



Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a prelievo di sangue periferico e ove ci fosse la possibilità a prelievo di sezione di massa tissutale, per effettuare l'analisi del DNA sia di origine germinale che somatica, volta ad individuare mutazioni nei geni *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, VHL, EPAS1*(EX 9 e 12), *RET, NF1, TMEM127, MAX, FH, EGLN1 (PHD2), KIF1B, SLC25A11, MDH2, MET, ATRX, BRAF, EGLN2 (PHD1), FGFR1*(EX 11 e 13), *H3F3A, HRAS, IDH2, KMT2D, MERTK, CSDE1, UBTF-MAML3, ACO1 (IRP1), DLST, SUCLG2* che sono associati a paragangliomi (**PGL**)/ feocromocitomi (**FEO**).

Affinché sia informata/o in maniera per Lei chiara e sufficiente sulla prestazione a cui potrà essere sottoposta/o, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che le sono state spiegate nel corso del colloquio con il medico specialista. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi consapevole se effettuare o meno questa analisi.

La informiamo, inoltre, che questa Struttura accoglie anche medici in formazione specialistica che partecipano, laddove valutati idonei allo scopo, alle attività delle équipe medico-chirurgiche e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati.

## 1. DIAGNOSI

I **paragangliomi** (PGL)/ **feocromocitomi** (FEO) sono i tumori solidi con il più alto indice di ereditabilità. Sono infatti causati da una mutazione germinale di uno dei geni di suscettibilità in circa il 35% dei casi. In un altro 15-20% dei casi il tumore è causato da mutazioni somatiche a carico dei geni predisponenti. Ne deriva che circa la metà di questi tumori si sviluppa su base genetica. Giova ricordare che le mutazioni somatiche interessano solo il DNA delle cellule del tumore e pertanto non sono ereditabili a differenza di quelle germinali che sono trasmissibili alla progenie.

In ragione dell'alta percentuale di forme familiari (cioè geneticamente determinate), le linee guida dell'Endocrine Society (Muth A et al. J. Internal Med. 2019) raccomandano di proporre l'analisi genetica ad ogni paziente affetto da PGL/ FEO. La raccomandazione diviene più pressante se esistono elementi clinici che aumentano il sospetto di forma familiare come ad esempio la giovane età, PGL/FEO multipli o ricorrenti, presenza di lesioni sindromiche associate, malignità, storia familiare positiva per PGL/FEO.

La localizzazione del tumore (addome o testa/collo), la bilateralità o la molteplicità, l'associazione con lesioni sindromiche, il fenotipo biochimico, la benignità o malignità sono elementi da considerare per assegnare una priorità ai geni da analizzare.

Tale algoritmo ha recentemente perso di validità nei centri che hanno introdotto l'analisi genetica NGS (Next-Generation Sequencing) che permette la valutazione contemporanea di tutti i geni di suscettibilità.

La presenza di queste problematiche connesse con l'avanzamento della tecnologia consentito dalla NGS, ha portato un gruppo di esperti a pubblicare una *Consensus Statement* sui test diagnostici genetici dei PGL/ FEO ereditari basati sulla NGS.

E' stato proposto un pannello "TARGETED" con tutti i geni di suscettibilità finora candidati per i feocromocitomi e paragangliomi.

### **Tutte le persone con un gene alterato sviluppano il tumore?**

Se una persona ha ereditato un gene mutato in eterozigosi non necessariamente svilupperà il tumore nell'arco della propria vita perché non si eredita la malattia ma una maggiore probabilità di svilupparla rispetto alla popolazione generale. Altri fattori quali lo stile di vita (ad esempio obesità, attività fisica) e l'ambiente possono influenzare il rischio di sviluppare un tumore.

## 2. PROCEDURA PROPOSTA

Il test genetico si effettua prelevando un campione di sangue e valutando la presenza di varianti patogenetiche in uno dei geni che sono stati proposti in questo tipo di esame.

## 3. DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

Per effettuare la diagnosi molecolare è sufficiente un prelievo di sangue periferico.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento massivo in parallelo (NGS) dei geni ***SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, VHL, EPAS1***(EX 9 e 12), ***RET, NF1, TMEM127, MAX, FH, EGLN1 (PHD2), KIF1B, SLC25A11, MDH2, MET, ATRX, BRAF, EGLN2 (PHD1), FGFR1***(EX 11 e 13), ***H3F3A, HRAS, IDH2, KMT2D, MERTK, CSDE1, UBTF-MAML3, ACO1 (IRP1), DLST, SUCLG2***.
2. Analisi mediante test MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per la ricerca di riarrangiamenti genomici nei geni ***SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2*** e ***VHL***.
3. Conferma mediante sequenziamento in automatico delle varianti identificate.

Per completamento dell'analisi potrebbe essere necessario eseguire ulteriori indagini su altri familiari. In rarissimi casi è possibile dover ripetere il prelievo di sangue o di tessuto a causa di problemi tecnici, assenza o scarsità di materiale (DNA), necessità di approfondimenti diagnostici.

## 4. POTENZIALI BENEFICI

1. Il test genetico può fornire informazioni aggiuntive e certezze sulla malattia.
2. Può aiutare a diagnosticare una malattia, permettendo una migliore terapia (se disponibile) o misure preventive.
3. Informazioni sulle caratteristiche genetiche del paziente possono essere utili per gli altri membri della famiglia.

## 5. RISULTATI DEL TEST

Il test genetico può avere tre diversi esiti:

1. *Viene identificata la presenza di varianti patogenetiche* nella linea germinale. Questo risultato fornirebbe conferma dell'esistenza di una predisposizione ereditaria al feocromocitoma/ paraganglioma nella famiglia e permetterebbe di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati. Consentirebbe inoltre di estendere l'esame ad altri familiari sani a rischio, che desiderino eseguirlo (in tal caso si parla di test "predittivo"), permettendo di definire meglio anche per loro rischio e controlli clinici indicati.
2. *Non viene identificata alcuna variante patogenetica nella linea germinale*. In questo caso, l'analisi del DNA tumorale, ove possibile, può fare emergere due scenari:
  - 2a. *Non viene identificata una variante patogenetica nella linea somatica*. Questo risultato può essere spiegato da molteplici interpretazioni: la possibilità che vi sia una mutazione in geni che non sono rilevabili con le tecniche usate nel laboratorio (5% circa); la possibilità che la condizione sia causata da mutazioni germinali e/o somatiche a carico di geni ancora non identificati.



- 2b. *Viene identificata una variante patogenetica nella linea somatica.* Questo risultato fornirebbe conferma della non predisposizione ereditaria al feocromocitoma/ paraganglioma, e non è previsto di estendere l'esame ai familiari.
3. *Viene identificata una variante genetica di significato incerto* nella linea germinale e/o somatica. In caso di variante nella linea germinale potrebbe essere necessario effettuare ulteriori accertamenti o esami più estesi anche ad altri membri della famiglia in modo da chiarire se queste varianti possono avere un significato informativo.

## 6. CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DEL TEST

La mancata effettuazione dell'analisi genetica non comporta svantaggi dal punto di vista terapeutico.

## 7. STRUTTURE AZIENDALE DI RIFERIMENTO

**SOD Endocrinologia**

### Attestazione di presa visione e lettura dell'informativa

Nome e Cognome in stampatello del paziente, o del delegato o di altro soggetto legittimato (in stampatello)

.....

Firma.....

#### IN CASO DI PAZIENTE MINORE

Firma del delegato o di altro soggetto legittimato:

Genitore 1.....Firma.....

Genitore 2.....Firma.....

Tutore.....Firma.....

- PRESTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Feocromocitoma Paraganglioma**

Firma .....data.....

- RIFIUTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Feocromocitoma Paraganglioma**

Firma .....data.....

#### IN CASO DI MINORE:



**PRESTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Feocromocitoma Paraganglioma**

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| firma GENITORE 1..... | data..... |
| firma GENITORE 2..... | data..... |
| firma TUTORE.....     | data..... |

**RIFIUTO** il mio consenso **alla diagnostica genetica per Feocromocitoma Paraganglioma**

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| firma GENITORE 1..... | data..... |
| firma GENITORE 2..... | data..... |
| firma TUTORE.....     | data..... |

Firma e Timbro del medico

data

.....

.....