

Informativa all'esame OncoNext® Risk

Il tumore è una patologia genetica delle cellule somatiche e, nella maggior parte dei casi, i tumori compaiono in maniera sporadica. Alcune persone, tuttavia, possono presentare delle alterazioni in geni associati ad un aumento di predisposizione a determinati tipi di tumore. La presenza di mutazioni in questi geni non implica necessariamente che l'individuo si ammalerà di tumore ma ne aumenta la probabilità. In una piccola percentuale di casi è possibile la presenza di familiarità di queste mutazioni ovvero la presenza di mutazioni nei geni di predisposizione in diversi membri della stessa famiglia.

Il test OncoNext®Risk è un test che, tramite l'analisi del DNA germinale, presente quindi in tutte le cellule, permette di eseguire un'analisi genetica con lo scopo di **valutare la predisposizione all'insorgenza di tumore**.

Indicazioni al test OncoNext® Risk

Il test di predisposizione genetica è indirizzato a individui affetti da tumore o che, in seguito ad anamnesi familiare, presentano un elevato rischio di essere portatori di mutazione germinale.

Si può sospettare una forma ereditaria di neoplasia quando il tumore insorge in età giovanile e in famiglia vi sono diversi soggetti affetti dallo stesso tipo di tumore o tumori correlati, soggetti affetti da tumori multipli.

Con il genetista o lo specialista di branca, previa consulenza e raccolta del consenso informato, si deciderà se è indicato procedere con il test OncoNext®Risk.

Scopo del test OncoNext® Risk

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 con lo scopo di valutare l'eventuale indicazione ad effettuare il test.

In caso di identificazione di una mutazione che aumenta la predisposizione al tumore è possibile essere avviati in maniera mirata a specifici programmi di sorveglianza. È consigliato estendere l'analisi ai familiari dell'individuo che presenta questo tipo di mutazioni.

Pannelli disponibili:

- **Tumore alla Mammella:**
 - **OncoNext® Risk BRCA 1-2** analizza i geni BRCA1 e BRCA2;
 - **OncoNext® Risk Breast** analizza i geni ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53.
- **Tumore al Colon:**
 - **OncoNext® Risk Colon** analizza i geni colon: APC, BMPR1A, CDH1, EPCAM, KRAS, GREM1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, PTEN, SMAD4, STK11, TGFBR2 e TP53.
- **Tumore allo Stomaco:**
 - **OncoNext® Risk Gastric** analizza i geni APC, BMPR1A, CDH1, CTNNA1, EPCAM, KIT, MLH1, MSH2, MSH6, PDGFRA, PMS2, SDHA, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11 e TP53.
- **Tumore al pancreas:**
 - **OncoNext® Risk Pancreas** analizza i geni ATM, BRCA1, BRCA2, BMPR1A, CDKN2A, CHECK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, STK11 e TP53.

- **Tumore utero/ovaio:**
 - **OncoNext® Risk Ovary** analizza i geni ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D e STK11.
- **Tumore alla Tiroide:**
 - **OncoNext® Risk Thyroid** analizza il gene RET.
- **Tumore alla Prostata:**
 - **OncoNext® Risk BRCA 1-2** analizza i geni BRCA1 e BRCA2;
 - **OncoNext® Risk Prostate** analizza i geni ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2 e TP53.
- **Melanoma:**
 - **OncoNext® Risk Melanoma** analizza i geni BAP1, BRCA2, CDK4, CDKN2A, MITF, PTEN, RB1 e TP53.
- **All cancer:**
 - **OncoNext® Risk OncoScreening Complete** analizza i geni AIP, APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CEBPA, CHEK2, CTNNA1, DICER1, EGFR, EPCAM, EXT1, EXT2, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1, HOXB13, HRAS, KIT, KRAS, MAX, MEN1, MET, MITF, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, RHBDF2, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, STK11, SUFU, TGFBR2, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL e WT1.

Risultati ottenibili con il test OncoNext® Risk

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **OncoNext® Risk** rientrano nelle seguenti categorie:

- **Mutazioni con significato benigno** che sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico per cui non vengono riportate nel referto;
- **Mutazioni con significato patogenetico noto e mutazioni con significato presumibilmente patogenetico**, mutazioni riportate nel referto perché associate ad aumento del rischio di predisposizione;
- **Mutazioni con significato incerto (VUS)** delle quali non si conosce il significato clinico.

I risultati ottenibili possono essere:

- **Assenza di mutazioni:** l'analisi non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati (patogenetiche, presumibilmente patogenetiche o a significato incerto). Tuttavia, è importante sottolineare che un risultato in cui non si evidenziano mutazioni non significa che il paziente non svilupperà mai un tumore, ma che il rischio di insorgenza è pari a quello riportato nella popolazione generale.
- **Presenza di una o più mutazioni con significato patogenetico noto, mutazioni con significato presumibilmente patogenetico e con significato incerto:** l'analisi ha rilevato una o più mutazioni a livello di geni responsabili della predisposizione ereditaria allo sviluppo di uno specifico tumore, cioè, presentano una copia del gene mutata. La presenza di mutazioni non significa che il paziente svilupperà necessariamente il tumore, ma solamente che è predisposto a sviluppare il tumore, cioè che possiede un rischio maggiore rispetto ad un individuo che non presenta mutazione.

Metodi del test OncoNext® Risk

Il test viene eseguito partendo da un campione di sangue periferico o di tampone buccale. Dalle cellule viene estratto il DNA, amplificato mediante tecnica PCR e sequenziato con tecnologia NGS (*Next Generation*

Sequencing) che consente di rilevare varianti a singolo nucleotide (SNV) e ampie delezioni/duplicazioni dei geni analizzati.

La sensibilità analitica è del 98,6%.

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni investigati. Verranno refertate solo le mutazioni classificate con significato patogenetico noto, mutazioni con significato presumibilmente patogenetico o mutazioni con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nei database di riferimento aggiornati 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.

Limiti del test OncoNext® Risk

Nel referto del test OncoNext® Risk verranno riportate mutazioni patogenetiche, verosimilmente patogenetiche e a significato incerto nei geni elencati nei pannelli.

Il test non è in grado di evidenziare:

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

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

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.

Tempi di attesa per i risultati

I tempi stimati di refertazione sono di circa 30 giorni lavorativi. Tali termini, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti del test o dubbi interpretativi.