

OncoNext™ Risk – Cerebral

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 **10 % dei tumori colon-rettali** 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 OncoNext™ Risk Cerebral

OncoNext™ Risk Cerebral è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi genetica multipla **per valutare la predisposizione allo sviluppo del tumore cerebrale**. Il test, quindi, permette di identificare i pazienti a rischio di insorgenza della suddetta neoplasia attraverso l'analisi del loro DNA.

Per chi è indicato il test OncoNext™ Risk Cerebral?

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.

Il genetista, con il consenso informato della persona, deciderà se è indicato procedere con il test diagnostico di mutazione del DNA.

Quali sono i benefici del test OncoNext™ Risk Cerebral?

La possibilità di individuare i soggetti a rischio di sviluppare una neoplasia rappresenta oggi il miglior metodo per giungere ad una diagnosi precoce del tumore e quindi per ridurre la mortalità in tale patologia.

I membri di famiglie ad alto rischio ereditario, ed in particolare chi è stato interessato direttamente da una neoplasia, può richiedere una consulenza genetica e discutere con il genetista circa la propria situazione clinico-genetica. Tale valutazione potrà promuovere il test genetico per accertare se il paziente è portatore di una mutazione che predispone allo sviluppo di un tumore specifico.

In caso di positività del test l'accertamento potrà essere esteso ai familiari del paziente, al fine di individuare i soggetti a rischio.

L'informazione ottenuta dal test genetico può apportare notevoli **benefici**, quali:

- 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;
- 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**.

Come viene effettuato il test OncoNext™ Risk Cerebral?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA viene isolato dalle cellule nucleate ed **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)** utilizzando sequenziatori **ILLUMINA**, si sequenziano completamente, ad elevata profondità di lettura, **26 geni** (esoni e regioni introniche adiacenti, ± 5 nucleotidi) (Tabella 1) coinvolti nella maggior parte dei casi di predisposizione ereditaria allo sviluppo del tumore:

AIP, ALK, APC, CDKN1B, CDKN2A, DICER1, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, NF2, PHOX2B, PMS2, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SUFU, TP53, TSC1, TSC2, VHL.

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'**avanzata analisi bioinformatica**, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

Risultati ottenibili con il test OncoNext™ Risk Cerebral

“POSITIVO” – Presenza di una o più mutazioni: indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni responsabile della predisposizione ereditaria allo sviluppo del del tumore al Colon-retto o della Poliposi Adenomatosa Familiare, cioè presentano una copia del gene mutata. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test, fornendo una stima in termini probabilistici riguardo il rischio di sviluppare il tumore specifico, associato a quel tipo di mutazione riscontrata in un particolare gene.

Un risultato positivo non significa che il paziente ai cui è stata riscontrata una mutazione svilupperanno necessariamente il tumore, ma solamente che quel

paziente ha una **predisposizione a sviluppare il tumore**, cioè possiede un **rischio maggiore** rispetto ad una persona che non presenta la specifica mutazione. Infatti, non tutte le persone che sono portatrici di mutazione sviluppano la patologia neoplastica; sebbene queste mutazioni aumentano notevolmente il rischio di insorgenza del tumore, questo non si sviluppa finché la copia normale del gene corrispondente non viene soggetta a mutazione nel corso della vita.

Poiché ciascuna persona eredita due copie dello stesso gene, deve incorrere un evento mutazionale in ciascuna copia per sopprimere la funzione di quel gene; l'acquisizione di una nuova mutazione può quindi provocare direttamente l'insorgenza del tumore. L'identificazione di una mutazione predisponente permette di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati e di valutare l'opportunità di interventi preventivi. Permette inoltre di estendere l'esame ad altri familiari a rischio che desiderino eseguirlo. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere, all'interno di queste famiglie, i soggetti portatori della mutazione dai non portatori, identificando con precisione gli individui che presentano un elevato rischio di tumore e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della popolazione generale. In questo modo, i primi potranno essere avviati in maniera mirata a specifici programmi di sorveglianza, al fine di una diagnosi precoce, o di profilassi, mentre i secondi potranno essere indirizzati ai controlli previsti per la popolazione generale.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **OncoNext™ Risk Cerebral** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- **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 patogenetiche 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 OncoNext™ Risk Cerebral

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 OncoNext™ Risk Cerebral

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

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre ± 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. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Fact Sheets [Accessed October 20, 2016]. Available from: <http://seer.cancer.gov/>.
2. National Cancer Institute. [Accessed October 20, 2016, 2016]. Available from: <http://www.cancer.gov/>.
3. Daly AF et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line *AIP* mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010 Nov;95:E373-83.
4. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):371-82.
5. Naves LA et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007 Oct;157:383-91.
6. Bourdeaut T, et al. *ALK* germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):291-7.
7. Coco S, et al. Identification of *ALK* germline mutation (3605delG) in pediatric anaplastic medulloblastoma. *J Hum Genet.* 2012 Oct;57(10):682-4.
8. Eng C. Cancer: A ringleader identified. *Nature.* 2008 Oct 16;455(7215):883-4.
9. Lipton L and Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer.* 2006. 5(3):221-6.
10. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology.* 1991. 100(6):1658-64.
11. 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):130-5.
12. Agarwal SK, et al. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1826-34.
13. Georgitsi M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasia due to cyclin-dependent kinase inhibitors (*p27(Kip1)* and *p18(INK4C)*) mutations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):425-37.
14. Occhi G, et al. A novel mutation in the upstream open reading frame of the *CDKN1B* gene causes a MEN4 phenotype. *PLoS Genet.* 2013 Mar;9(3):e1003350.
15. Begg CB, et al. Lifetime risk of melanoma in *CDKN2A* mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005. 97(20):1507-15.
16. Bishop DT, et al. Geographical variation in the penetrance of *CDKN2A* mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002. 94(12):894-903.
17. Cust AE, 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):266-72.
18. Vasen HF, 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):809-11.
19. McWilliams RR, et al. Prevalence of *CDKN2A* mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 2011. 19(4):472-8.
20. de Snoo FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in *CDKN2A* founder mutation (*p16-Leiden*)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res.* 2008. 14(21):7151-7.
21. 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):39-47.
22. Binni F, et al. Novel and recurrent *p14* mutations in Italian familial melanoma. *Clin Genet.* 2010. 77(6):581-6.
23. Slade I, et al. *DICER1* syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet.* 2011. 48(4):273-8.
24. Schultz KA, et al. *DICER1*-pleuropulmonary blastoma familial tumor predisposition syndrome: a unique constellation of neoplastic conditions. *Pathol Case Rev.* 2014. 19(2):90-100.
25. de Kock L, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germline *DICER1* mutations. *Acta Neuropathol.* 2014. 128(1):111-22.
26. Hannan FM, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the *MEN1* gene. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2008;4(1):53-8.
27. Machens A, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clinical Endocrinology.* 2007;67:613-22.
28. Thakker RV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2990-3011):2990.
29. Carty SE, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1998;124(6):1106-14.
30. Gibril F, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1066-81.
31. Marx SJ, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med.* 1998;129:484-94.
32. Waldmann J, et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392:437-43.
33. Chandrasekharappa SC, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997;276:404-7.

34. Hegde MR and Roa BB. Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) current protocols in human genetics. 2009. 61(Unit 10.12):10.12.1-10.12.28.
35. Capelle LG, *et al.* Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010. 138(2):487-92.
36. Bonadona V, *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011. 305(22):2304-10.
37. Engel C, *et al.* Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012. 30(35):4409-15.
38. Win AK, *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):958-64.
39. 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):12629-33.
40. Pennington KP and Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecologic oncology*. 2012;124(2):347-53.
41. 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):R58.
42. Bogdanova N *et al.* Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2008 Feb 15;122(4):802-6.
43. Ramus *et al.* Germline mutations in the *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, and *NBN* genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015. 107(11).
44. Cybulski C *et al.* An inherited *NBN* mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:461-468
45. Pritchard CC *et al.* Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53.
46. Ciara E *et al.* Heterozygous germ-line mutations in the *NBN* gene predispose to medulloblastoma in pediatric patients. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar;119(3):325-34.
47. Madanikia S *et al.* Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3056-60
48. Asthagiri AR, *et al.* Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1974-86.
49. Petrelli, AM *et al.* Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. *Oncogene*. 2016, 35(5): 537-548
50. Weese-Mayer DE, *et al.* An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 15;181(6):626-44
51. Heide S, *et al.* Oncologic phenotype of peripheral neuroblastic tumors associated with *PHOX2B* non-polyalanine repeat expansion mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jan;63(1):71-7.
52. Trochet D, *et al.* Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2005 Dec 1;14(23):3697-708.
53. Bainbridge MN, *et al.* Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Dec 7;107(1):384.
54. Jones S, *et al.* Personalized genomic analyses for cancer mutation discovery and interpretation. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 15;7(283):283ra53.
55. Bertherat J, *et al.* Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (*PRKARIA*): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2085-91
56. Groussin L *et al.* Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (*PRKARIA*) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet*. 2002 Dec;71(6):1433-42.
57. Mateus C, *et al.* Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):801-10.
58. Stratakis CA, *et al.* Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4041-6.
59. Evans DG, *et al.* Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:327-332.
60. Soufir N, *et al.* *PTCH* mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: a French study. *Br J Cancer*. 2006;95(4):548-553.
61. Joshi PS, *et al.* Gorlin-Goltz syndrome. *Dent Res J (Istfahan)*. 2012;9(1):100-106.
62. Li TJ, *et al.* *PTCH* germline mutations in Chinese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Oral Dis*. 2008;14(2):174-179.
63. Yamamoto K, *et al.* Further delineation of 9q22 deletion syndrome associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: report of two cases and review of the literature. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2009;49(1):8-14.
64. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000. 37(11):828-30.
65. Starink TM, *et al.* The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986. 29(3):222-33.

66. Heald B, *et al.* Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of *PTEN* mutation carriers. Gastroenterology. 2010. 139(6):1927-33.
67. Tan MH, *et al.* Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. Clin Cancer Res. 2012. 18(2):400-7.
68. Mester JL, *et al.* Papillary renal cell carcinoma is associated with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. Urology. 2012. 79(5):1187 e1-7.
69. Hasselblatt M, *et al.* Nonsense mutation and inactivation of *SMARCA4 (BRG1)* in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained *SMARCB1 (INI1)* expression. The American Journal of Surgical Pathology. 2011;35:933-5
70. Schneppenheim R, *et al.* Germline nonsense mutation and somatic Inactivation of *SMARCA4/BRG1* in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. Am J Hum Genet. 2010;86:279-84.
71. Witkowski L, *et al.* Germline and somatic *SMARCA4* mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. Nat Genet. 2014;46(5):438-45.
72. Witkowski L, *et al.* Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre'—from pathology review to exome sequencing and back again. Journal of Pathology. 2013;231:35-43.
73. Smith, MJ *et al.* *SMARCB1* mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors. Cancer Genet. 2014, 207(9): 373-378.
74. Eaton KW *et al.* Spectrum of *SMARCB1/INI1* mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. Pediatr Blood Cancer 2011 Jan;56(1):7-15.
75. Smith, MJ *et al.* Loss-of-function mutations in *SMARCE1* cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. Nat Genet. 2013, 45(3): 295-298.
76. Smith, MJ *et al.* Germline *SMARCE1* mutations predispose to both spinal and cranial clear cell meningiomas. J Pathol. 2014, 234(4): 436-440.
77. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. Genet Med. 6(6):530-9.
78. Smith MJ, *et al.* Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4155-61.
79. Brugières L, *et al.* Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line *SUFU* mutations. J Med Genet. 2010 Feb;47(2):142-4.
80. Aavikko M, *et al.* Loss of *SUFU* function in familial multiple meningioma. Am J Hum Genet. 2012 Sep 7;91(3):52-6.
81. Hwang SJ, *et al.* Germline *p53* mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. Am J Hum Genet. 2003. 72(4):975-83.
82. Olivier M, *et al.* Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. Cancer Res. 2003. 63(20):6643-50.
83. Birch JM, *et al.* Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res. 1994. 54(5):1298-304.
84. 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):1379-88.
85. Gonzalez KD, *et al.* Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with *p53* germline mutations. J Clin Oncol. 2009. 27(8):1250-6.
86. McCuaig JM, *et al.* Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? Fam Cancer. 2012. 11(4):607-13.
87. 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):731-41.
88. Borkowska J, *et al.* Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. Int J Dermatol. 2011. 50(1):13-20.
89. Hoogeveen-Westerveld M, *et al.* Functional assessment of *TSC1* missense variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. Hum Mutat. 2012. 33(3):476-9.
90. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IM. Tuberous sclerosis complex. An Bras Dermatol. 2012. 87(2):184-96.
91. Sasongko TH, *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):E73-81.
92. Barrisford GW, *et al.* Familial renal cancer: molecular genetics and surgical management. Int J Surg Oncol. 2011. 2011:658767.
93. Lonser RR, *et al.* von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003. 361(9374):2059-67.
94. Rini BI, Campbell SC, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol. 2006. 18(3):289-96.
95. Barrisford GW, *et al.* Familial renal cancer: molecular genetics and surgical management. Int J Surg Oncol. 2011. 2011:658767.
96. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol. 1996 May;14(5):1730-6.
97. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2397-406.
98. Robson ME *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):893-901.
99. Robson ME *et al.* American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3660-7.
100. Fishbein L and Nathanson K. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genet. 2012 Jan-Feb;205(1-2):1-11.

101. Mu W, *et al.* Sanger Confirmation Is Required to Achieve Optimal Sensitivity and Specificity in Next-Generation Sequencing Panel Testing. J.Mol.Diagn.. 2016. 18(6):923-932.

Tabella 1:

OncoNext™ Risk Cerebral

Elenco dei geni analizzati e delle patologie neoplastiche correlate

	DISEASE NAME	PhenoMIM	GENE
1	Pituitary adenoma, ACTH-secreting Pituitary adenoma, growth hormone-secreting Pituitary adenoma, prolactin-secreting	219090 102200 600634	AIP
2	Neuroblastoma, susceptibility to, 3	613014	ALK
3	Adenomatous polyposis coli (Colorectal, duodenal, liver, thyroid, pancreatic, CNS)	175100	APC
4	Multiple endocrine neoplasia, type IV Pancreatic endocrine neoplasia; Papillary thyroid cancer, Neuroendocrine cervical carcinoma, Acromegaly, Pituitary adenoma, Parathyroid adenoma, Carcinoid tumors	610755	CDKN1B
5	Melanoma and neural system tumor syndrome Pancreatic cancer/melanoma syndrome Melanoma, cutaneous malignant, 2 Melanoma, pancreatic	155755 606719 155601	CDKN2A
6	Pleuropulmonary blastoma Rhabdomyosarcoma, embryonal, 2	601200 180295	DICER1
7	Multiple endocrine neoplasia 1	131100	MEN1
8	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 2 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, Cerebral, pancreatic, sebaceous	609310	MLH1
9	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 1 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, Cerebral, pancreatic, sebaceous	120435	MSH2
10	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 5 Endometrial cancer, familial Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, Cerebral, pancreatic, sebaceous	614350 608089	MSH6
11	Leukemia, acute lymphoblastic breast cancer prostate cancer Breast, ovarian	613065	NBN
12	Neurofibromatosis, type 1 Paraganglioma / Pheochromocytoma, neurofibromas, Gastrointestinal stromal tumor, breast, CNS, optic glioma	162200	NF1
13	Neurofibromatosis, type 2	101000	NF2
14	Neuroblastoma, susceptibility to, 2	613013	PHOX2B

15	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 4 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, Cerebral, pancreatic, sebaceous	614337	PMS2
16	Thyroid carcinoma, papillary, somatic	188550	PRKAR1A
17	Basal cell carcinoma, somatic	605462	PTCH1
18	Endometrial carcinoma, somatic Malignant melanoma, somatic Squamous cell carcinoma, head and neck, somatic Thyroid carcinoma, follicular, somatic Glioma susceptibility 2 Meningioma Prostate cancer, somatic Breast, uterine, kidney, thyroid, colorectal	608089 155600 275355 188470 613028 607174 176807	PTEN
19	Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2 Rhabdoid tumors, malignant, Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type	613325	SMARCA4
20	Rhabdoid predisposition syndrome 1 Schwannomatosis-1, susceptibility to	609322 162091	SMARCB1
21	Meningioma, familial, susceptibility to Meningioma	607174	SMARCE1
22	Meningioma, familial, susceptibility to Medulloblastoma, desmoplastic	607174 155255	SUFU
23	Adrenal cortical carcinoma Breast cancer Colorectal cancer Hepatocellular carcinoma Li-Fraumeni syndrome Nasopharyngeal carcinoma Osteosarcoma Pancreatic cancer Basal cell carcinoma 7 Glioma susceptibility 1 Breast, sarcoma, Cerebral, adrenocortical, leukemia, gastrointestinal, genitourinary	202300 114480 114500 114550 151623 607107 259500 260350 614740 137800	TP53
24	Tuberous sclerosis-1	191100	TSC1
25	Tuberous sclerosis-2	613254	TSC2
26	von Hippel-Lindau syndrome Erythrocytosis, familial, 2 Pheochromocytoma Renal cell carcinoma, somatic	193300 263400 171300 144700	VHL