

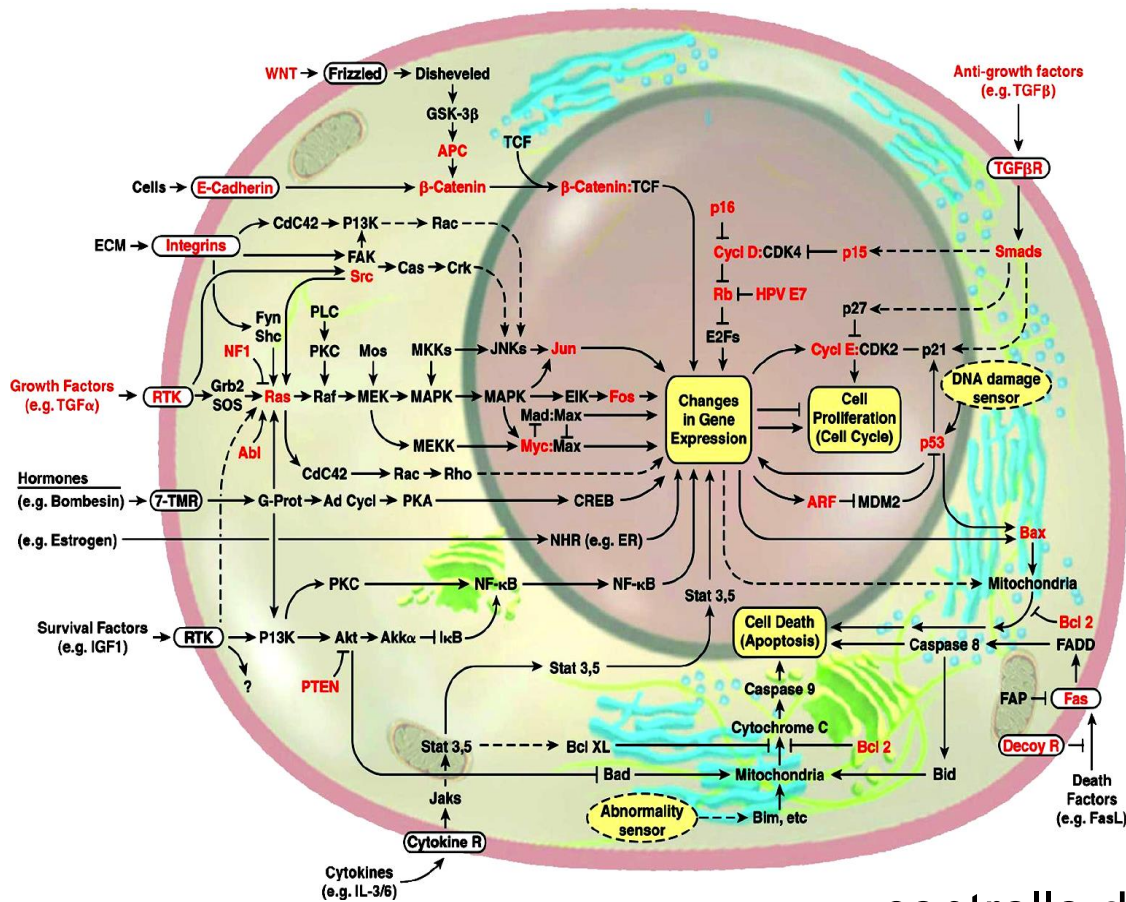
# **ONCOGENETICA E NEOPLASIE EREDITARIE**

**15 NOVEMBRE 2016**

**MARCELLA NERI**

# Cellula tumorale :

perdita delle caratteristiche  
“sociali” della cellula normale



- controllo della proliferazione
- risposta e dipendenza dai segnali da altre cellule, dallo stroma, da fattori circolanti
- differenziamento
- funzioni specifiche
- monitoraggio di danni e invecchiamento
- morte cellulare programmata

# Geni di suscettibilità al cancro

## Identificati attraverso lo studio dei “tumori ereditari”

Rb1	retinoblastoma
NF 1 e 2	neurofibromatosi 1 e 2
APC	poliposi adenomatosa familiare
TSC I e II	sclerosi tuberosa tipo 1 e 2
VHL	sindrome di Von Hippel-Lindau
CDKN2A (p16)	melanoma familiare
MEN1	neoplasie endocrine multiple 2
SDH B-C-D	paragangliomi e feocromocitomi familiari
FH	leiomiomatosi e tumori renali
pTEN	sindrome di Cowden
SMAD4	poliposi giovanile del colon
BRCA1 e 2	ca. familiare della mammella e dell'ovaio
MSH2 MLH1 MSH6 PMS1 PMS2	ca. familiare del colon

## Identificati attraverso lo studio dei “tumori sporadici”

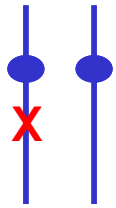
WT1	tumore di Wilms'
p53	<i>multi tumor suppressor gene</i>
cadE	tumore gastrico diffuso
MET RET KIT	ca. renale papillifero, MEN2, GIST
MYH	poliposi recessiva del colon

**Proto -  
ONCOGENI**

**GENI  
ONCO - SOPPRESSORI**

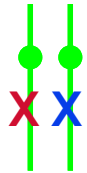


**GENI del RIPARO  
del DNA: "care takers"**



# Geni di predisposizione AD ...ma a livello cellulare :

**Recessivi**



mutazioni somatiche casualmente acquisite da una o più cellule

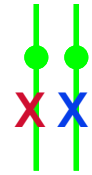


**Tumori spesso multipli e bilaterali**

**Modello Rb**

**Parzialmente recessivi**

espansione del comparto proliferativo delle cripte intestinali



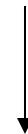
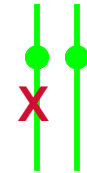
mutazioni somatiche acquisite dalle cellule proliferanti



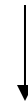
**Adenomi multipli**

**Modello APC**

**Dominanti**



stimolo proliferativo con IPERPLASIA delle cellule che esprimono l'oncogene



**Tumori spesso multipli e bilaterali**

**Modello RET**

# Geni di suscettibilità al cancro

---

**Geni guardiani della  
corretta proliferazione cellulare**



**Rischio  
del 90-100 %**

**Geni di sorveglianza  
dell'integrità  
del genoma**



**Rischio  
del 40-80 %**

**Geni di organizzazione  
di un tessuto**  
comunicazione  
tra stroma e cellule



**Rischio  
del 20-40 %**

# Servizi di consulenza genetica in campo oncologico

---

**forme di predisposizione geneticamente determinate allo sviluppo di tumori**

- **riconoscerle**
- **diagnosticarle** mediante analisi genetiche
- **studiare le manifestazioni cliniche**
- **gestire il rischio oncologico**

**difetti genetici molto rari**

**responsabili di circa il 5 % di tutti i casi di tumore**

### ***Obiettivi della CGO***

La consulenza genetica oncologica viene offerta ad una persona e, spesso, a più persone di una stessa famiglia che sono, o ritengono di essere, a rischio di tumore per la presenza di una predisposizione di tipo ereditario. Sono scopi della CGO:

1. valutare il rischio genetico individuale di tumore sulla base delle conoscenze disponibili, compresi i test genetici, quando disponibili;
2. aiutare la persona che chiede la CGO a comprendere le basi scientifiche su cui si fondano il calcolo del rischio e le misure di sorveglianza proposte e ad integrare, nel modo migliore possibile, queste informazioni nell'anamnesi personale e familiare della malattia e nelle scelte individuali;
3. programmare le eventuali misure di sorveglianza clinica e strumentale (secondo le linee guida nazionali o internazionali o programmi locali di ricerca formalizzati ed approvati).



### *Aspetti specifici della CGO*

1. Il rapporto tra i geni e il cancro è particolarmente complesso e le basi genetiche della suscettibilità ereditaria alla malattia sono state solo in parte definite

Il cancro è una malattia genetica della cellula somatica, nella quale comunque l'ambiente riveste una notevole importanza. E' noto che il genotipo costituzionale ha un ruolo primario nella definizione del rischio individuale in alcune sindromi mendeliane (cosiddetti "tumori ereditari"). Tuttavia, la maggior parte delle aggregazioni famigliari di tumori non sono inquadrabili in sindromi mendeliane e, in queste situazioni, l'eventuale coinvolgimento di specifici geni e/o meccanismi genetici nel rischio individuale di malattia rimane da provare. Proprio per questo motivo, numerose situazioni di aggregazione familiare di cancro ("tumori familiari") suscitano un forte interesse dal punto di vista della ricerca. I tumori familiari sono frequenti nella popolazione e la maggior parte delle persone potenzialmente interessate alla CGO rientra in questa categoria. Il percorso assistenziale deve perciò prevedere la definizione dei protocolli di comportamento del centro che offre la CGO, relativamente all'accesso ai test genetici e ad eventuali misure di sorveglianza, non solo in caso di tumore ereditario ma anche nelle situazioni nelle quali la storia familiare non rientra nei criteri internazionalmente riconosciuti per le sindromi ereditarie. Questo intervento richiede competenze epidemiologiche specifiche e nel settore della prevenzione oncologica.

2. la prevenzione, discussa durante la CGO, riguarda l'individuazione di eventuali azioni mediche utili a ridurre il rischio di cancro (riduzione della morbilità e/o mortalità) in soggetti non affetti, adulti e minori

Nella maggior parte delle malattie genetiche, la prevenzione è quasi sempre confinata nell'ambito della programmazione consapevole delle scelte riproduttive della coppia a rischio genetico (prevenzione primaria). Al contrario, la prevenzione dei tumori rappresenta un vasto e complesso settore della medicina che possiede specifici strumenti conoscitivi e d'attuazione. La prevenzione secondaria dei tumori ha oggi un ruolo principale. Tuttavia, per la maggior parte dei tumori, l'efficacia delle misure clinico-strumentali potenzialmente disponibili è ancora oggetto di studio ed il livello delle conoscenze è variegato, a seconda del tipo di tumore e della fascia di rischio considerati.

Queste conoscenze non rientrano nel bagaglio professionale del genetista e, pertanto, è importante che la CGO sia svolta da genetisti con esperienza nel settore oncologico. Inoltre, è importante che la definizione dei percorsi della CGO sia fatta in collaborazione con specialisti in oncologia o in programmi di prevenzione dei tumori.

3. il cancro è una malattia molto frequente nel mondo occidentale e ha importanti valenze psico-sociali.

Il processo di adattamento dell'individuo all'informazione ricevuta in occasione della CGO comprende l'assunzione consapevole di eventuali comportamenti preventivi, anche se non è limitato a quest'ambito. Soprattutto quando l'informazione è supportata da un'analisi che identifichi il difetto genetico, responsabile del rischio di malattia, il percorso conoscitivo identifica un'informazione su una caratteristica biologica già presente, che diventerà o potrà diventare malattia nel futuro. Data la recente introduzione dei test genetici, non conosciamo ancora gli effetti psicologici a lungo termine di un'informazione di questo tipo né le caratteristiche personali che potrebbero aiutarci a prevedere danni psicologici, negli anni successivi al test genetico. E' importante quindi che, nell'identificare percorsi assistenziali della CGO, si tenga conto del fatto che fattori di natura non-medica potrebbero avere un ruolo rilevante nelle decisioni assunte dopo la CGO.

# Diagnosi di predisposizione allo sviluppo di tumori

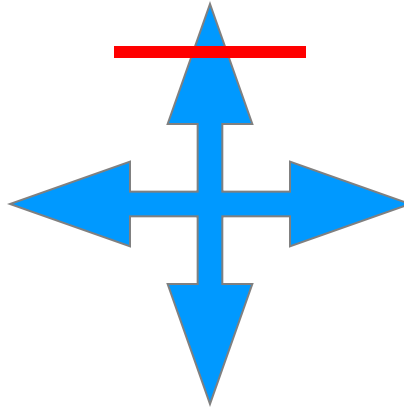
---

## Tumore sporadico

frequenza attesa nella  
popolazione generale

## Tumori Familiari

- aggregazione casuale
- comuni fattori di rischio
- varianti genetiche a bassa penetranza



## Tumori Ereditari

predisposizioni  
geneticamente determinate  
ad alta penetranza

**predisposizioni  
sindromiche**

# Aggregazioni familiari di tumori

(mammella, ovaio, colon, utero, melanomi)

---

**TUMORI FAMILIARI**

**TUMORI EREDITARI**



**utilità pratica :  
“sorveglianza clinica ottimale”**

**Criteria per la definizione dei programmi di “prevenzione”:**

- entità del rischio (basso, medio, alto)
- distribuzione del rischio per età (età di inizio dei controlli)
- rapidità di sviluppo della neoplasia (periodicità)
- prognosi della neoplasia (tipo di strategia preventiva)

# Predisposizioni SINDROMICHE

---

*caratteristiche fenotipiche, lesioni amartomatose benigne e pre-neoplastiche multiple*

## diagnosi CLINICA

---

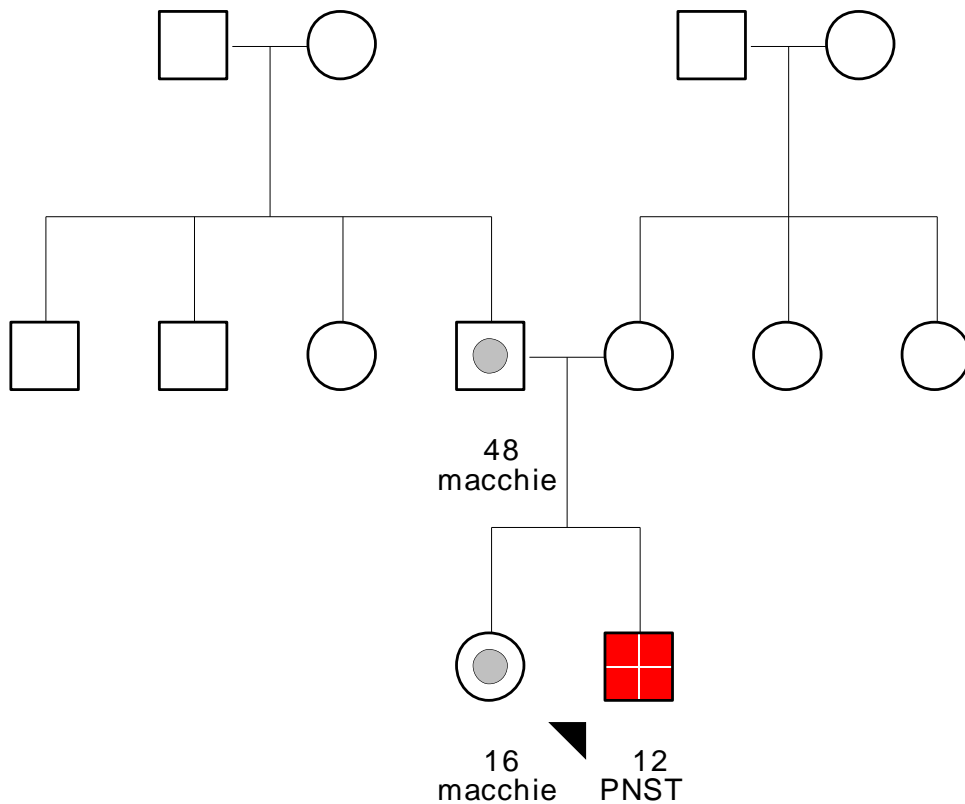
- neurofibromatosi 1 e 2
- poliposi adenomatosa fam. (FAP)
- poliposi giovanile
- sindrome di Peutz-Jeghers
- sindrome di Cowden
- neoplasie endocrine multiple 1 e 2
- sindrome di Von Hippel - Lindau
- sindrome di Carney
- sindrome di Denys-Drash, WAGR

\* **riconoscerle**  
\* **considerarle**  
“ **malattie ereditarie** ”

# Tumori in NF1

(gliomi, astrocitomi,  
feocromocitomi)

forma di predisposizione  
ad espressività variabile



# Neurofibromatosi

neoplasie benigne ad origine dalle cellule di Schwann delle guaine dei nervi periferici

- **Neurofibromatosi tipo I**
  - 1 su 3.000 - 4.000 individui
  - gene NF1 in 17q11.2 (60 esoni)
- **Neurofibromatosi tipo II**
  - 1 su 40.000 individui
  - gene NF2 in 22q12.2 (16 esoni)

# Neurofibromatosi :

## NF1

- più di 6 macchie caffè-latte
- lentiginosi delle pieghe
- neurofibromi cutanei e delle radici dei nervi
- noduli di Lisch (amartomi dell'iride)
- neurofibromi plessiformi
- anomalie ossee e scoliosi
- glioma delle vie ottiche
- ipertensione e vasculopatia
- tumori (schwannomi maligni, neoplasie cerebrali, leucemia)
- difficoltà di apprendimento

## NF2

- rare macchie
- rari schwannomi cutanei
- schwannomi dei nervi spinali o cranici
- schwannoma bilaterale della branca vestibolare del nervo acustico
- meningiomi
- ependimomi, astrocitomi
- opacità sub-capsulare posteriore del cristallino



# Neurofibromatosi tipo 1

criteri diagnostici NIH (1987) presenza di 2 o più dei seguenti :

- sei o più **macchie caffè-latte** (95%)
  - > 5 mm in età pre-pubere, > 15 mm in età post-pubere
- due o più **neurofibromi** o uno **plessiforme** (20%)
- **lentiginosi** in regione ascellare o inguinale (90%)
- **glioma ottico** (tumore della via ottica)
- due o più **noduli di Lisch** (amartomi dell'iride)
- una tipica **lesione ossea**
  - ✓ displasia dello sfenoide
  - ✓ displasia o ispessimento della corticale delle ossa lunghe con o senza pseudo-artrosi
- un parente di primo grado con diagnosi di NF1

**Cafe Au Lait Spots**



## Neurofibromas

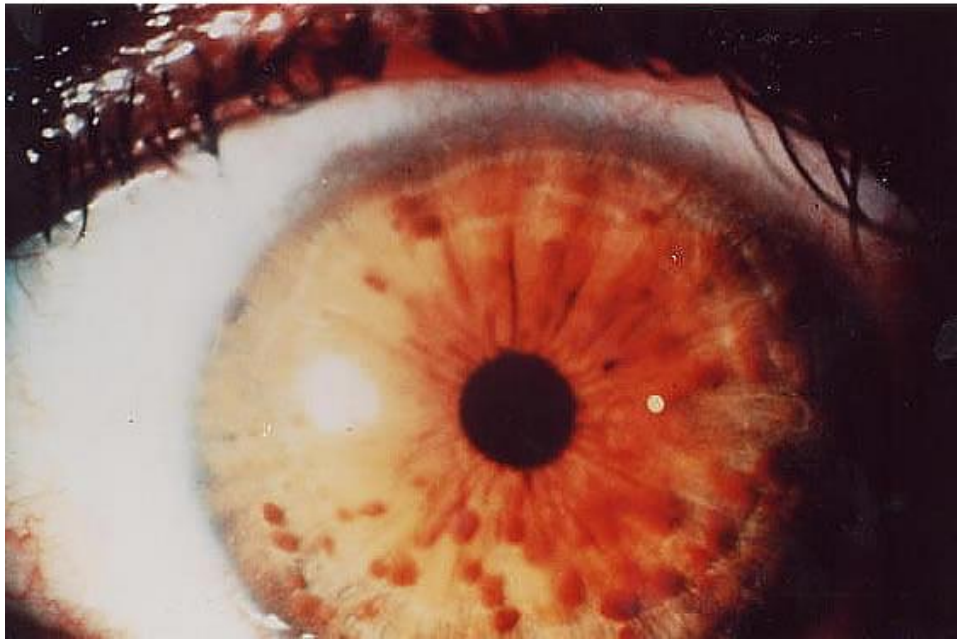


## Plexiform Neurofibromas





**Lisch Nodules**



**Scoliosis**



<b>Segni e sintomi</b>	<b>Età comparsa</b>
manifestazioni ossee	congenite
macchie caffè latte	alla nascita o nei primi anni di vita
neurofibromi plessiformi della faccia e collo : in altre sedi :	primo anno di vita entro l'adolescenza
lentiggini	3-5 anni
glioma ottico	primi 6 anni di vita
scoliosi displastica	tra i 6 e i 10 anni
neurofibromi cutanei e sottocutanei	dopo la pubertà (aumentano in gravidanza)
ipertensione	qualsiasi età

# Gene NF1 17q11.2

## Genomic Location for NF1 Gene

Chromosome: 17

Start: 31,007,873 bp from pter End: 31,382,116 bp from pter

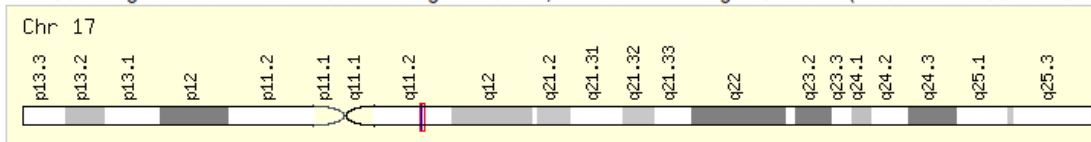
Size: 374,244 bases Orientation: Plus strand

## Genomic View for NF1 Gene

Genes around NF1 on UCSC Golden Path with [GeneCards custom track](#)

Cytogenetic band: 17q11.2 by [Ensembl](#) 17q11.2 by [Entrez Gene](#) 17q11.2 by [HGNC](#)

NF1 Gene in genomic location: bands according to [Ensembl](#), locations according to [GeneLoc](#) (and/or [Entrez Gene](#) and/or [Ensembl](#) if different)



[GeneLoc](#) Genomic Neighborhood • Exon Structure • Gene Density

## RefSeq DNA sequence for NF1 Gene

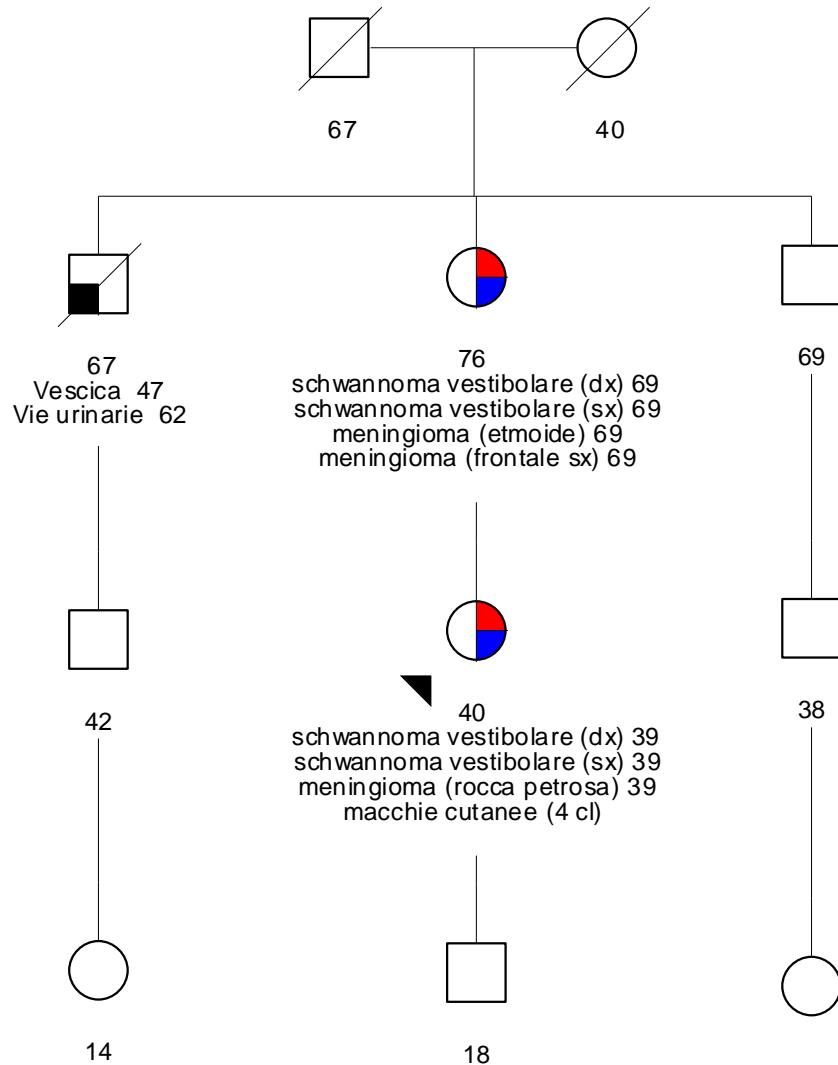
[NC\\_000017.11](#) [NC\\_018928.2](#)

60 esoni – mRNA di 9022 basi – 2818 aa

50% dei casi sono dovuti a nuove mutazioni

Mutazioni del gene NF1

possono essere identificate in più del 95% dei casi



# Tumori in NF2

(schwannomi, meningiomi, astrocitomi, gliomi, ependimomi)



# Neurofibromatosi tipo 2

---

## Sintomi di esordio

- sordità monolaterale (35%)
- debolezza focale (12%)
- ronzio, acufeni (10%)
- sordità bilaterale (9%)
- difetto dell'equilibrio (8%)
- apoplezia (8%)
- perdita di sensibilità focale (6%)
- cecità (1%)
- diagnosi per familiarità (11%)

## Forma grave

< 25 anni

presenza di meningiomi  
e schwannomi in altre sedi

## Forma lieve

> 25 anni

schwannoma bilaterale del  
nervo acustico

## Forma intermedia

altri fenotipi

# Neurofibromatosi tipo 2

## Genomic Location for NF2 Gene

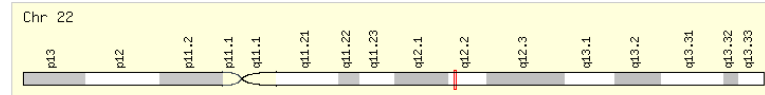
Chromosome: 22  
Start: 29,603,556 bp from pter End: 29,698,600 bp from pter  
Size: 95,045 bases Orientation: Plus strand

## Genomic View for NF2 Gene

Genes around NF2 on UCSC Golden Path with GeneCards custom track

Cytogenetic band: 22q12.2 by Ensembl 22q12.2 by Entrez Gene 22q12.2 by HGNC

NF2 Gene in genomic location: bands according to Ensembl, locations according to GeneLoc (and/or Entrez Gene and/or Ensembl if different)



GeneLoc Genomic Neighborhood • Exon Structure • Gene Density

## RefSeq DNA sequence for NF2 Gene

NC\_000022.11 NC\_018933.2

gene **NF2** in 22q12.2  
16 esoni (+ 1 splicing alternativo)  
proteine di 595 e 590 aa

50% dei casi sono dovuti a nuove mutazioni  
25-30% dei nuovi casi sono mosaici somatici

mutazioni del gene NF2

vengono identificate nel 65% dei casi circa

- 10% : delezioni parziali o complete del gene
- 10% : mutazioni missenso o delezioni *in frame*
- 80% : mutazioni troncanti (non senso, frameshift, splicing)

---

## *familial clustering*

## **diagnosi PROBABILISTICA**

---

- **neoplasie RARE**

- sindrome di Li-Fraumeni
- ca. midollare della tiroide ecc.
- retinoblastoma
- tumore gastrico diffuso



*probabilità pre-test*  
**alta**

- **neoplasie FREQUENTI**

- ca. familiare mammella - ovaio
- HNPCC
- melanoma familiare



*probabilità pre-test*  
**da definire**  
**per ogni caso**

# Sindrome di Li - Fraumeni

---

- 1 caso di sarcoma < 45 anni
- 1 parente di 1° grado con un “cancro” < 45 anni
- 1 parente di 2° grado con un “cancro” < 45 anni o un sarcoma a qualsiasi età

**Li-Fraumeni “like”:** nuclei familiari senza sarcomi

**Li-Fraumeni “variant”:**

tre tumori primitivi nello stesso soggetto (1° < 45 aa)

npl. <12 aa o npl. Li-F <45aa + parente con npl. Li-F any age + parente any cancer < 60aa

**Li-Fraumeni “incompleta”:** 2 criteri su 3

# Sindrome di Li - Fraumeni

---

## Fattori predittivi di mutazione TP53

- rabdomiosarcoma embrionale < 4 anni
- sarcomi < 20 anni
- carcinoma della mammella < age 40
- presenza di :           npl cerebrali (bambini o giovani adulti)  
                                  ca. giovanile cortico-surrene
- assenza di :           leucemie e linfomi come primi tumori

---

Prevalenza:       1:50.000 ???

Ereditarietà:    autosomica dominante

Penetranza:     del 20% nell'infanzia, del 50% a 40 aa,  
                      del 90% a 60 aa

# Predisposizioni NON sindromiche

---

*familial clustering*

**diagnosi PROBABILISTICA**

---

- **neoplasie RARE**

- sindrome di Li-Fraumeni
- ca. midollare della tiroide ecc.
- retinoblastoma
- tumore gastrico diffuso
- sindrome di Purtillo-Duncan



*probabilità pre-test*  
**alta**

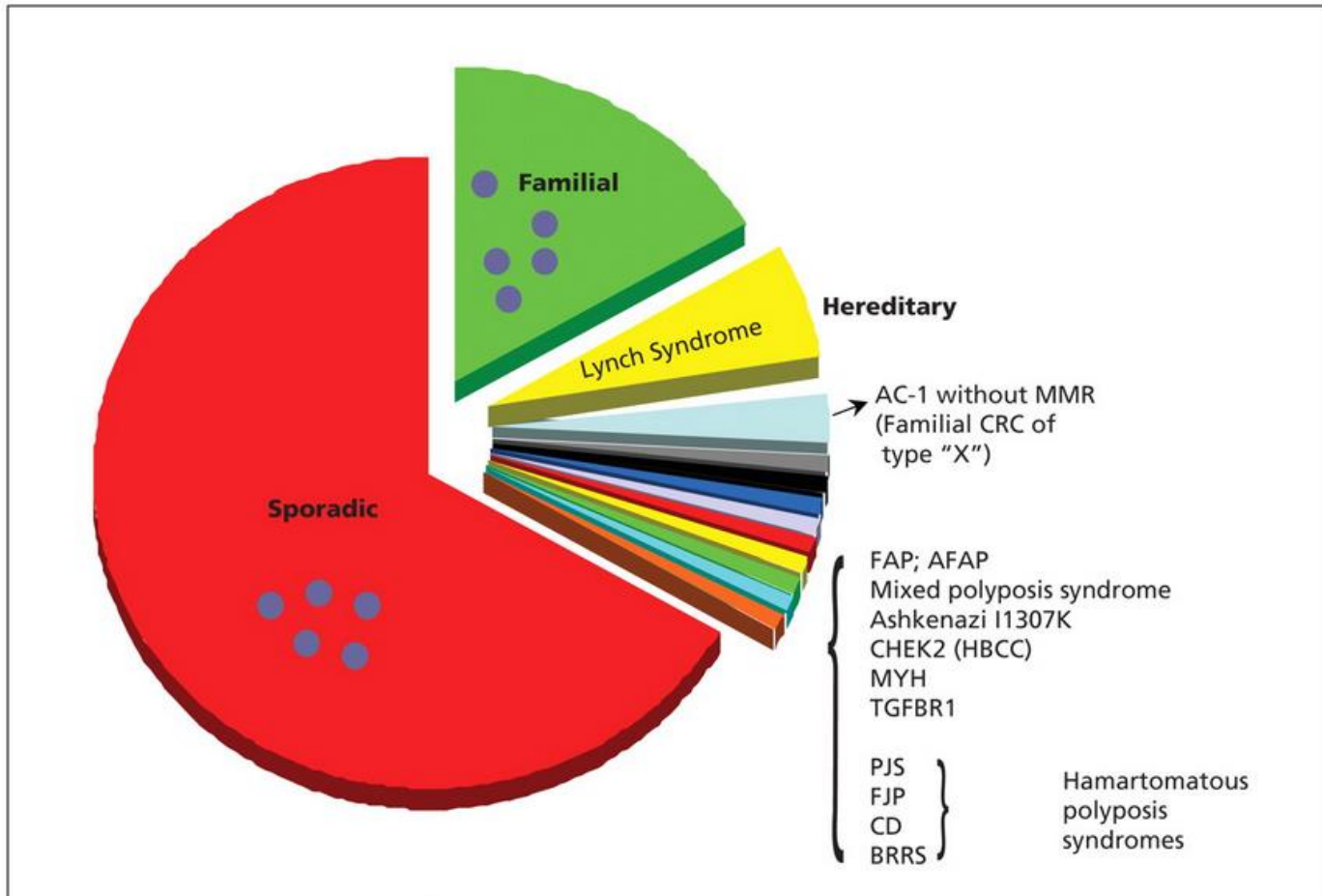
- **neoplasie FREQUENTI**

- ca. familiare mammella - ovaio
- ca colon
- melanoma familiare



*probabilità pre-test*  
**da definire**  
**per ogni caso**

# CANCRO DEL COLON



# HEREDITARY GASTROINTESTINAL (GI) CANCER SYNDROMES

- Lynch syndrome (LS)
- Familial adenomatous polyposis (FAP)*
- Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP)*
- Turcot syndrome (CS)*
- Gardner syndrome (GS)*
- MUTYH-associated polyposis (MAP)
- Peutz–Jeghers syndrome (PJS)
- Juvenile polyposis syndrome (JPS)
- Serrated (hyperplastic) polyposis syndrome



# HEREDITARY GASTROINTESTINAL (GI) CANCER SYNDROMES

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- family history : AD or AR
- age of manifestations
- number of polyps/ localization of polyps ( small bowel or colon)
- hystology : ADENOMATOUS or AMARTOMATOUS
- other cancers
- other clinical manifestations

# ADENOMATOUS SYNDROMES

## LYNCH SYNDROME

**Table 1.**

Amsterdam and Amsterdam II Criteria for the Clinical Diagnosis of HNPCC

Amsterdam Criteria <sup>1</sup>	Amsterdam II Criteria <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Three</b> or more family members, one of whom is a first-degree <sup>3</sup> relative of the other two, with a confirmed diagnosis of colorectal cancer</li><li>• <b>Two</b> successive <u>affected</u> generations</li><li>• <b>One</b> or more colon cancers diagnosed before age 50 years</li><li>• Exclusion of <u>familial adenomatous polyposis</u> (FAP)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Three</b> or more family members (one of whom is a <u>first-degree relative</u> <sup>3</sup> of the other two) with HNPCC-related cancers <sup>4</sup></li><li>• <b>Two</b> successive <u>affected</u> generations</li><li>• <b>One</b> or more of the HNPCC-related cancers diagnosed before age 50 years</li><li>• Exclusion of <u>familial adenomatous polyposis</u> (FAP)</li></ul>

Cancer Risks in Individuals with Lynch Syndrome Age  $\leq 70$  Years Compared to the General Population

Cancer Type	General Population Risk	Lynch Syndrome ( <i>MLH1</i> and <i>MSH2</i> heterozygotes)	
		Risk	Mean Age of Onset
Colon	4.8%	52%-82%	44-61 years
Endometrium	2.7%	25%-60%	48-62 years
Stomach	<1%	6%-13%	56 years
Ovary	1.4%	4%-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	1.4%-4%	Not reported
Urinary tract	<1%	1%-4%	~55 years
Small bowel	<1%	3%-6%	49 years
Brain/central nervous system	<1%	1%-3%	~50 years
Sebaceous neoplasms	<1%	1%-9%	Not reported

## DIAGNOSIS

AMSTERDAM criteria

Evaluation of MSI status of tumor tissue and immunohistochemical testing for the MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 proteins

if *BRAF* pathogenic variants (in particular the V600E) was identified **it rules out the diagnosis of Lynch syndrome**

### Penetrance

Penetrance of colon cancer associated with [mutation](#) of an MMR [gene](#) **is less than 100%**.

Therefore, some individuals with a cancer-predisposing pathogenic variant in one of the MMR genes never develop colon cancer.

# ADENOMATOUS SYNDROMES

## APC GENE ASSOCIATED POLYPOSIS SYNDROMES

- Familial adenomatous polyposis
- Gardner syndrome
- Turcot syndrome
- Attenuated FAP

**FAP** is a colon cancer predisposition syndrome in which hundreds to thousands of precancerous colonic polyps develop (range 7-36 years).

By age 35 years, 95% of individuals with FAP have polyps; without colectomy, colon cancer is inevitable.

The mean age of colon cancer diagnosis in untreated individuals is 39 years (range 34-43 years).

Extracolonic manifestations are variably present and include: polyps of the gastric fundus and duodenum, osteomas, dental anomalies, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE), soft tissue tumors, desmoid tumors, and associated cancers.

# APC GENE ASSOCIATED POLYPOSIS SYNDROMES

**Attenuated FAP** is characterized by a significant risk for colon cancer but

- fewer colonic polyps (average of 30)
- more proximally located polyps
- diagnosis of colon cancer at a later age

**Gardner syndrome** is characterized by colonic polyposis typical of FAP together with osteomas and soft tissue tumors

**Turcot syndrome** is the association of colonic polyposis and central nervous system (CNS) tumors.

# ADENOMATOUS SYNDROMES

## MUTYH GENE ASSOCIATED POLYPOSIS SYNDROME

MUTYH-associated polyposis (MAP), AUTOSOMAL RECESSIVE

Typically associated with ten to a few hundred colonic adenomatous polyps that are evident at a mean age of about 50 years, colonic cancer develops in some individuals with biallelic MUTYH pathogenic variants in the absence of polyposis

Duodenal adenomas are found in 17%-25% of individuals with MAP

Serrated adenomas, hyperplastic/sessile serrated polyps, and mixed (hyperplastic and adenomatous) polyps can also occur

modestly increased risk for rather late-onset malignancies of the ovary, bladder, and skin, and some evidence for an increased risk for breast and endometrial cancer.

# **HAMARTOMATOUS SYNDROMES**

**PEUTZ JEGHERS SYNDROME**

**JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME**

**PTEN ASSOCIATED : Cowden,  
Bannayan Ryley Ruvalcaba, Proteus**



# HAMARTOMATOUS SYNDROMES

## PEUTZ JEGHERS SYNDROME autosomal dominant

**Peutz-Jeghers syndrome (PJS) should be suspected** in individuals with the following:

- Two or more PJS-type intestinal polyps
- Mucocutaneous macules
- Gynecomastia in males as a result of estrogen-producing Sertoli cell testicular tumors
- History of intussusception, especially in a child or young adult

The sine qua non of PJS diagnosis is the **HAMARTOMATOUS** gastrointestinal polyp, which is histopathologically characterized by distinctive interdigitating smooth muscle bundles in a characteristic arborizing (branching tree) appearance throughout the lamina propria

MOST COMMONLY IN THE SMALL INTESTINE

Note: Individuals with PJS also develop many other polyps; polyps showing adenomatous changes frequently arise in the colon and may cause confusion with [familial adenomatous polyposis](#).

# HAMARTOMATOUS SYNDROMES

## JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME autosomal dominant

**Clinical characteristics.** Juvenile polyposis syndrome (JPS) is characterized by predisposition to hamartomatous polyps in the gastrointestinal (GI) tract, specifically in the stomach, small intestine, colon, and rectum. The term "juvenile" refers to the type of polyp rather than to the age of onset of polyps. Most individuals with JPS have some polyps by age 20 years; some may have only four or five polyps over their lifetime, whereas others in the same family may have more than a hundred. If the polyps are left untreated, they may cause bleeding and anemia. Most juvenile polyps are benign; however, malignant transformation can occur. Risk for GI cancers in families with JPS ranges from 9% to 50%. Most of this increased risk is attributed to colon cancer, but cancers of the stomach, upper GI tract, and pancreas have also been reported. A combined syndrome of JPS and hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (termed JPS/HHT) is present in most individuals with an *SMAD4* pathogenic variant.

**Diagnosis/testing.** JPS is clinically diagnosed if any one of the three following findings is present:

- More than five juvenile polyps of the colorectum
- Multiple juvenile polyps throughout the GI tract
- Any number of juvenile polyps and a [family history](#) of juvenile polyps

# HAMARTOMATOUS SYNDROMES

## PTEN autosomal dominant

**Clinical characteristics.** The *PTEN* hamartoma tumor syndrome (PHTS) includes Cowden syndrome (CS), Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), *PTEN*-related Proteus syndrome (PS), and Proteus-like syndrome.

- CS is a multiple hamartoma syndrome with a high risk for benign and malignant tumors of the thyroid, breast, and endometrium. Affected individuals usually have macrocephaly, trichilemmomas, and papillomatous papules, and present by the late 20s. The lifetime risk of developing breast cancer is 85%, with an average age of diagnosis between 38 and 46 years. The lifetime risk for thyroid cancer (usually follicular, rarely papillary, but never medullary thyroid cancer) is approximately 35%. The risk for endometrial cancer may approach 28%.
- BRRS is a congenital disorder characterized by macrocephaly, intestinal hamartomatous polyposis, lipomas, and pigmented macules of the glans penis.
- PS is a complex, highly variable disorder involving congenital malformations and hamartomatous overgrowth of multiple tissues, as well as connective tissue nevi, epidermal nevi, and hyperostoses.
- Proteus-like syndrome is undefined but refers to individuals with significant clinical features of PS who do not meet the diagnostic criteria for PS.

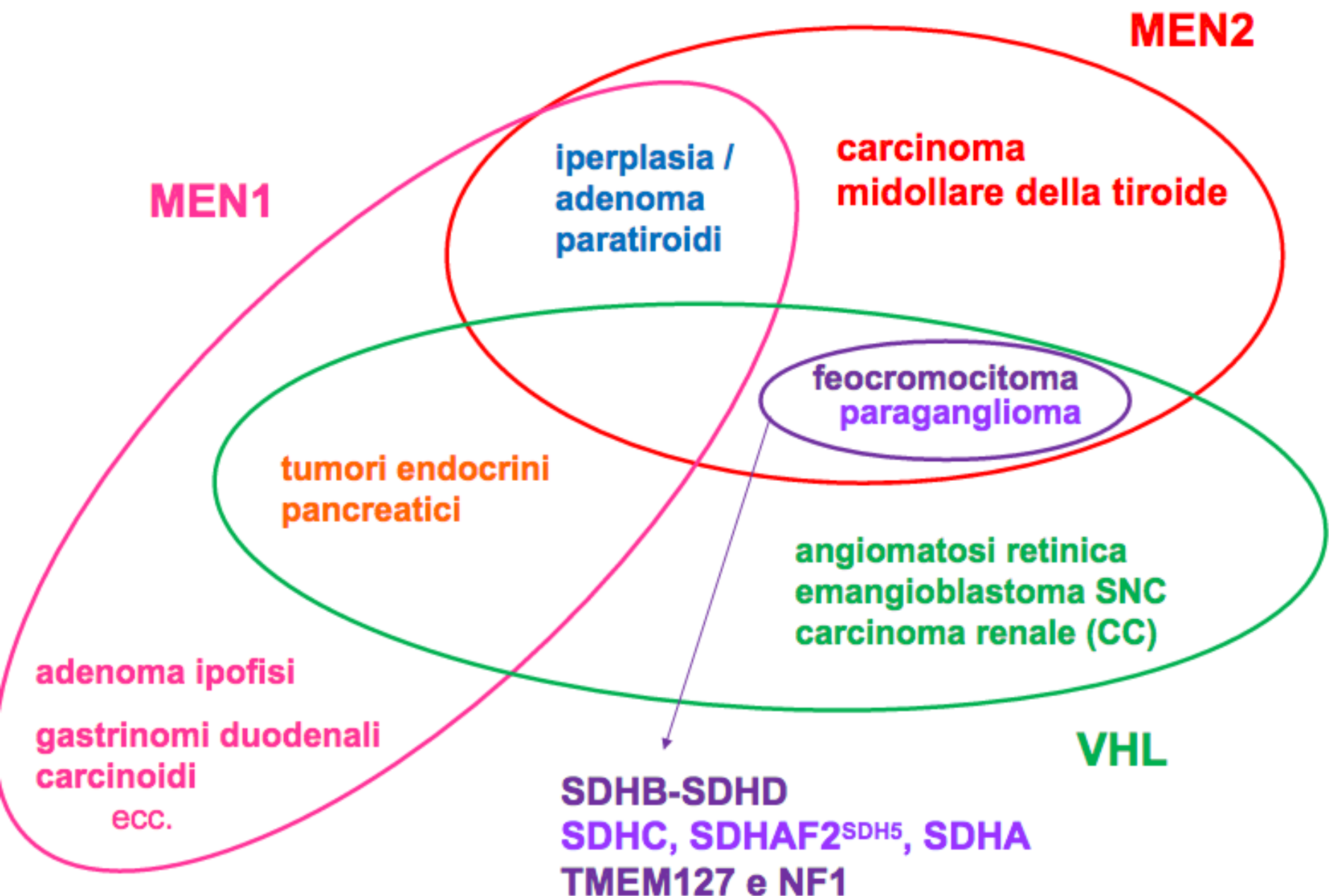
## **caratteristiche generali delle neoplasie endocrine multiple**

---

# caratteristiche generali delle neoplasie endocrine multiple

---

- autosomiche dominanti
- combinazione di “lesioni” specifiche
  - **istologia / clinica caratteristica**
    - PT: iperplasia in MEN2A / adenomi in MEN1 / adenoma cistico HPT-JT
    - PiA: frequente PRL in MEN1 – frequente GH in AIP
    - PNET: spesso secernenti in MEN1 / non secernenti VHL
    - MTC con CCH in MEN2
  - **età caratteristiche di insorgenza**
    - più manifestazioni presenti contemporaneamente
    - sviluppo di manifestazioni in successione
  - **manifestazioni cutanee, cistiche ecc.**
  - **malformazioni, dismorfismi (MEN2B)**
- penetranza alta ma espressività variabile
- correlazione genotipo-fenotipo
  - **MEN2, VHL, SDH (no MEN1)**



**MEN1**

**MEN2**

iperplasia /  
adenoma  
paratiroidi

carcinoma  
midollare della tiroide

feocromocitoma  
paraganglioma

tumori endocrini  
pancreatici

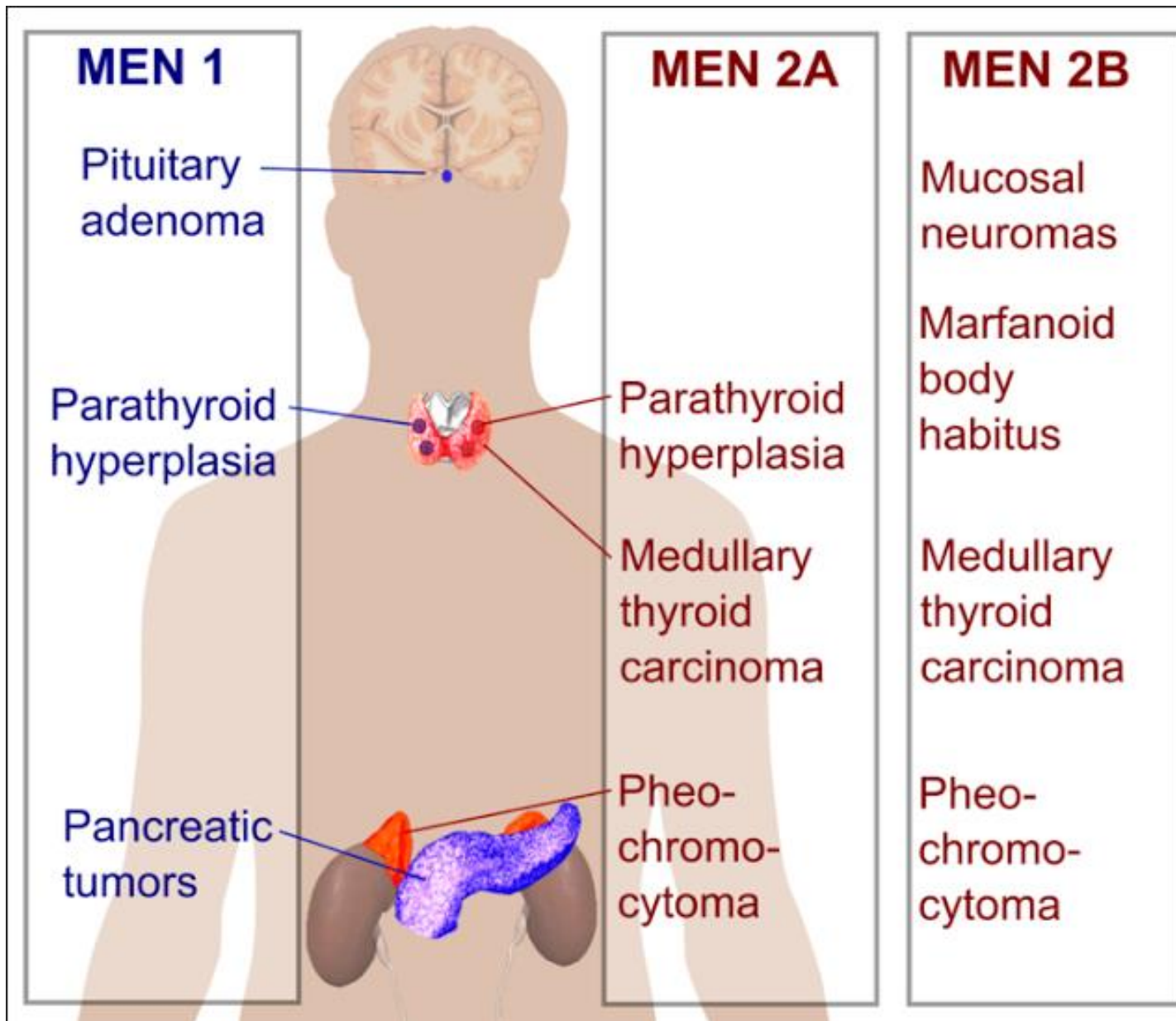
angiomatosi retinica  
emangioblastoma SNC  
carcinoma renale (CC)

adenoma ipofisi  
gastrinomi duodenali  
carcinoidi  
ecc.

**VHL**

**SDHB-SDHD**  
**SDHC, SDHAF2<sup>SDH5</sup>, SDHA**  
**TMEM127 e NF1**





# test genetico nelle malattie genetiche con neoplasie endocrine

---

- **indicazione al test**

- casi sporadici di MTC, PHEO, PGL
- sospetto clinico: almeno due segni di malattia o familiarità
- vantaggio del test genetico rispetto alla diagnosi clinica
  - paziente giovane alla prima manifestazione
  - le altre manifestazioni attese sono più tardive
  - lo *screening* clinico è costoso / impegnativo
  - il test genetico è informativo

- **utilità del test**

- confermare la diagnosi **(può venire negativo !)**
- correlazioni genotipo-fenotipo
- stimare il rischio per ulteriori manifestazioni di malattia
- curare in modo opportuno le manifestazioni di malattia
- screening dei familiari a rischio (età precoce)
- diagnosi prenatale



# MEN2 (AD) 1:30.000

---

## MEN2A:

95%

carcinoma midollare della tiroide

50-60%

feocromocitoma

15-30%

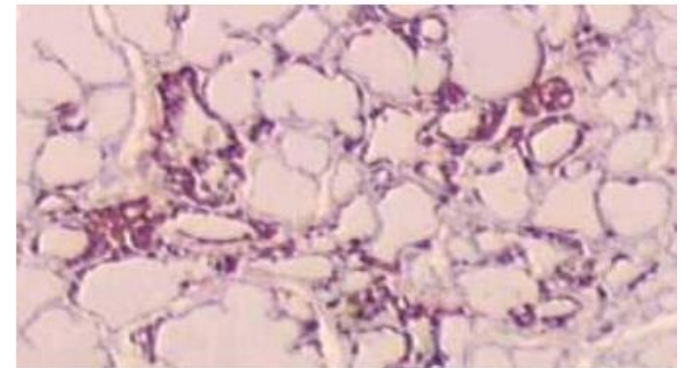
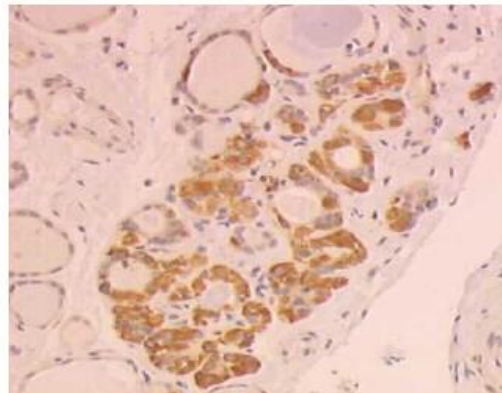
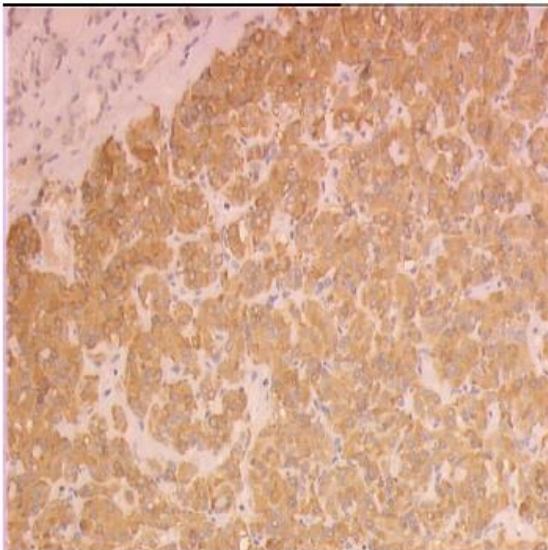
iperparatiroidismo (iperplasia >> adenoma)

raramente:

lichen amiloidosico interscapolare

malattia di Hirschsprung

nervi corneali prominenti



# MEN 2 (AD)

---

**MEN2A - 1: MTC + PHEO + HPT** (Steiner AL, 1968)

**MEN2A - 2: MTC + PHEO** (Sipple J, 1961)

**MEN2A - 3: MTC + HPT**

**FMTC :** almeno 4 casi di MTC in famiglia (più generazioni)  
diversi affetti viventi con sorveglianza clinica  
negativa per pheo e HPT (Farndon JR, 1986)

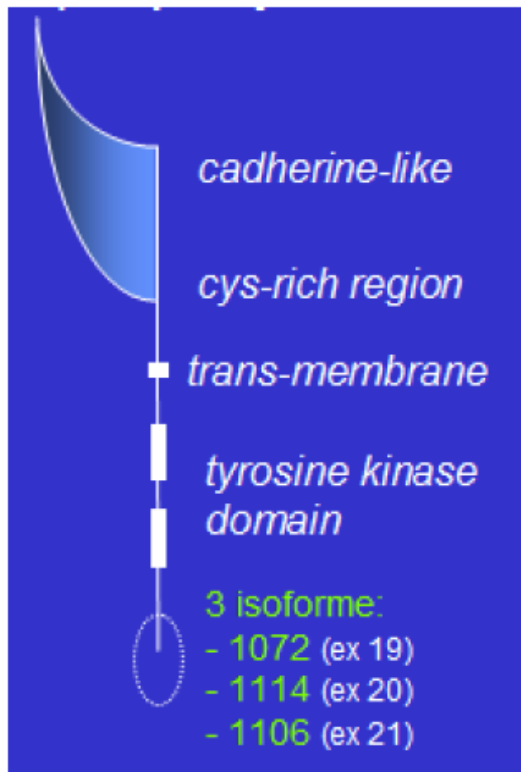
**MEN 2B :** insorgenza precoce di MTC, PHEO (30%), no HPT

- dismorfismi facciali, neuromi delle mucose (labbra)
- habitus marfanoide, cifoscoliosi, *pectus excavatum*, *pes cavus*
- ganglioneuromatosi intestinale (stipsi 60-70%, diarrea 48%)
- debolezza dei muscoli prossimali, ipotonia
- *de novo* nel 50% dei casi

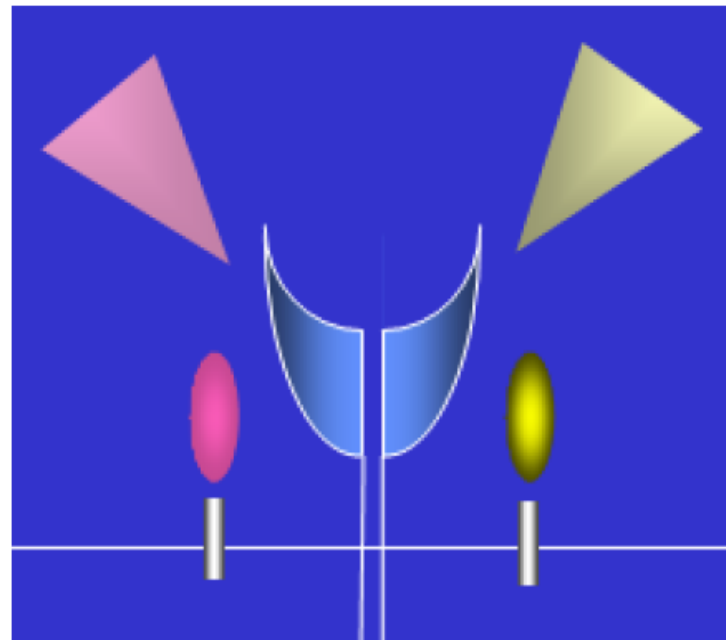
(Wagenmann A, 1923 - Williams ED, 1968)

# proto-oncogene RET (10q11.2)

## Recettore tirosina-chinasico



**Ligandi:** fattori neurotrofici della famiglia del transforming growth factor  $\beta$ :  
GDNF, Neurturina, Persefina, Artemina



**Co-recettori:**  
proteine legate al glicosil-fosfatidil-inositolo  
GFR $\alpha$ 1, GFR $\alpha$ 2, GFR $\alpha$ 3, GFR $\alpha$ 4

# Test genetico gene RET

---

## metodo

- sequenza esoni 5, 8, 10, 11, 13-16
- sequenza dell'intera regione codificante solo nei casi MEN2 negativi
- sequenza dell'intera regione codificante solo nei casi MEN2B  
con mutazione in p.Val804Met

## sensibilità

- del 95% circa per i casi MEN2A, MEN2B
- dell'88% circa per i casi FMTC
- dell'1-7% circa per i casi di MTC apparentemente sporadico

## indicazione

- tutti i casi di MTC, sospetto di MEN2A, MEN2B, FMTC
- iperplasia primaria delle cellule C
- ganglioneuromatosi intestinale
- HSCR (analisi esone 10)
- per rischio di trasmissione mut MEN2B: test nel primo anno di vita
- per rischio di trasmissione mut MEN2A/FMTC: prima del 3°-5° anno di vita

# Gestione clinica in presenza di mutazioni attivanti del gene RET

---

## tiroidectomia preventiva

- mut classe D (MEN2B): il prima possibile, entro il 1° anno di vita
- mut classe C-B (MEN2A in Cys634): entro il 5° anno di vita
- mut classe B-A (MEN2A esone 10, FMTC): dopo il 5° anno di vita se CT basale e dopo stimolo sono normali così come US tiroide

## tecnica chirurgica

- asportazione completa del tessuto tiroideo, senza linfadenectomia del comparto centrale del collo, se CT basale < 40 pg/ml e assenza di noduli alla US

## sorveglianza clinica

**per il PHEO:** dosaggio annuale delle metanefrine urinarie delle 24h e plasmatiche (dubbia l'utilità dell'*imaging* se metanefrine normali e/o assenza di sintomi)

- dagli 8-10 anni per **mut classe D-C** (MEN2B, Cys634, Cys630)
- dai 20 anni per **mut classe B-A**

**per l'HPT:** dosaggio annuale del PT e del calcio o calcio ionizzato

- dagli 8-10 anni per mut livello 2 / classe C (Cys 634, Cys 630)
- dai 20 anni per mut livello 3 / classe B-A

# **sindrome di von Hippel-Lindau (AD)**

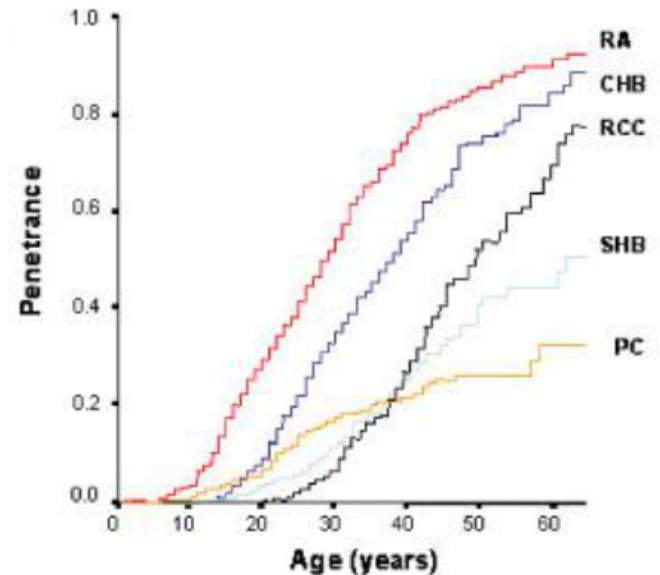
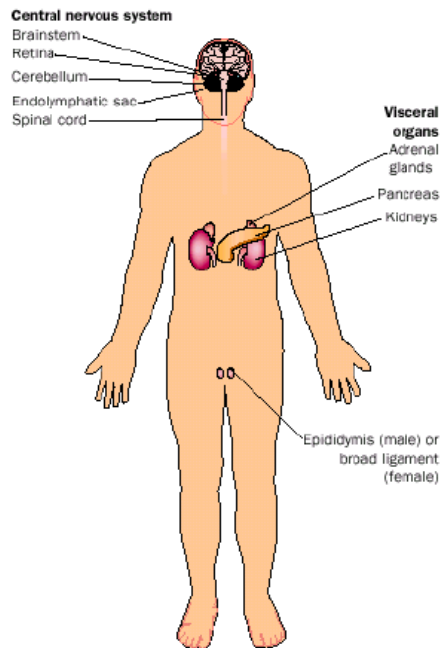
---



# sindrome di von Hippel-Lindau (AD)

- **RA**      angiomi retinici
- **CHB**    emangioblastoma cerebellare
- **SHB**    emangioblastoma midollare
- **RCC**    **carcinoma renale**
- **PC**      **feocromocitoma**
- **PNET**   tumori endocrini pancreatici
- **cisto-adenomi sierosi multipli del pancreas**

	Età più comune
45-73%	(età media 25 aa, 12-25)
44-72%	(età media 29.9 aa, 18-25)
13-44%	(età media 33.3 aa, 24-35)
<b>35-70%</b>	<b>(età media 39.7 aa, 25-50)</b>
<b>7-20%</b>	<b>(età media 24 aa, 12-25)</b>
10-17%	(età media 35 aa, 24-35)
35-75%	



*Ong KR et al. Hum Mut 2007;28:143-1-573 casi*





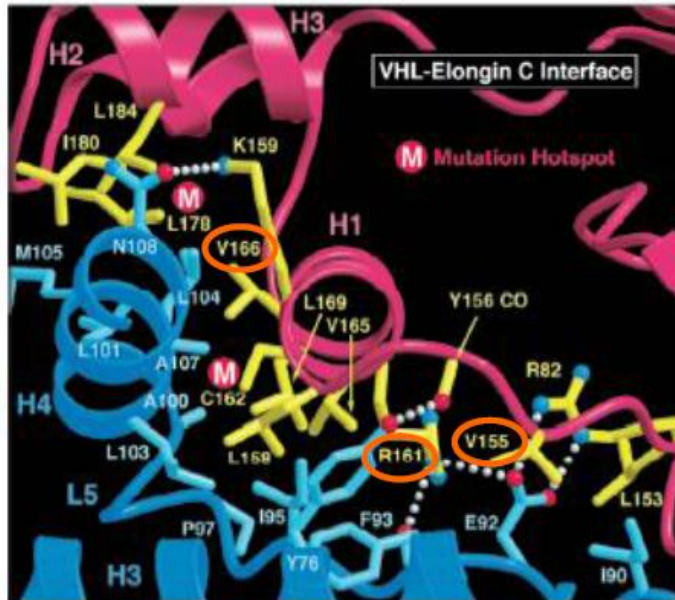
# VHL con alto rischio di PHEO

mutazioni in:

**Val155 - Arg161 - Val166**

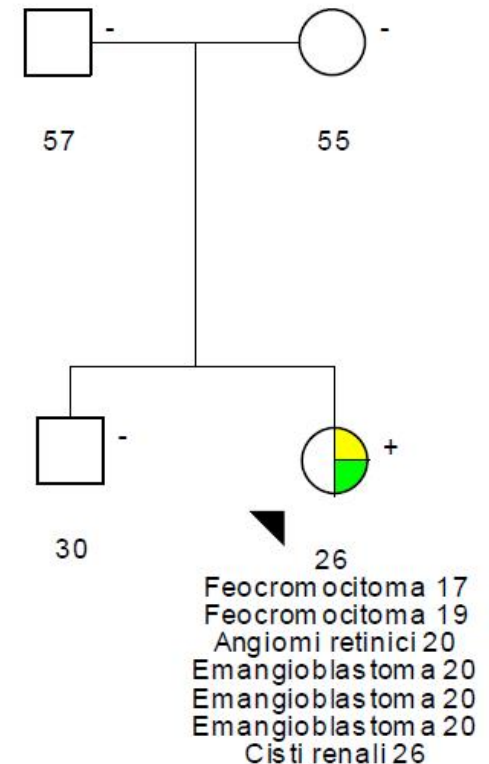
che aboliscono il legame con elonghina C  
**Gln164**

che destabilizza il dominio di legame  
con elonghina C



*Stebbins CE et al. Science 1999*  
*Forman JR et al. Proteins 2009;77:84-96*

**VHL esone 3**  
**p.Arg161Gln *de novo***



# sindrome di von Hippel-Lindau (AD)

---

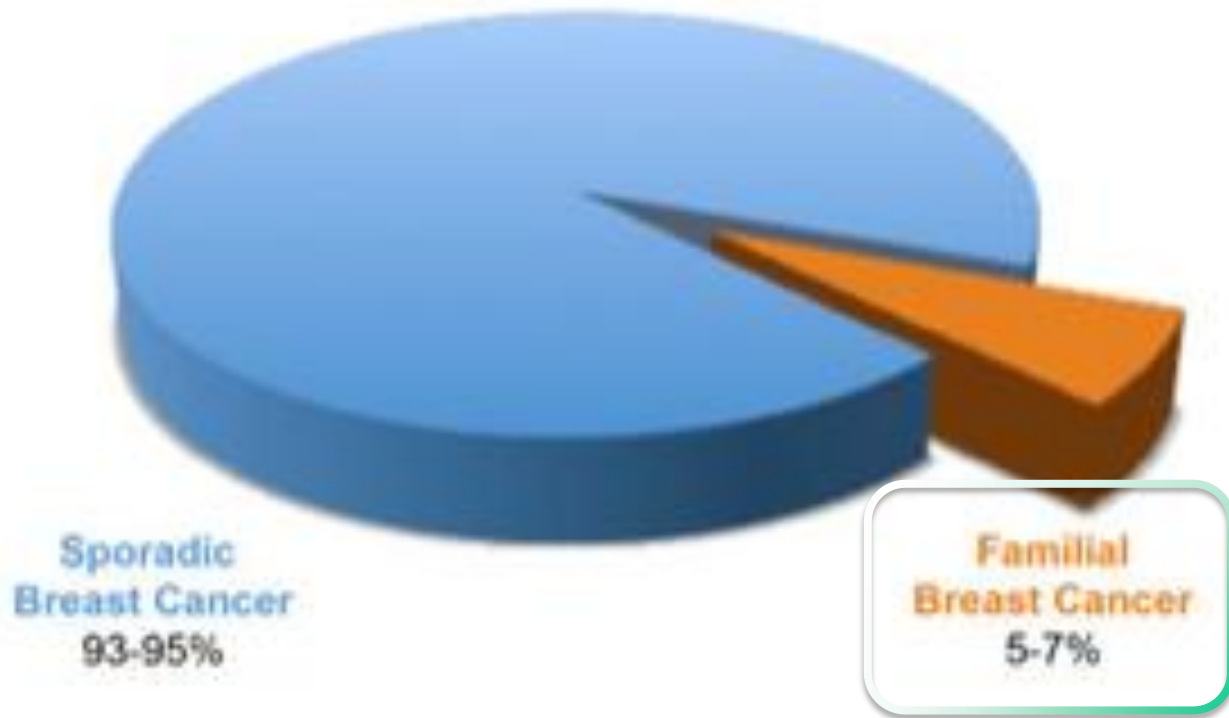
## Criteria di accesso al test genetico

- manifestazioni isolate “giovanili” o multiple
  - angioma retinico < 30 anni o multiplo-bilaterale
  - ca. renale cellule chiare < 30 anni o multiplo-bilaterale
  - emangioblastoma cerebellare-spinale < 50 anni o multiplo-bilaterale
  - **feocromocitoma < 50 anni o bilaterale**
- due manifestazioni di malattia o familiarità positiva
  - tra le precedenti
  - e/o cisti multiple pancreatiche, renali
- diagnosi clinica della sindrome

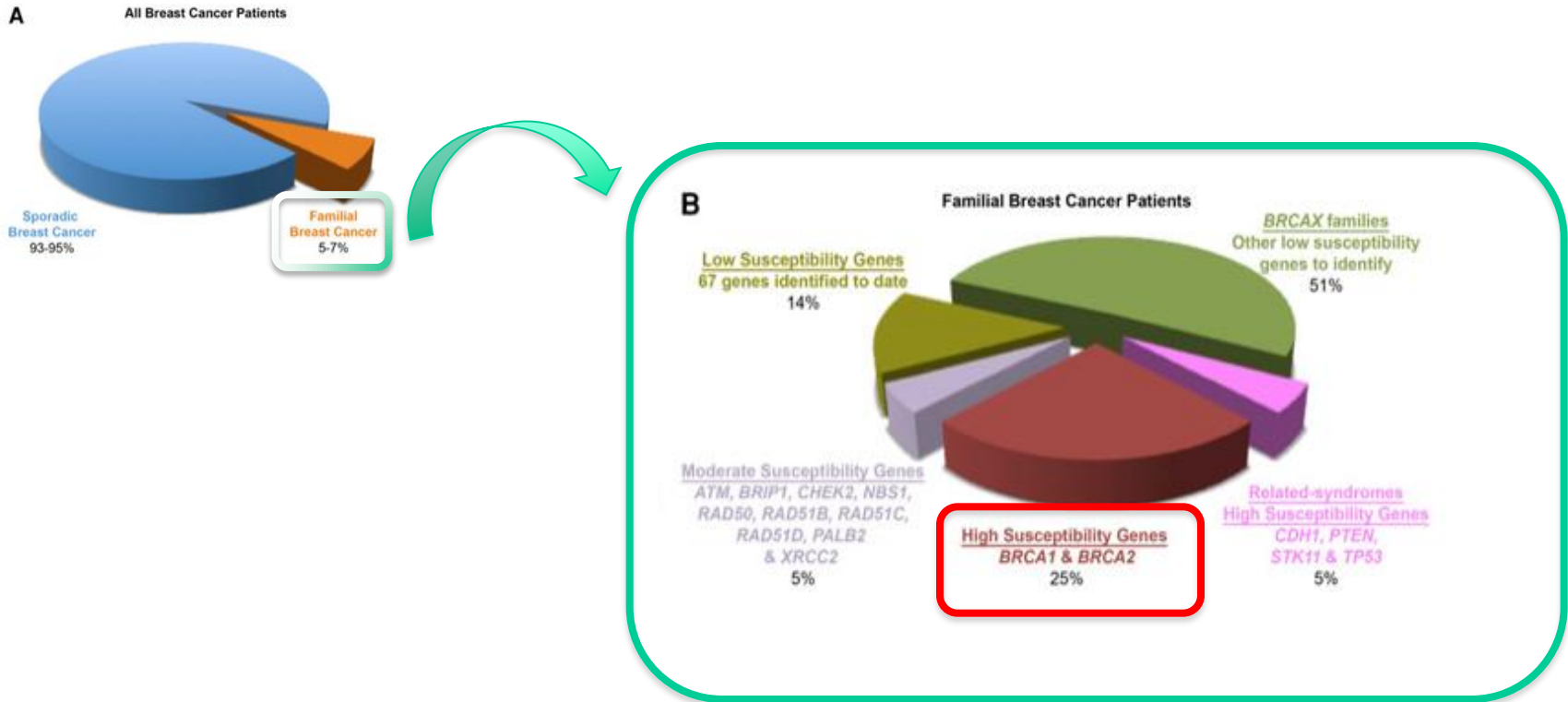
# I TUMORI AL SENO EREDITARI

**A**

**All Breast Cancer Patients**



# GENI NOTI E SINDROMI GENETICHE ASSOCIATE AD INCREMENTO DI RISCHIO DI TUMORE AL SENO



## SINDROMI EREDITARIE CON AUMENTATA PREDISPOSIZIONE PER IL TUMORE AL SENO: CIRCA IL 10% DEI CASI

**Table 1** Breast cancer-associated cancer predisposition syndromes

<i>Syndrome<sup>a</sup></i>	<i>Gene</i>	<i>Name</i>	<i>Location</i>	<i>Syndrome prevalence<sup>b</sup></i>	<i>Estimated breast cancer risk</i>
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1–9/1 000 000	30–50% risk by the age of 70 years <sup>15</sup>
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	<i>CDH1</i>	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	—	52% risk by the age of 75 years for 2398delC <sup>16</sup>
Li–Fraumeni syndrome 1	<i>TP53</i>	Transformation-related protein 53	17p13.1	1–9/100 000	50–60% risk by the age of 45 years <sup>2</sup>
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	Neurofibromin	17q11.2	1–5/10 000	SIR: 3.5 <sup>17</sup>
Nijmegen breakage syndrome	<i>NBN<sup>c</sup></i>	Nibrin	8q21–24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5 <sup>18</sup>
Peutz–Jeghers syndrome	<i>STK11<sup>d</sup></i>	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1–9/100 000	45% risk by the age of 70 years <sup>19</sup>

OR, odds ratio; SIR, standardized incidence ratio.

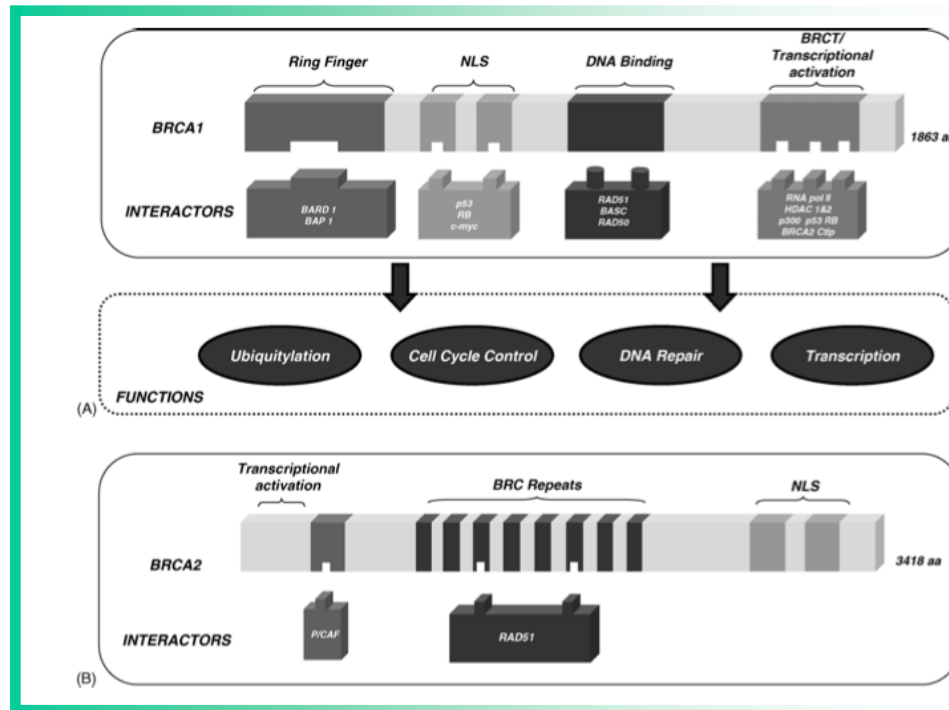
<sup>a</sup>Alphabetical order.

<sup>b</sup>According to Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net), 28 June 2008).

<sup>c</sup>Formerly known as *NBS1*.

<sup>d</sup>Formerly known as *LKB1*.

## BRCA1 E 2 : MUTATI NEL 25% DEI CASI FAMILIARI DI TUMORE AL SENO



VIENE EREDITATA *UNA COPIA* MUTATA DEL GENE (TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE)  
MA

NON SI SVILUPPA IL TUMORE FINO A QUANDO NON SI VERIFICA UNA MUTAZIONE A CARICO  
DELLA COPIA NON MUTATA ("SECOND HIT")

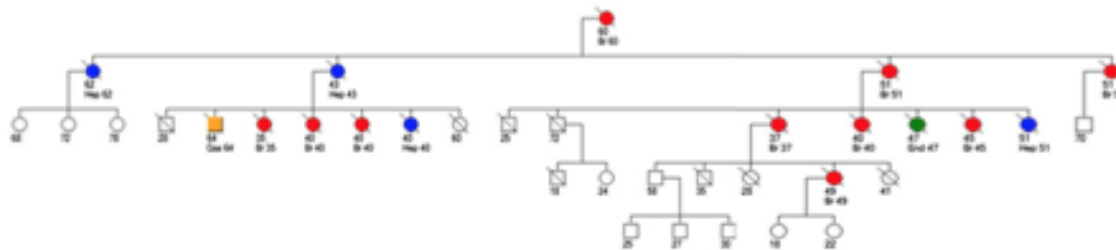
MUTAZIONI GERMINALI DI BRCA1 O BRCA2 COMPORTANO UN RISCHIO CUMULATIVO DI  
**TUMORE AL SENO** A 70 ANNI PARI A 65 % (BRCA1) E 39% (BRCA2) ED UN RISCHIO DI **TUMORE  
ALL'OVAIO** DEL 40% (BRCA1) O 11 % (BRCA2)

## ANAMNESI FAMILIARE: ALMENO TRE GENERAZIONI PER UN CORRETTO CALCOLO DEL RISCHIO

**L'ACCURATEZZA E LA COMPLETEZZA** DELLA ANAMNESI FAMILIARE SONO IMPORTANTI PER IL CALCOLO DEL RISCHIO

LIMITI ALLA INFORMATIVITA': FAMIGLIE DI PICCOLE DIMENSIONI O EVENTI DI MORTI PREMATURE

E' IMPORTANTE INTERROGARE NON SOLO PER TUMORE AL SENO MA ANCHE SU CASI DI TUMORE AD ENDOMETRIO, OVAIO, PANCREAS, STOMACO, PROSTATA, MELANOMA.....



**Fig. 1.** A hereditary breast cancer family described by Paul Broca in 1866.<sup>7</sup> Red circles denote women diagnosed with breast cancer, blue is liver cancer, orange gastric cancer, and green endometrial cancer. Pedigree drawn with CaGene6. (Data from Euhus DM. Cancer Gene 2012. Available at: <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene>. Accessed February 1, 2013.)



# MODELLI DI PREDIZIONE DEL RISCHIO BOADICEA



## Boadicea

Centre for Cancer Genetic Epidemiology

[CCGE Home](#)

[Boadicea Home](#)

March 20, 2013

You are here: [Centre for Cancer Genetic Epidemiology](#) / [Home](#) / [Boadicea model](#)

### Boadicea model

BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, Antoniou *et al.*, 2004, 2008) is a risk model for familial breast and ovarian cancer. The model can be used to compute BRCA1 and BRCA2 mutation carrier probabilities and age specific risks for breast and ovarian cancer. BOADICEA was developed using complex segregation analysis of breast and ovarian cancer based on a combination of families identified through population based studies of breast cancer, and families with multiple affected individuals who had been screened for BRCA1 and BRCA2 mutations. The latest version of the model was based on 2785 families, of which 537 segregate BRCA1 or BRCA2 mutations. BOADICEA models the simultaneous effects of BRCA1 and BRCA2 mutations and assumes that the residual familial clustering of breast cancer is explained by a polygenic component – that is a large number of genes each of small effect – with a variance that decreases linearly with age. Individuals are assumed to follow calendar period and cohort specific incidence rates for breast and ovarian cancer.

The model is implemented in the pedigree analysis software [MENDEL](#) and can be used on families of an arbitrary size and structure. The model can incorporate mutation screening data in any combination of individuals and allows for the effects of reduced sensitivity of the BRCA1 and BRCA2 mutation testing techniques.

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommends using BOADICEA in the assessment of breast cancer patients to determine eligibility for MRI screening (see [NICE CG41 Familial breast cancer – Full guideline](#)).



## 1.0 Input pedigree

### 1.1 Input pedigree summary table

The input pedigree is summarised in the table(s) that follow. The index (the subject of the BOADICEA calculation) has the label "T" in the Tgt column.

Name	Tgt	IndivID	FathID	MothID	Sex	Twin	Status	Age	Yob	1BrCa	2BrCa	OvCa	ProCa	PanCa	Gtest	Mutn	Ashkn
1luigia	T	1	2	3	F		alive	55	1956	51	53						
2PIA		3			F		dead	91	1918								
3PIO		2	4	5	M		dead	76	1915								
4gino		4			M		dead	80	1896								
5gina		5			F		dead	90	1900								
6luigi		6	4	5	M		dead	56	1927				55				
7lia		7			F		alive	90	1921								
8giusy		8	6	7	F		alive	46	1966	37							
9giuly		9	6	7	F		dead	48	1959	41							

## 2.0 BOADICEA risk calculation results

### Index or subject of the BOADICEA calculation

Firstname/identifier of index: ██████████

Unique identifier of index: 1

The BOADICEA model predicts the following BRCA1/BRCA2 mutation carrier probabilities and breast/ovarian cancer risks for this individual:

Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0.3874
BRCA1	0.1995
BRCA2	0.4130

Cancer risks have not been computed

Model parameters	
Family member	luigia (1)
Mutation frequencies	UK BRCA1: 6.394d-4 BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default BRCA1: 0.7 BRCA2: 0.8

duplicaz p. Pro634 Gin fs\*3  
esone 11 BRCA1

# MODELLI DI PREDIZIONE DEL RISCHIO BRCA PRO

BRCA PRO is a statistical model, with associated software, for assessing the probability that an individual carries a germline deleterious mutation of the BRCA1 and BRCA2 genes, based on family history of breast and ovarian cancer, based on his or her family's history of breast and ovarian cancer, including male breast cancer and bilateral synchronous and asynchronous diagnoses. BRCA PRO uses a Mendelian approach that assumes autosomal dominant inheritance. This assumption is supported extensively by previous linkage analyses. Age-dependent penetrances and prevalences are based on a systematic review of the literature. BRCA PRO was originally developed as part of the Duke SPORE in breast cancer from 1995 to 1999, with Don Berry and Giovanni Parmigiani as project leaders. It is currently distributed free of charge for research and counseling use, either as stand-alone software or via the BayesMendel R library, or via the genetic counseling package CaGene, by David Euhus at UTSW. The latter has been licensed to over one thousand sites, including most high risk clinics within large academic medical centers, who are using the model in both counseling and research.

## NEWS: Recent updates to the BRCA PRO software include:

- Pedigrees of any size with relatives of all degrees can be included
- Competing risks for developing non-breast and non-ovarian cancers are included in the carrier probability calculation.
- Updated penetrance estimates for breast and ovarian cancers
- Oophorectomy history can be included in the model
- Molecular marker information can be included in the model



Gene5.1

Proband 50

- |                         |                       |                       |                            |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| <u>Genitourinary</u>    | <u>Hepatobiliary</u>  | <u>Common Cancers</u> | <u>BayesMendel Cancers</u> |
| Cervical                | Bile duct             | DCIS                  | Invasive Breast            |
| Fallopian Tube          | Gallbladder           | Prostate              | Ovarian                    |
| Germ Cell               | Hepatocellular        | Lung                  | Colorectal                 |
| Testicular              | <u>Nervous System</u> | Bladder               | Endometrial                |
| Ureter/Renal pelvis     | Acoustic neuroma      | Skin - Basal          | Pancreas                   |
|                         | Schwannoma            | Skin - Squamous       | Melanoma                   |
|                         | Other CNS             | Lymphoma-NH           |                            |
| <u>Gastrointestinal</u> | <u>Pediatric</u>      | Lymphoma-H            |                            |
| Anal                    | Hepatoblastoma        | Kidney                |                            |
| Duodenum                | Neuroblastoma         | Leukemia              |                            |
| Esophagus               | Retinoblastoma        | Thyroid - Medullary   |                            |
| Gastric                 | Wilm's Tumor          | Thyroid - other       |                            |
| Small Bowel             |                       | Head and Neck         |                            |
| <u>Endocrine</u>        | <u>Other</u>          |                       |                            |
| Adrenal Cortical        | Carcinoid             |                       |                            |
| Pancreatic (islet)      | APUDoma               |                       |                            |
| Parathyroid             | Desmoid               |                       |                            |
| Pheochromocytoma        | Sarcoma               |                       |                            |
| Pituitary               | Sebaceous Gland       |                       |                            |
|                         | Other - specify       |                       |                            |
- Done

Italian Cagene

File

22/11/2010

Modelli di probabilità per le mutazioni nei geni BRCA

Stampa

Esci

BRCA1	Probabilità del Probando
Couch (U. Penn)	0.050
Shattuck-Eidens (Myriad I)	0.230
BRCA PRO	0.031

**BRCA2**

BRCA PRO	0.963
----------	-------

**BRCA1 o 2**

NCI CART	Nessuna
Myriad.com (MyriadII)	0.180
BRCA PRO	0.991

**MODELLO ITALIANO: Si**

**Informazioni sulla famiglia**

Numero dei membri: 12  
 Affetti da tumore alla mammella: 4  
 Affetti da tumore all'ovaio: 0  
 Affetti da tumore alla mammella&Ovaio: 0  
 Affetti da tumore alla mammella bilaterale: 2

**Ontario FHAT: 26**

I valori sono espressi come probabilità  
 "nessuna" significa che non è possibile effettuare alcun calcolo

CancerGene Versione 3.4b  
 Myriad.com table Luglio 2003

Copyright © The University of Texas, 1998-2004. All rights reserved.

Output Manager    Modello di Claus    BRCA PRO    BRCA Prob.    Modello di Gail

Trp2629X esone 17 BRCA2

## CRITERI ADOTTATI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO FAMILIARE

### **Profilo 1 - Familiarità con rischio assimilabile alla popolazione generale:**

- 1 familiare di primo grado diagnosticato dopo i 40 anni
- 2 familiari di primo grado diagnosticati dopo i 60 anni
- senza alcuna delle condizioni che seguono

### **Profilo 2 - Familiarità con rischio moderatamente più elevato rispetto alla popolazione generale:**

- 2 familiari di primo grado con diagnosi tra i 50-59 anni
- 2 familiari di secondo grado del ramo materno con diagnosi di cancro mammario a < 50 anni
- 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro mammario 50-59 anni + 1 familiare di primo o secondo grado con diagnosi di cancro ovarico ad ogni età
- senza alcuna delle condizioni che seguono.

### **Profilo 3 - Familiarità con rischio molto elevato e relativi criteri per considerare l'invio alla consulenza genetica**

Storia personale o familiare di:

- Maschio con carcinoma mammario
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
- Donna con carcinoma mammario con le seguenti caratteristiche:
  - < 36 anni, con o senza storia familiare
  - < 50 anni con carcinoma bilaterale, con o senza storia familiare
  - < 50 anni e 1 o più parenti di primo grado con:
    - carcinoma mammario < 50 anni
    - carcinoma ovarico a qualsiasi età
    - carcinoma mammario bilaterale
    - carcinoma mammario maschile
  - >50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei)
- Donna con carcinoma ovarico e un parente di primo grado con:
  - carcinoma mammario < 50 anni
  - carcinoma ovarico a qualsiasi età
  - carcinoma mammario bilaterale
  - carcinoma mammario maschile
- storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in > 2 parenti di primo grado (di cui uno in primo grado con lei)
- Mutazione nota di BRCA1, BRCA2, P53.

Nota: -Familiare di 1° grado = madre, sorella, figlia, nonna paterna, zia paterna.

Familiare di 2° grado = nipote, nonna materna, zia materna

# **DIAGNOSI MOLECOLARE DI BRCA1 E 2 NEGLI AFFE**

**-RISCHIO =/ > 10% IN BASE AI SOFTWARE DI PREDIZIONE**

**-PROFILO 3 “FAMILIARITA’ CON RISCHIO MOLTO ELEVATO”**

**IN PARTICOLARE:**

**ETA’ < 36 ANNI**

**DUE O PIU’ PARENTI DI I GRADO CON CA MAMMARIO < 50 ANNI**

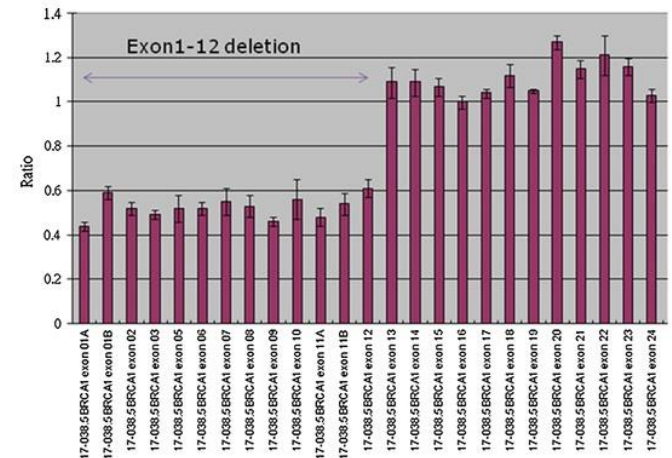
**CA MAMMARIO BILATERALE**

**CA MAMMARIO E OVARICO**

## ANALISI MOLECOLARE BRCA1 E 2

ANALISI MEDIANTE NEXT  
GENERATION SEQUENCING

RICERCA DI GROSSI  
RIARRANGIAMENTI  
(DELEZIONI/DUPLICAZIONI)  
MEDIANTE METODICA MLPA



# **DIAGNOSI MOLECOLARE DI BRCA1 E 2 NEI NON AFFETTI**

**RICERCA DI MUTAZIONE FAMILIARE NOTA DI BRCA1/2**

**-DIAGNOSI PRESINTOMATICA IN SOGGETTI SANI**

**-PERCORSO DI CONSULENZA PRE TEST E POST TEST  
INTEGRATO DALLA CONSULENZA PSICOLOGICA**

# **CALCOLO DEL RISCHIO NEI NON AFFETTI**

## **Protocolli di sorveglianza periodica per profilo di rischio**

Una volta inquadrato il livello di rischio da parte del centro Spoke oppure del centro specialistico Hub, il centro Spoke, a cui le donne andranno inviate, eseguirà la presa in carico delle stesse per cominciare ad eseguire i controlli periodici previsti dal livello di rischio rilevato. Di seguito sono indicati i protocolli di controllo periodico per i livelli individuati.

### **1) Profilo 1 basso rischio**

Assimilabile alla popolazione generale; segue i protocolli dello screening

### **2) Profilo 2 medio rischio**

40-44 a (percorso diagnostico) mammografia annuale + eventuali altri esami a discrezione del centro di senologia sulla base del referto mammografico

45-49 a (percorso screening) mammografia annuale + eventuali altri esami, secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening mammografico

50-74 a (percorso screening) mammografia biennale + eventuali altri esami, secondo quanto previsto nel protocollo diagnostico-terapeutico del programma di screening mammografico

### **3) Profilo 3 alto rischio senza mutazione genetica accertata**

25-34 a visita + ecografia semestrale

35-59 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale\*

60-69 a visita + mammografia annuale\*

70-74 a (percorso screening) mammografia biennale\*

\* RM secondo linee guida Foncam

### **3a) Profilo 3 alto rischio con mutazione genetica (BRCA1/2) accertata**

< 25 a La proposta del test genetico viene fatta solo se ci sia un caso < 29 a. Solo nel caso in cui sia stata accertata positività genetica si prevede visita + ecografia semestrale

# VUS: VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE

## ENIGMA

(Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles)

[Home](#) | [Eligibility](#) | [Working Groups](#) | [Steering Committee](#) | [Members](#) | [Meetings](#) | [Publications](#) | [Useful Links](#) | [Contacts](#)

ENIGMA is a consortium of investigators focused on determining the involvement of all unclassified variants (UV), also called variants of uncertain significance (VUS), in the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes, in predisposition to breast and ovarian cancer.

The purpose of this research-based Consortium is to facilitate classification of variants through collaborative large-scale projects by sharing data and improving classification methods.

Co-ordination of ENIGMA has received funding from: The National Institutes of Health Recovery Act supplement award (CA116167Z) [2010-2012]  
A Breast Cancer Specialized Program of Research Excellence (SPORE) at the Mayo Clinic (P50 CA116201) [2009-Present]

[ENIGMA Variant Submission Guidelines](#)

[ENIGMA Proposal Form](#)



REVIEW

## A Guide for Functional Analysis of *BRCA1* Variants of Uncertain Significance

Gaël A. Millot,<sup>1†</sup> Marcelo A. Carvalho,<sup>2,3†</sup> Sandrine M. Caputo,<sup>4</sup> Maaïke P.G. Vreeswijk,<sup>5</sup> Melissa A. Brown,<sup>6</sup> Michelle Webb,<sup>7</sup> Etienne Rouleau,<sup>4</sup> Susan L. Neuhausen,<sup>8</sup> Thomas v. O. Hansen,<sup>9</sup> Alvaro Galli,<sup>10</sup> Rita D. Brandão,<sup>11</sup> Marinus J. Blok,<sup>11</sup> Aneliya Velkova,<sup>12</sup> Fergus J. Couch,<sup>13</sup> and Alvaro N.A. Monteiro<sup>12,\*</sup> on behalf of the ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) Consortium Functional Assay Working Group

Human Mutation

OFFICIAL JOURNAL  
**HGVS**  
HUMAN GENOME  
VARIATION SOCIETY  
www.hgvs.org