



Informativa Test predisposizione tumori

Descrizione del test: il test analizza la presenza di varianti in geni associati con un incremento del rischio di sviluppare tumori ereditari. Include geni associati a tumore della mammella, dell'ovaio, dell'utero, della pelle, della prostata, del colon-retto, del pancreas.

Metodo di analisi: l'analisi viene eseguita mediante Next Generation Sequencing su piattaforma MiSeq Illumina. I geni analizzati ed i disordini associati sono elencati nella Tabella 1. I geni sono selezionati in funzione della frequenza nella popolazione, sulla base delle indicazioni della letteratura scientifica.

Per il disegno del pannello si è utilizzato il sistema Design Studio di Illumina su assay Ampliseq On Demand. Le condizioni di sequenziamento sono stabilite per ottenere una coverage media per gene di 100X.

Indicazione al test: il test è indicato nei casi di familiarità ai tumori.

Analisi del dato: per generare BAM file e variant calling file (VCF) si utilizzano BWA-mem/GATK4 pipeline; per l'interpretazione dei dati e la chiamata di variante si utilizza il software Basespace Variant Interpreter di Illumina.

Annotazione: per l'analisi di variante si utilizzano database pubblici (OMIM, ClinVar, VarSome per il significato clinico, 1000 Genomes project, ExAC per la frequenza nella popolazione) e commerciali (Human Gene Mutation Database, HGMD).

Verranno riportate nel referto esclusivamente varianti a significato patogenetico certo, di classe 4 o classe 5 secondo i criteri dell'ACMG, allo stato attuale della letteratura e dei database scientifici. Potranno essere considerate, per ulteriori approfondimenti, varianti non classificate ma riguardanti inserimento di codoni di terminazione, alterazione del pattern di splicing, ricadenti in hot-spot mutazionali.

Non verranno riportate nel referto varianti a significato clinico incerto o benigno.

Limiti del test: il test non rileva mutazioni in geni non compresi nell'analisi e mutazioni da grandi delezioni ed inserzioni. Il significato delle varianti può cambiare in funzione dell'aggiornamento dei database e della letteratura scientifica.

Integrazioni al test: le metodiche di Next Generation Sequencing rilevano quasi esclusivamente la presenza di varianti missense e piccole delezioni/inserzioni. Per escludere la presenza di eventuali delezioni esoniche a carico dei geni BRCA1 e BRCA2, il test sarà integrato con metodica MLPA.



OMIM gene name	Conditions
<i>ALK</i>	neuroblastoma, non-small cell lung cancer, and anaplastic large cell lymphoma
APC	familial adenomatous polyposis (FAP)
ATM	multiple cancer risks
BAP1	BAP1 tumor predisposition syndrome
BLM	Bloom syndrome
BMPR1A	Colorectal (colon and rectal) cancer and polyps (growths of tissue)
BRCA1	breast and ovarian cancer
BRCA2	Breast and ovarian cancer
BRIP1	Ovarian cancer
BUB1B	initiation and progression of human colon adenocarcinomas and lung cancer
CDC73	parathyroid cancer
CDH1	Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) syndrome
CDK4	risk of developing pancreatic cancer
CDKN2A	melanoma
CEP57	prostate cancers
CHEK2	breast, colon, prostate cancer
CYLD	cylindromatosis
DDB2	several cancer susceptibility tumor suppressor gene
EGFR	susceptibility to lung cancer
EPCAM	colorectal cancer
ERCC2	breast cancer risk
ERCC3	breast cancer risk
ERCC4	endometrial cancer, colon cancer, and skin cancer risk
ERCC5	breast cancer risk
EXT1	hereditary multiple exostoses syndrome
<i>EZH2</i>	prostate cancer, breast cancer, and ovarian cancer
FANCA	breast cancer/breast and ovarian cancer
FANCB	breast cancer
FANCC	breast cancer

OMIM gene name	Conditions
-----------------------	-------------------



<i>FANCD2</i>	breast cancer
FANCE	breast cancer
FANCF	breast cancer
FANCG	pancreatic cancer
FANCI	ovarian cancer
FANCL	breast cancer
FANCM	breast cancer
FH	cutaneous leiomyomata, uterine leiomyomata (i.e., fibroids), and renal tumors
FLCN	kidney cancer and tumors of the skin and lungs
GATA2	myelodysplastic syndrome
GREM1	colorectal cancer
HNF1A	pancreatic cancer
HRAS	several cancer susceptibility
KIT	gastrointestinal stromal tumors
MAX	hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma
MEN1	Multiple Endocrine Neoplasia Type 1
MET	papillary renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and various head and neck cancers
MLH1	cancer predisposition Lynch syndrome
MRE11A	lung adenocarcinoma, colon adenocarcinoma, endometrial endometrioid adenocarcinoma, breast invasive ductal carcinoma, and cutaneous melanoma
MSH2	Lynch syndrome
MSH6	Lynch syndrome
MUTYH	increased risk of colorectal cancer
NBN	susceptibility to cancer, including breast cancer
NF1	glioma, melanoma, lung cancer, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, hematologic malignancies, and other cancers
NF2	Neurofibromatosis Type 2
<i>NSD1</i>	cancer predisposition

OMIM gene name	Conditions
<i>PALB2</i>	breast cancer



PMS1	non-polyposis colorectal cancer
PMS2	breast cancer
POLD1	colorectal cancer
POLE	colorectal cancer
PRF1	blood-forming cells (leukemia and lymphoma)
PRKAR1A	breast invasive ductal carcinoma, lung adenocarcinoma, invasive breast carcinoma, colon adenocarcinoma, and endometrial endometrioid adenocarcinoma risk
PTCH1	cutaneous cancer predisposition
PTEN	breast and lung cancer
RAD50	breast cancer
RAD51C	ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer
RAD51D	ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer
RB1	retinoblastoma
RECQL4	osteosarcoma and skin cancer
RET	Multiple Endocrine Neoplasia type 2
RHBDF2	familial esophageal cancer syndrome
<i>RUNX1</i>	malignant blood disorders
SBDS	acute myeloid leukemia, lymphoma, osteosarcoma, head and neck cancer
SDHAF2	paraganglioma
SDHB	paraganglioma
SDHC	kidney cancer
SDHD	paraganglioma-pheochromocytoma syndrome
SMARCA4	carcinoma dell'ovaio a piccole cellule
SLX4	colon adenocarcinoma, lung adenocarcinoma, endometrial endometrioid adenocarcinoma, breast invasive ductal carcinoma, and prostate adenocarcinoma
SMAD4	juvenile polyposis syndrome and hemorrhagic hereditary telangiectasia (HHT) syndrome
STK11	Breast cancer
SUFU	cutaneous cancer predisposition

OMIM gene name	Conditions
<i>TMEM127</i>	nonsyndromic paraganglioma or pheochromocytoma
TP53	Li-Fraumeni syndrome



TSC1	bladder urothelial carcinoma, colon adenocarcinoma, lung adenocarcinoma, endometrial endometrioid adenocarcinoma, and breast invasive ductal carcinoma
TSC2	several hereditary cancer predisposition syndromes
VHL	von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome
WRN	several hereditary cancer predisposition syndromes
XPA	skin cancers
XPC	skin cancer
XRCC2	breast cancer
XRCC3	breast cancer

Tabella 1

Geni e condizioni associate analizzati nel test.