 168000 171300	<b>SDHD</b>
63	Juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome Pancreatic cancer, somatic Polyposis, juvenile intestinal	175050 260350 174900	<b>SMAD4</b>
64	Rhabdoid predisposition syndrome 1 Schwannomatosis-1, susceptibility to	609322 162091	<b>SMARCB1</b>
65	Peutz-Jeghers syndrome Pancreatic cancer Testicular tumor, somatic Small bowel, colorectal, pancreatic, breast, ovarian	175200 260350 273300	<b>STK11</b>
66	Meningioma, familial, susceptibility to Medulloblastoma, desmoplastic	607174 155255	<b>SUFU</b>
67	Pheochromocytoma, susceptibility to	171300	<b>TMEM127</b>



Direttore: dott. Francesco Fiorentino



68	Adrenal cortical carcinoma		
	Breast cancer	202300	
	Colorectal cancer	114480	
	Hepatocellular carcinoma	114500	
	Li-Fraumeni syndrome	114550	
	Nasopharyngeal carcinoma	151623	
	Osteosarcoma	607107	
	Pancreatic cancer	259500	
	Basal cell carcinoma 7	260350	
	Glioma susceptibility 1	614740	
	Breast, sarcoma, brain, adrenocortical, leukemia, gastrointestinal, genitourinary	137800	
69	Tuberous sclerosis-1	191100	<b>TSC1</b>
70	Tuberous sclerosis-2	613254	<b>TSC2</b>
71	von Hippel-Lindau syndrome	193300	
	Erythrocytosis, familial, 2	263400	
	Pheochromocytoma	171300	<b>VHL</b>
	Renal cell carcinoma, somatic	144700	
72	Wilms tumor, type 1	194070	
	Mesothelioma, somatic	156240	<b>WT1</b>

Roma, 06/10/2015

 Il Genetista  
 Dr.ssa Marina Baldi



 Il Direttore  
 Dr. F. Fiorentino