

**TUMORI EREDITARI DEL
COLON RETTO**
-SINDROME DI LYNCH
- POLIPOSÌ DEL COLON (FAP, MAP)

MELANOMA FAMILIARE

**SOD GENETICA MEDICA
AOU CAREGGI - Firenze**

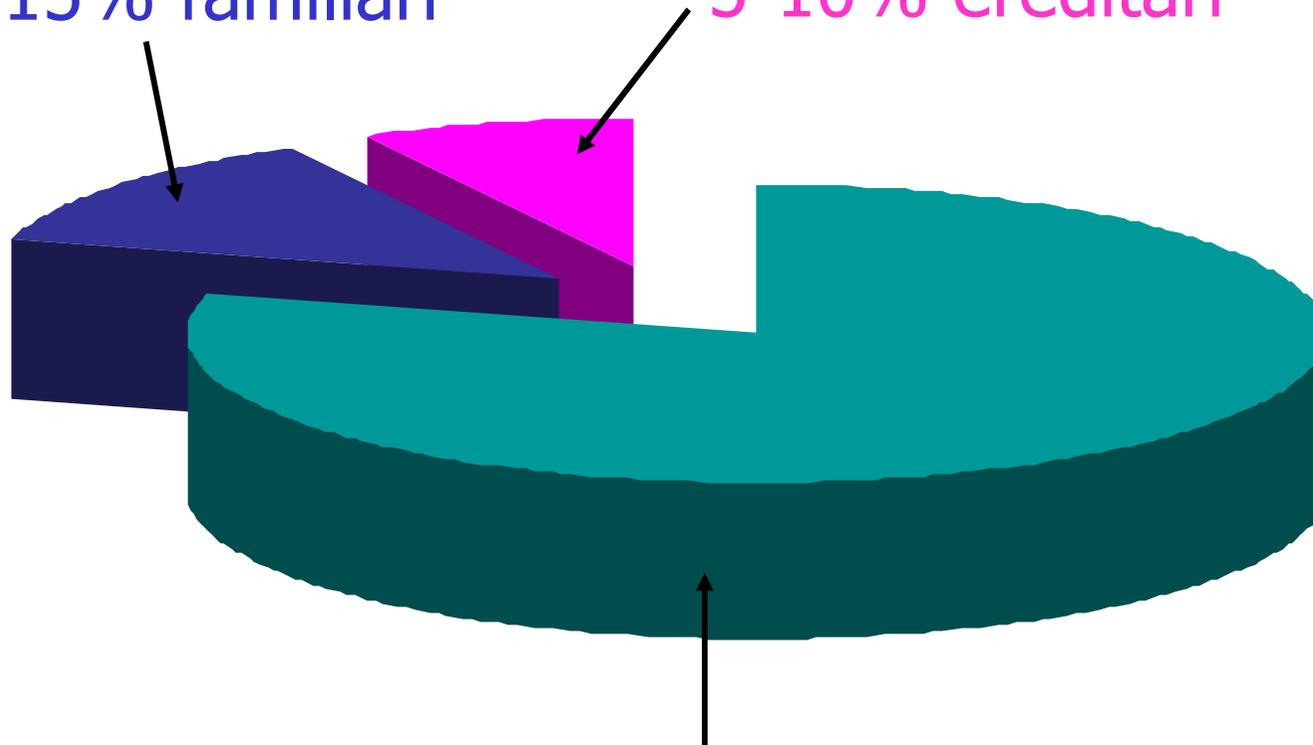
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO
- NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 2
-SCHWANNOMATOSI

**CARCINOMA EREDITARIO
MAMMELLA-OVAIO**

La maggior parte dei tumori non è ereditaria

10-15% familiari

5-10% ereditari



75-85% sporadici

INDIVIDUAZIONE SOGGETTI A RISCHIO



RIDUZIONE MORTALITA'

- ***PREVENZIONE PRIMARIA***
 - Interventi chirurgici profilattici
 - Chemioprevenzione
- ***PREVENZIONE SECONDARIA***
 - Programmi specifici di sorveglianza

Sindrome di Lynch

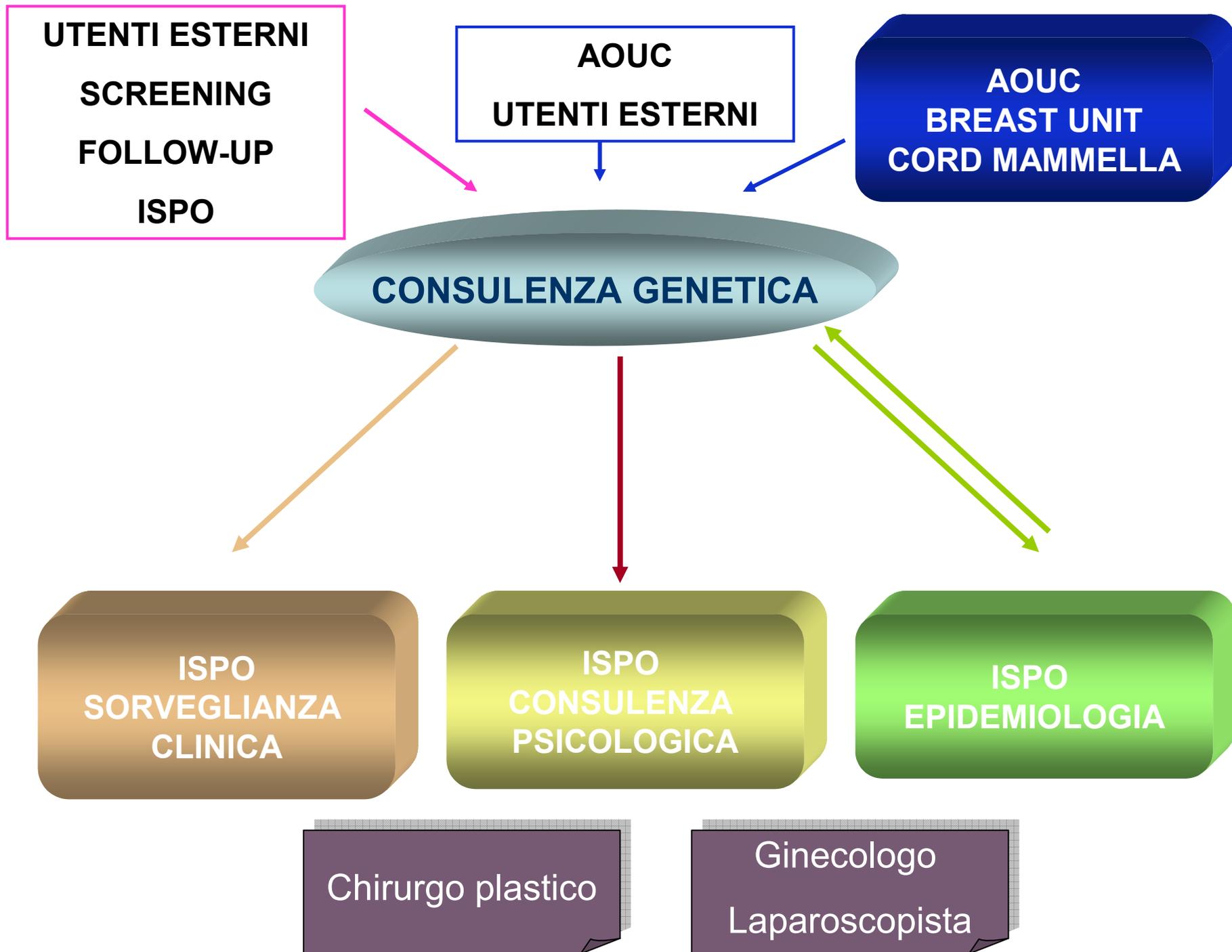
- GENETICA MEDICA
 - Consulenza genetica
 - Test instabilità dei microsatelliti
 - Ricerca mutazioni geni MLH1 e MSH2
- SORVEGLIANZA CLINICA
 - Oncologo o chirurgo di riferimento

Melanoma Familiare

- GENETICA MEDICA
 - Consulenza genetica
 - Ricerca mutazioni gene CDKN2A
- SORVEGLIANZA CLINICA
 - Clinica dermatologica
 - Chirurgia Plastica

Neurofibromatosi tipo 2, Schwannomatosi

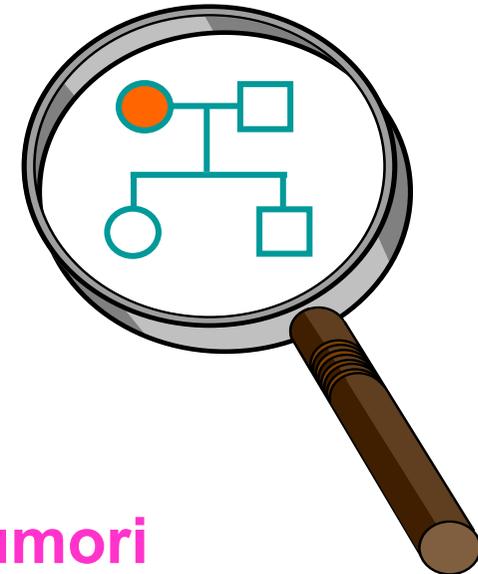
- GENETICA MEDICA
 - Consulenza genetica
 - Ricerca mutazioni geni NF2 e SMARCB1
- CONSULENTI
 - Oculisti
 - Neurochirurghi
 - Neuroradiologi



Chi è a rischio di tumore? La chiave è nella storia familiare...



INDIZI



- **Aggregazione familiare di specifici tumori**
(es. mammella/ovaio; colon/endometrio; ca. midollare della tiroide/feocromocitoma)
- **Insorgenza in età precoce**
- **Neoplasie multiple nello stesso individuo**
- **Segni fenotipici caratteristici (cutanei/viscerali)**



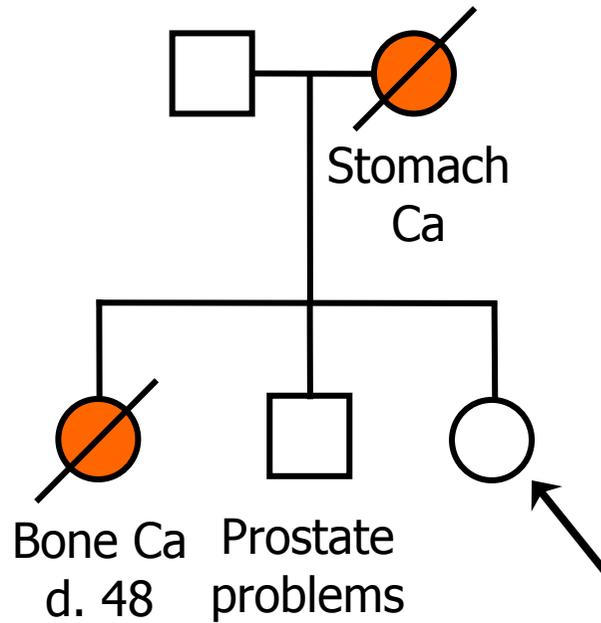
ATTENZIONE



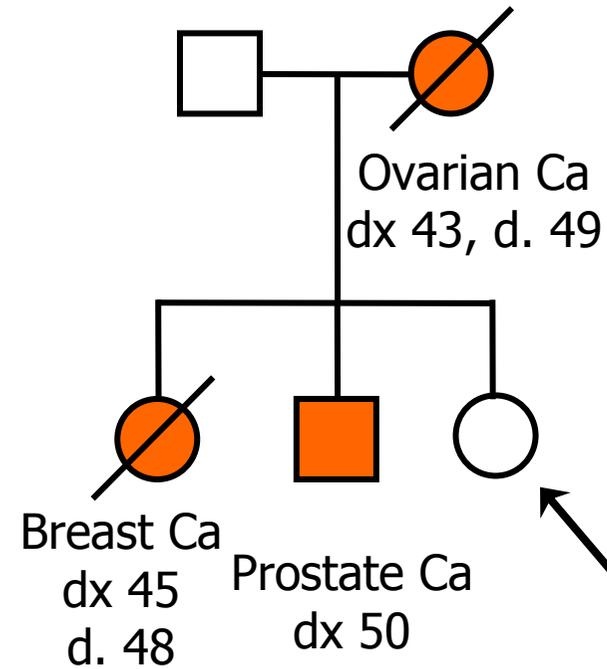
La storia familiare è inaffidabile

- Molti pazienti non conoscono i dettagli
 - Organo di origine del tumore è spesso sconosciuto
 - Età di esordio spesso non nota
- 👉 Le informazioni devono essere verificate per poter stabilire il rischio con accuratezza.

Pedigree iniziale



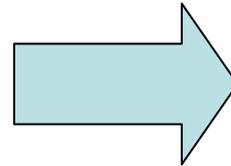
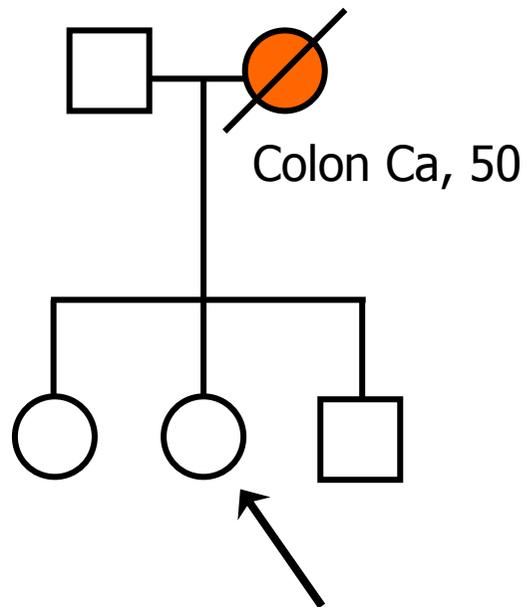
Dopo revisione delle cartelle



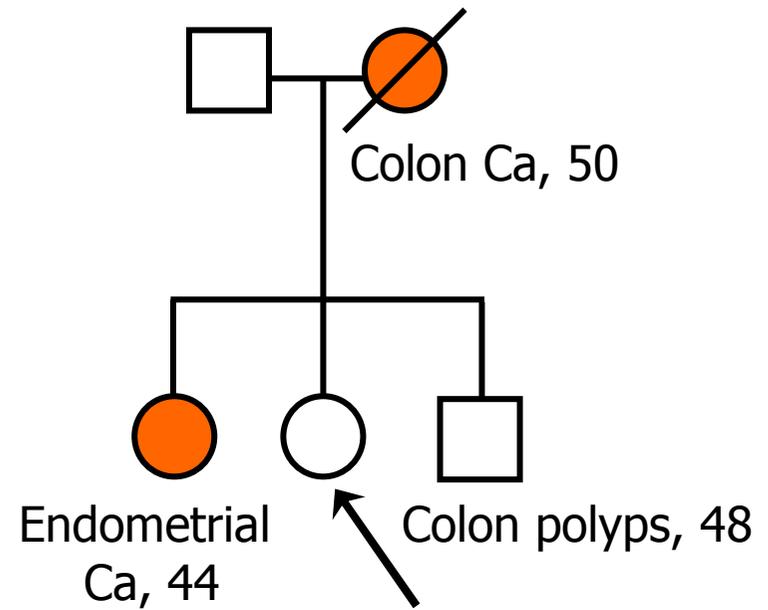
La storia familiare è dinamica

- Con il passare del tempo possono essere state effettuate ulteriori diagnosi tumorali.
- ☛ I cambiamenti possono influenzare la probabilità di una forma ereditaria di tumore.

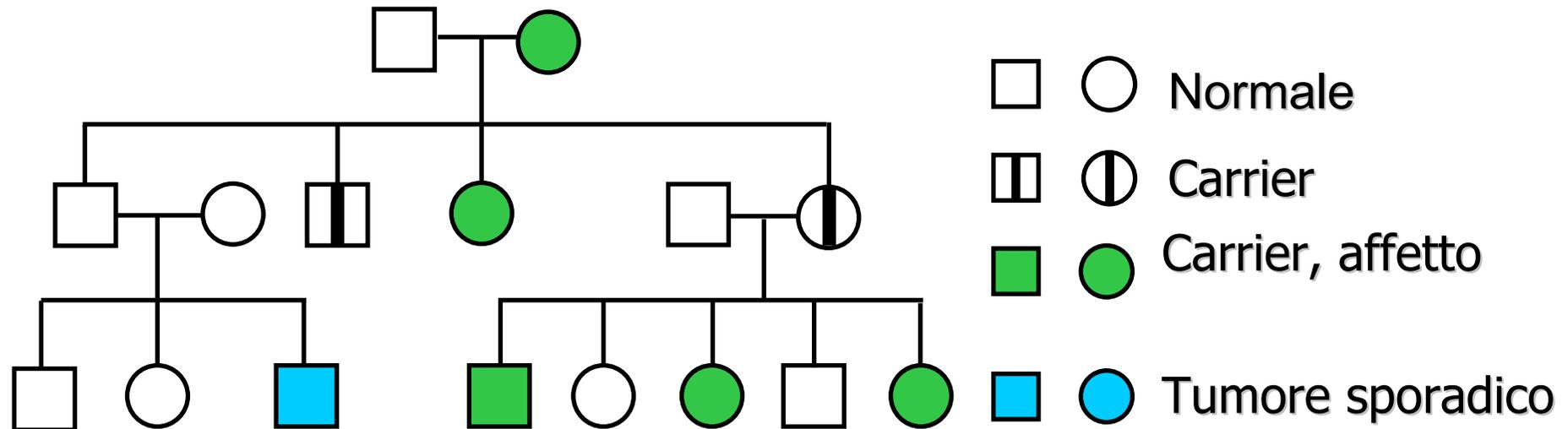
Storia iniziale



2 anni dopo



Autosomico Dominante - Penetranza Incompleta



- La penetranza è spesso incompleta
- Ci può essere un salto di generazione
- Gli individui ereditano un "gene di suscettibilità" al tumore, non il cancro!

CONSULENZA GENETICA

“atto medico che ha come finalità di informare un individuo o una famiglia, che sono o ritengono di essere a rischio di malattia genetica, sugli aspetti medici e genetici, sulla diagnosi, prognosi, terapia della condizione e sul rischio che la malattia si manifesti in altri membri della famiglia”



American Society of Human Genetics, 1975

CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

SI EREDITA LA PREDISPOSIZIONE
ALLO SVILUPPO DI UNA PARTICOLARE
NEOPLASIA

OBIETTIVI DELLA CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA

- ❖ Valutare il rischio individuale di tumore sulla base delle attuali conoscenze, inclusi i test genetici ove disponibili
- ❖ Programmare le eventuali misure di sorveglianza clinico-strumentali
- ❖ Aiutare la persona che la richiede a comprendere le basi scientifiche su cui si basano sia la stima del rischio sia le misure di sorveglianza, e ad integrare nel modo migliore queste informazioni nel proprio vissuto personale/familiare e nel proprio progetto di vita

CONSULENZA GENETICA

Dalla consulenza genetica scaturiscono scelte complesse:

- ✓ scelte riproduttive in situazione di rischio;
- ✓ decisione di conoscere o non conoscere le proprie caratteristiche genetiche e quindi il rischio di malattia.

Tali scelte non possono essere delegate ad alcuna figura professionale e richiedono la piena autonomia decisionale, come condizione essenziale perché l'esito di tali scelte - quale che sia - venga integrato nel mondo psicologico ed etico dell'individuo.



CONSULENZA NON DIRETTIVA

Perché viene richiesta la consulenza genetica oncologica?

- Persone sane richiedono la consulenza perché, sulla base della loro storia familiare, percepiscono il rischio di sviluppare e/o trasmettere la malattia ai discendenti.
- A seconda delle condizioni cliniche i benefici percepiti dall'individuo di effettuare una consulenza ed un eventuale test genetico sono:
 - ✓ *Medici:*
 - Trattamento precoce
 - Misure preventive
 - Se NON a rischio: interruzione delle misure di prevenzione
 - ✓ *Personalì:*
 - certezza di essere/non essere portatori
 - Pianificare le scelte di vita
 - ✓ *Per il beneficio che ne può derivare ad altri membri della famiglia*

Anamnesi familiare e personale

Verifica documentazione clinica

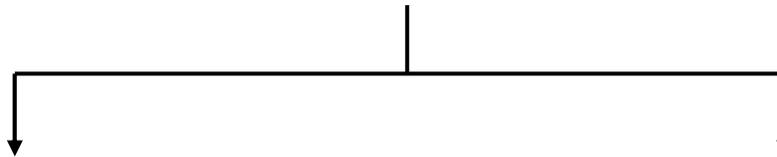
Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali



Diagnosi



**Formulazione rischio a priori
e informazione su storia naturale e aspetti genetici
(Sessione "Educativa")**



Test disponibile

Test non disponibile

PREDISPOSIZIONE GENETICA A TUMORI

72 geni clonati



46 condizioni

TUMORE MAMMARIO

Il tumore mammario è frequente

In Italia, 1 donna su 10 si ammalerà di tumore alla mammella nel corso della vita.

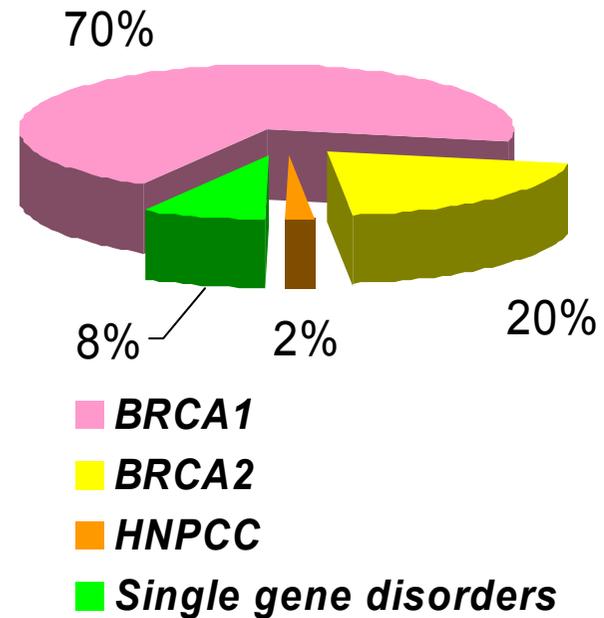
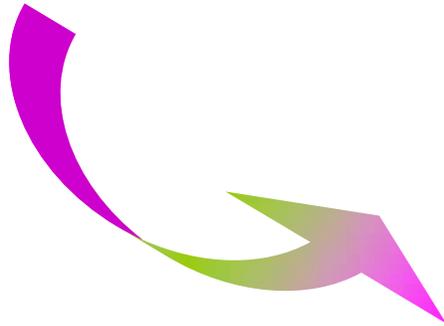
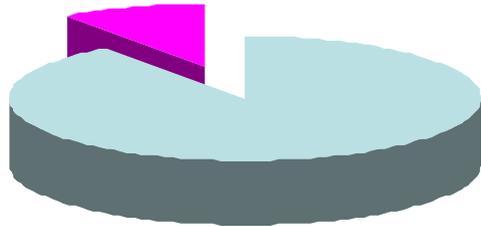


Idee sbagliate

- I TUMORI DAL LATO PATERNO NON CONTANO
 - Metà delle donne ereditano il rischio dal loro padre
- IL CANCRO OVARICO NON RAPPRESENTA UN FATTORE DI RISCHIO PER QUELLO MAMMARIO
 - Il cancro ovarico è un importante indicatore di rischio ereditario, anche se non sempre è presente
- IL FATTORE PIÙ IMPORTANTE È IL NUMERO DI DONNE AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO
 - L'età di esordio è più importante

Cause di suscettibilità ereditaria ai tumori della mammella e dell'ovaio

■ Sporadico ■ Ereditario

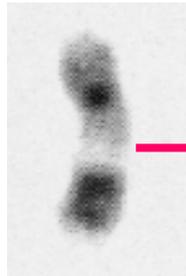


Cause di suscettibilità ereditaria ai tumori della mammella e dell'ovaio

<i>SINDROME</i>	<i>GENE</i>	<i>TRASMISSIONE</i>
Hereditary BRC/OvC	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>(PALB2)</i> <i>(BRIP1)</i>	<i>AD</i>
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	<i>AD</i>
Cowden	<i>PTEN</i>	<i>AD</i>
Peutz-Jegher	<i>STK11</i>	<i>AD</i>
HNPCC	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	<i>AD</i>

TUMORE EREDITARIO DELLA MAMMELLA - OVAIO

17q21



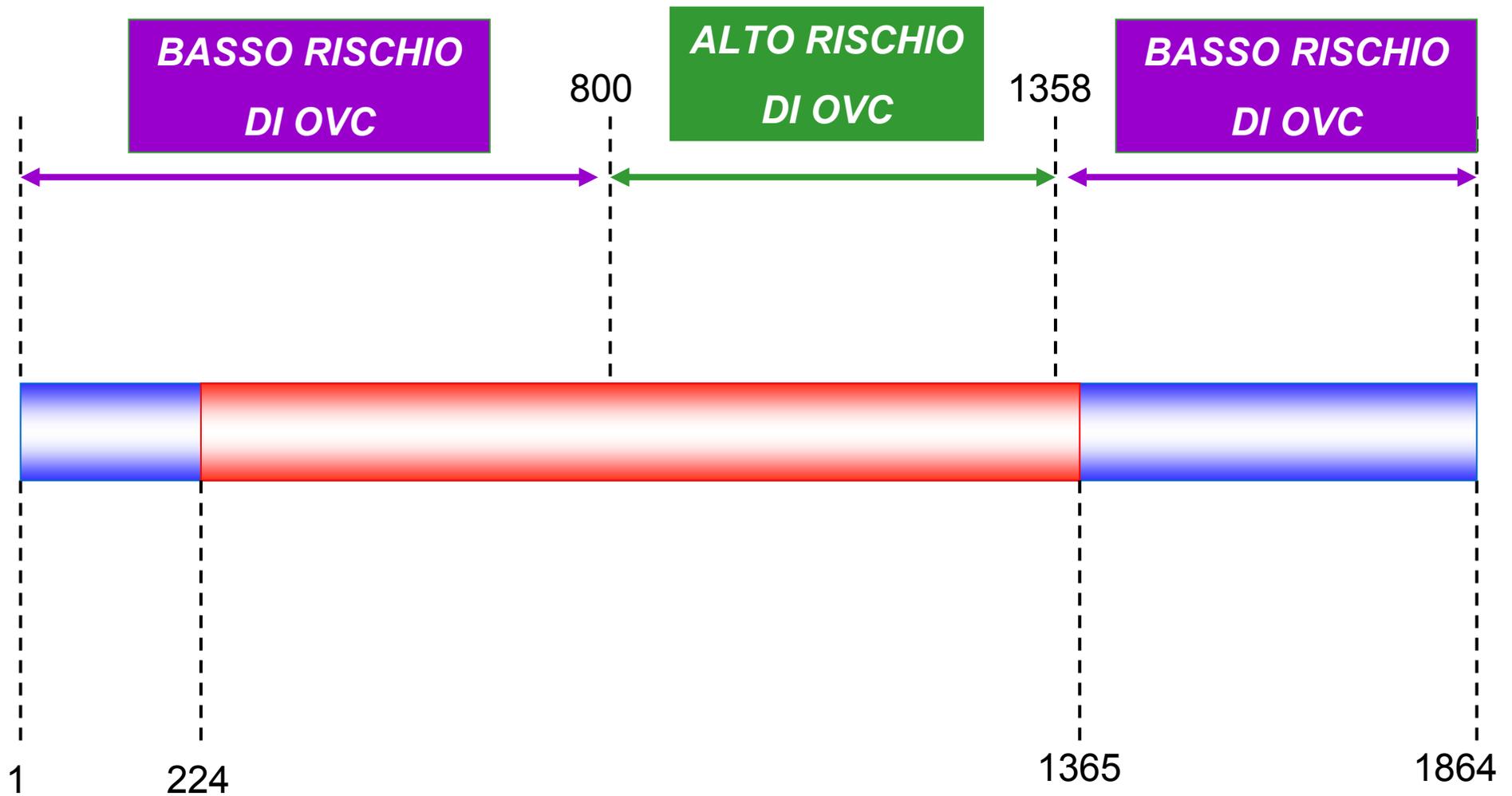
BRCA1

13q12

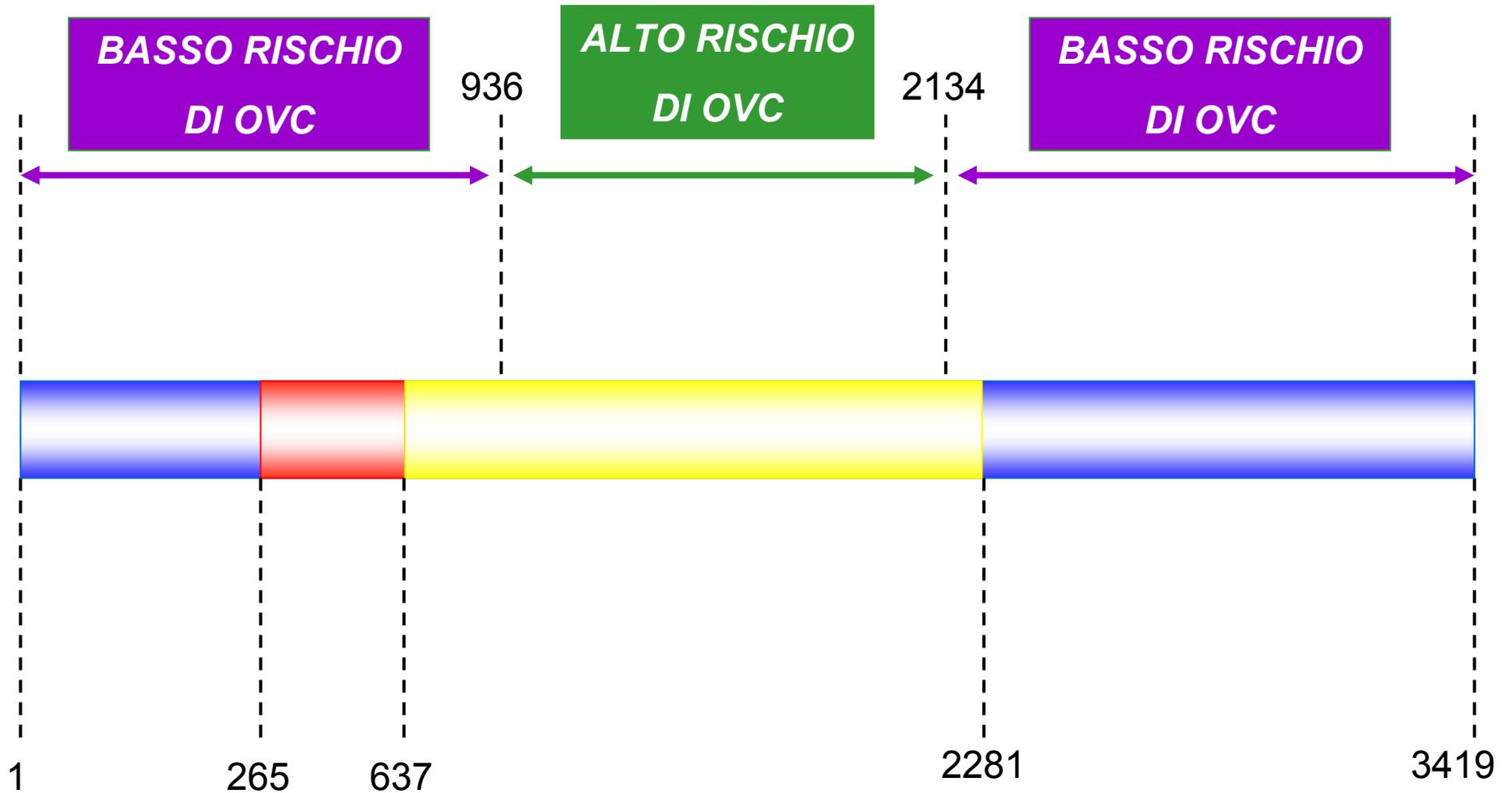


BRCA2

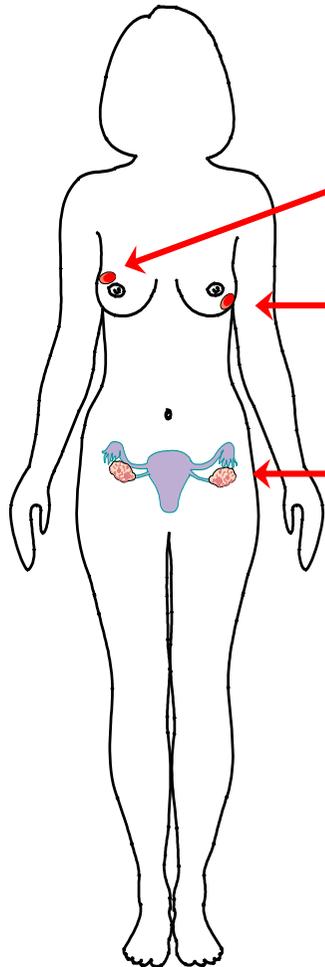
BRCA1



BRCA2



BRCA1-Associated Cancers: Risk by age 70



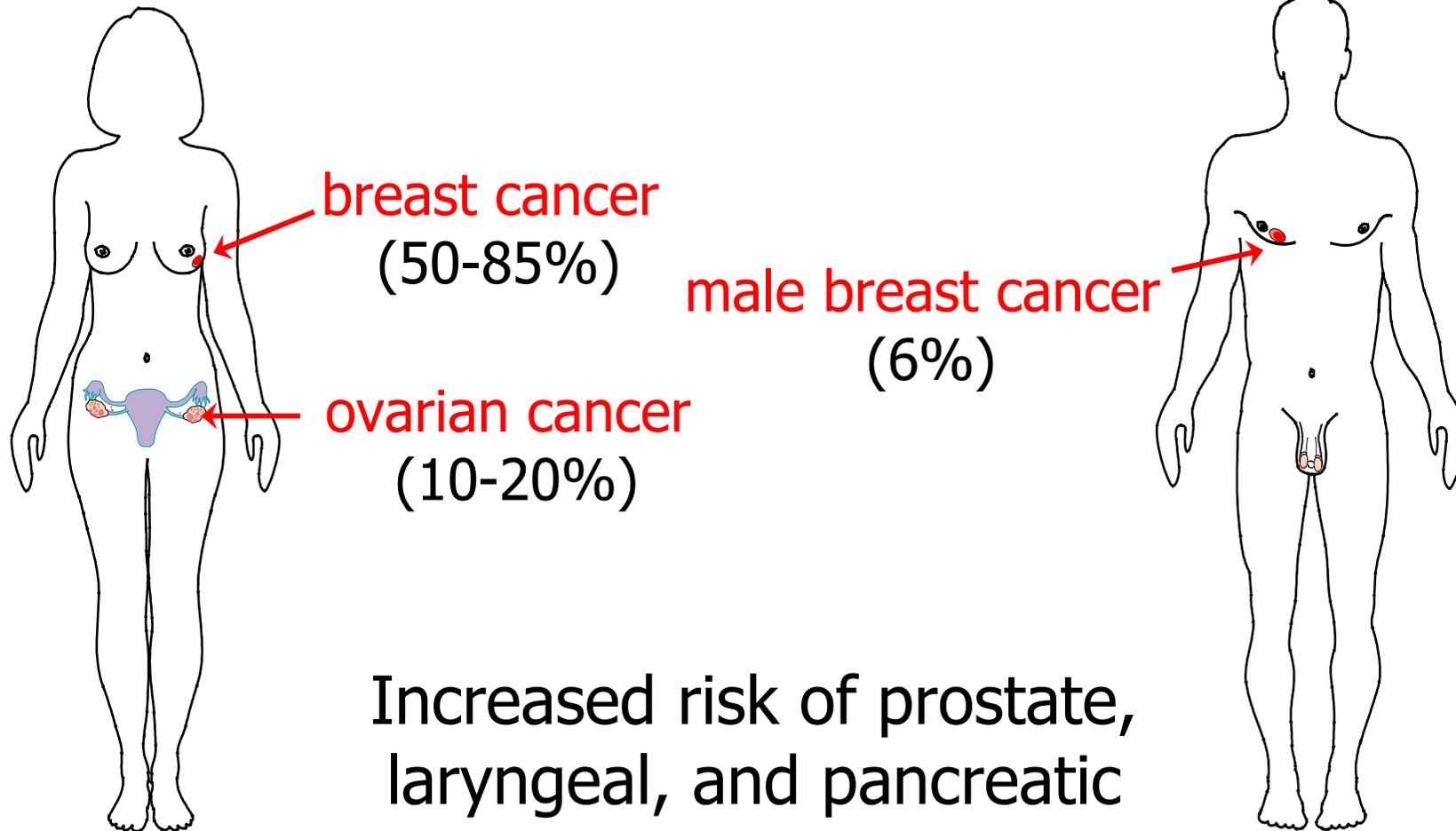
Breast cancer 50-85% (often early age at onset)

Second primary breast cancer 20%-60%

Ovarian cancer 15-45%

Possible increased risk of other
cancers (e.g., prostate)

BRCA2-Associated Cancers: Risk by age 70



Increased risk of prostate,
laryngeal, and pancreatic
cancers (magnitude unknown)

Rischio relativo (RR) di tumori a varie sedi nei portatori di mutazioni in BRCA2

(da Breast Cancer Linkage Consortium, 1999)

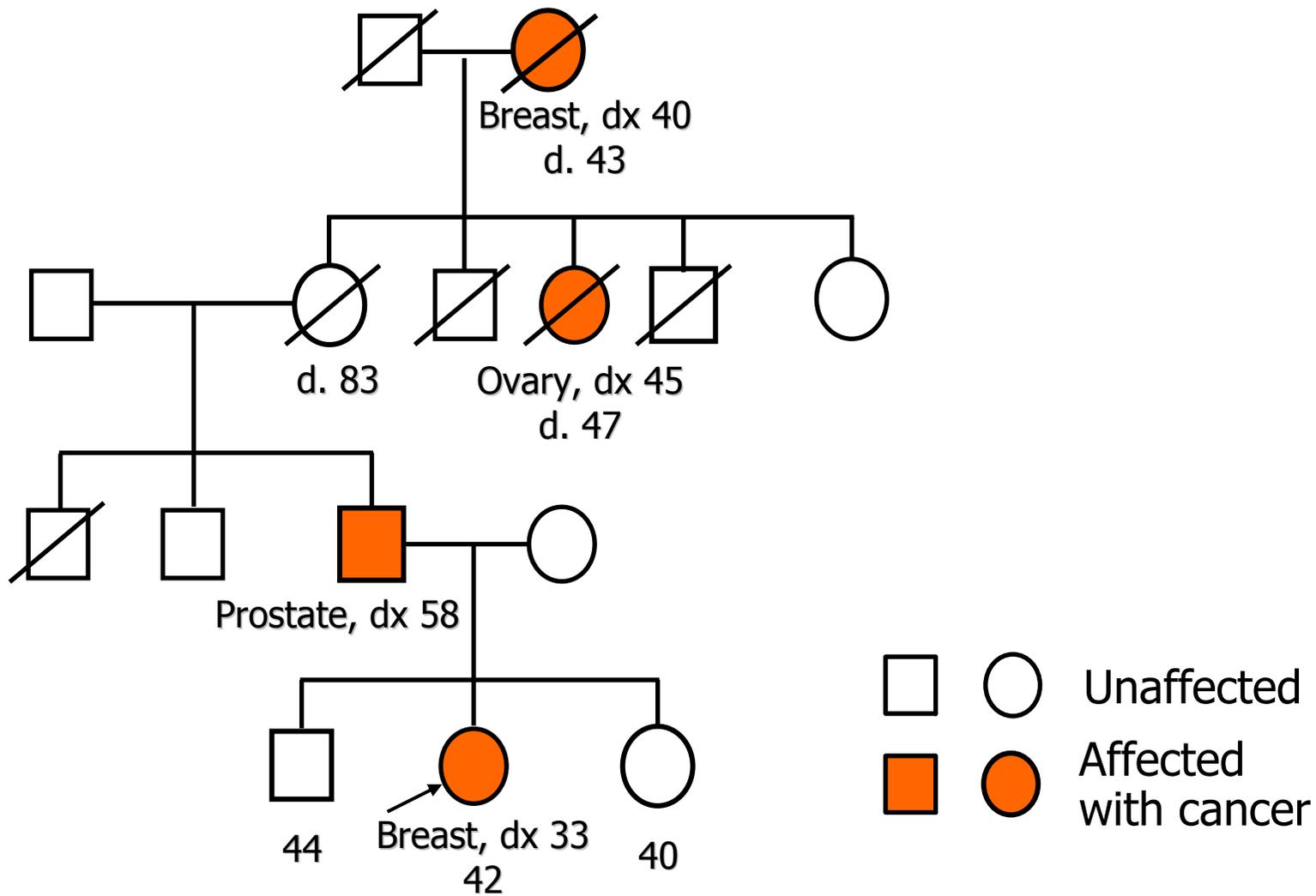
	Rischio Relativo (95% CI)	P
Cavità orale e faringe	2,26 (1,09-4,58)	0,06
Stomaco	2,59 (1,46-4,61)	0,012
Cistifellea e dotti biliari	4,97 (1,50-16,52)	0,03
Pancreas	3,51 (1,87-6,58)	0,0012
Melanoma maligno	2,58 (1,28-5,17)	0,01
Prostata	4,65 (3,48-6,22)	<0,0001
Tutti i tumori eccetto mammella, ovaio, e cutanei (non melanomi)	2,45 (2,15-2,78)	<0,0001



Anamnesi familiare e personale



***RICOSTRUZIONE DELL'ALBERO
GENEALOGICO***

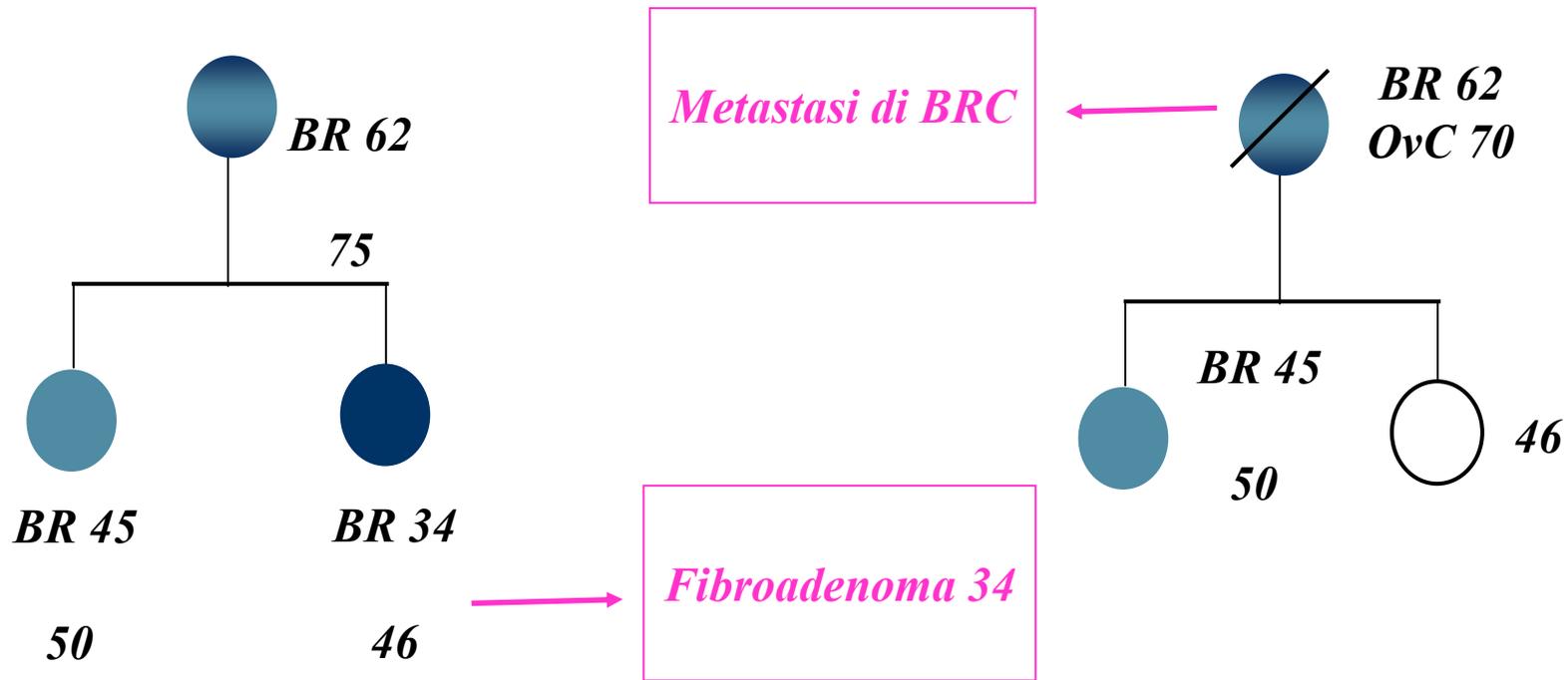




Anamnesi familiare e personale



Verifica documentazione clinica



TUMORI MAMMARI

	BRCA1- associati	BRCA2- associati
Morfologia	Duttali (75%) Midollari atipici (10%)	Duttali (75%) Midollari atipici (<5%)
Grado	Alto (grado 3: 75%)	Medio (grado 2: 45%) Alto (grado 3: 45%)
Recettori estrogeni	Negativi (75%)	Positivi (75%)
Espressione di ERBB2	Negativi (95%)	Negativi (95%)
Espressione di p53	Positivi (50%)	Positivi (40%)
Espressione di ciclina D1	Negativi (90%)	Positivi (60%)
Carcinoma in situ	Raro	Comune

TUMORI MAMMARI

	Sporadici (%)	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)
ER Negativi	23	69.1	27.6
PR Negativi	37.2	71.2	34.5
Her-2/Neu Negativi (IHC)	85.8	97.4	95.8
Recettori			
Non tripli negativi	86.2	42.9	76.7
Tripli negativi	13.8	57.1	23.3

TUMORI OVARICI

- Eccesso di adenocarcinomi sierosi nelle donne con mutazioni in *BRCA1* (>90%) rispetto ai controlli (50%).
- Gli adenocarcinomi sierosi sono spesso di alto grado e frequentemente bilaterali

Histological subtypes of female adnexal and peritoneal cancers.

Piek et al, Familial Cancer 2: 73–78, 2003.

	Study group Number (%)	Reference group ^a Number (%)
<i>Epithelial ovarian cancer</i>		
Serous	42 (84%)	2,750 (54.0%)
Mucinous	01 (2.0%)	0,829 (16.3%)
Endometrioid	01 (2.0%)	0,517 (10.2%)
Clear cell	00 (0%)	0,234 (4.6%)
Serous borderline tumor	01 (2.0%)	0,363 (7.1%)
<i>Epithelial tubal cancer</i>		
Serous	03 (6.0%)	00,86 (1.7%)
Mixed	00 (0%)	00,09 (0.2%)
<i>Epithelial peritoneal cancer</i>		
Serous	02 (4.0%)	0,300 (5.9%)
<i>Non-epithelial and stromal cell malignancies</i>	00 (0%)	0,404c

^a Epithelial ovarian cancer in the Netherlands, 1989–1993

Anamnesi familiare e personale

Verifica documentazione clinica



Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali

Anamnesi familiare e personale

Verifica documentazione clinica



Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali

Sindrome di Cowden



Sindrome di Peutz-Jegher



Anamnesi familiare e personale

Verifica documentazione clinica

Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali



Diagnosi



**Formulazione rischio a priori
e informazione su storia naturale e aspetti genetici
(Sessione "Educativa")**

CATEGORIE DI RISCHIO

- *Basso-normale*
- *Moderato*
- *Elevato*

Rischio di sviluppare tumore della mammella/ovaio

- Probabilità di sviluppare un cancro della mammella:
 - Gail model
 - Claus model
- Probabilità di avere una mutazione in *BRCA1/2*
 - Myriad risk tables
 - BRCAPRO, BOADICEA
- Probabilità di altre sindromi (Cowden, Li Fraumeni)
 - Analisi del pedigree

Probabilità cumulativa di sviluppare Ca. Mammario per una donna sana con 2 parenti di 1° grado affette da Ca. Mammario (secondo Claus)

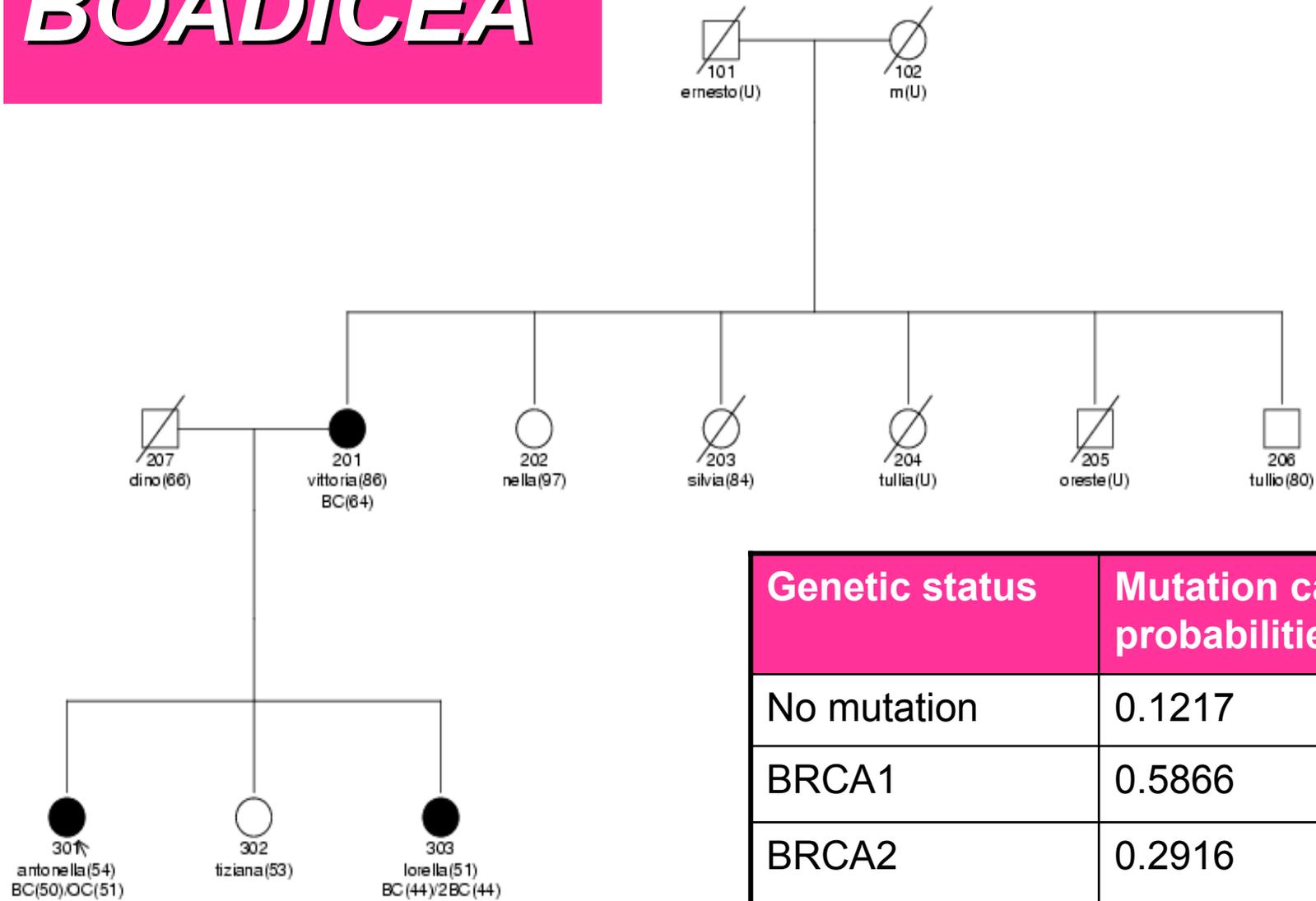
		<i>Età di esordio del parente 1</i>							
		<i>20-29</i>			<i>60-69</i>				
<i>Età</i>		<i>Età di esordio del parente 2</i>							
<i>(anni)</i>		<i>20-29</i>	<i>30-39</i>	<i>40-49</i>	<i>50-59</i>	<i>60-69</i>	<i>70-79</i>	<i>60-69</i>	<i>70-79</i>
29		.021	.020	.018	.016	.014	.012	.004	.003
39		.069	.066	.061	.055	.048	.041	.016	.012
49		.166	.157	.146	.133	.117	.099	.041	.030
59		.295	.279	.261	.238	.210	.179	.080	.061
69		.412	.391	.366	.335	.297	.256	.122	.098
79		.484	.460	.434	.397	.354	.308	.156	.128

Probabilità cumulativa di sviluppare Ca. Mammario per una donna sana con 1 parente di 1° grado affetta da Ca. Ovarico e 1 affetta da Ca. Mammario (secondo Claus)

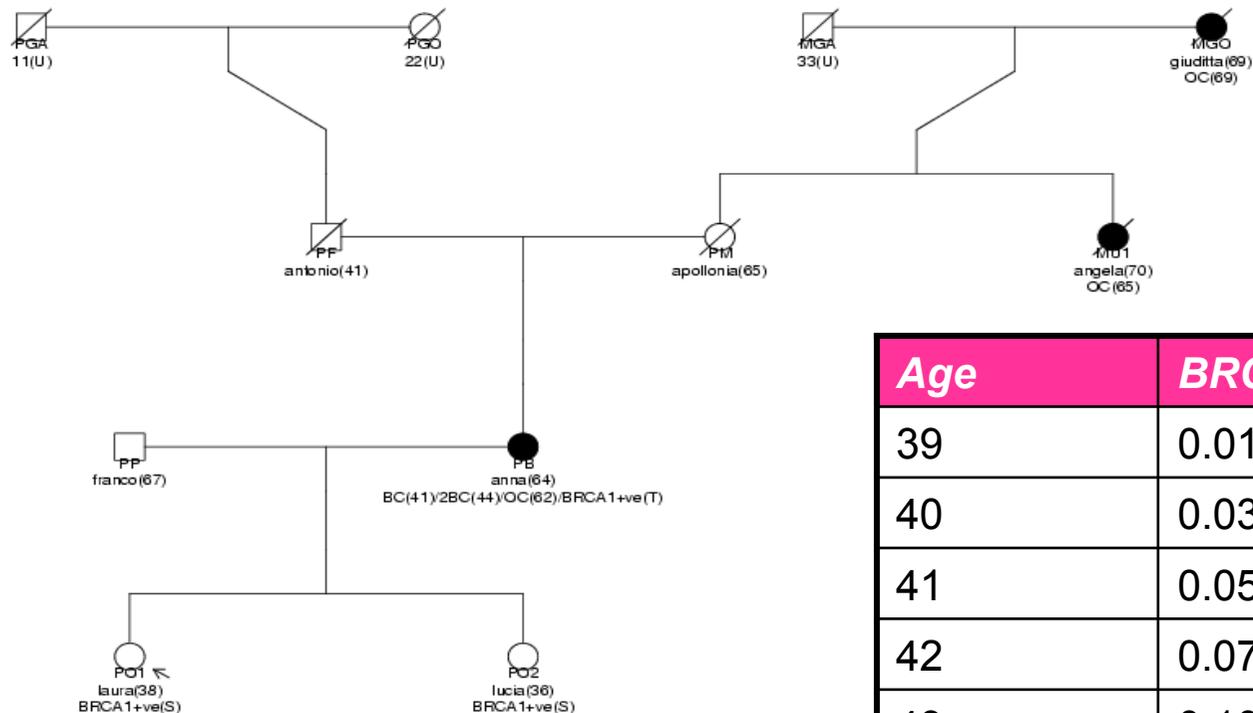
Parente di 1° grado con diagnosi di Ca. Mammario in età compresa tra:

Età (anni)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
29	.017	.015	.013	.010	.007	.005	.004
39	.057	.050	.042	.034	.025	.019	.014
49	.136	.122	.103	.082	.063	.048	.036
59	.244	.219	.186	.151	.118	.091	.072
69	.343	.309	.266	.218	.174	.138	.112
79	.406	.367	.319	.265	.214	.174	.144
89	.434	.394	.344	.298	.236	.193	.163

BOADICEA



Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0.1217
BRCA1	0.5866
BRCA2	0.2916



Age	BRC risks	OvC risks
39	0.0183	0.0042
40	0.0372	0.0098
41	0.0568	0.0176
42	0.0778	0.0258
43	0.1000	0.0344
48	0.2247	0.0813
53	0.3521	0.1317
58	0.4552	0.1894
63	0.5299	0.2507
68	0.5817	0.3108
73	0.6199	0.3666
78	0.6497	0.4151
80	0.6594	0.4323

Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0
BRCA1	1
BRCA2	0

BRCA1/2 Mutation Prob in a Woman with Breast Ca <50

Any relative with Br Ca < 50?	Any relative with Ov Ca?	Proband with Bilateral Br or Ov Ca?	Probability (%)
			8
X			25
X	X		44
X		X	55
	X	X	62
X	X	X	81

Anamnesi familiare e personale

Verifica documentazione clinica

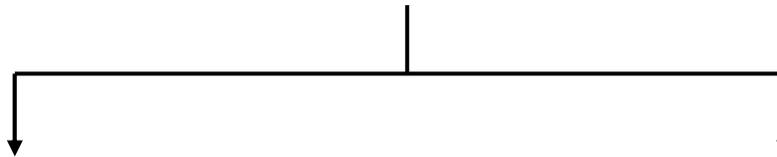
Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali



Diagnosi



**Formulazione rischio a priori
e informazione su storia naturale e aspetti genetici
(Sessione "Educativa")**



Test disponibile

Test non disponibile

CATEGORIE DI TEST GENETICI ONCOLOGICI E POSSIBILI ESITI

- *Test di ricerca della mutazione*

- positivo

- non informativo

- Variante a significato incerto
- No mutazione (altro gene? Mut non evidenziata?)



***SOGGETTO
MALATO!***

- *Test predittivo*

- » positivo

- » (vero) negativo



***SOGGETTO
SANO!***

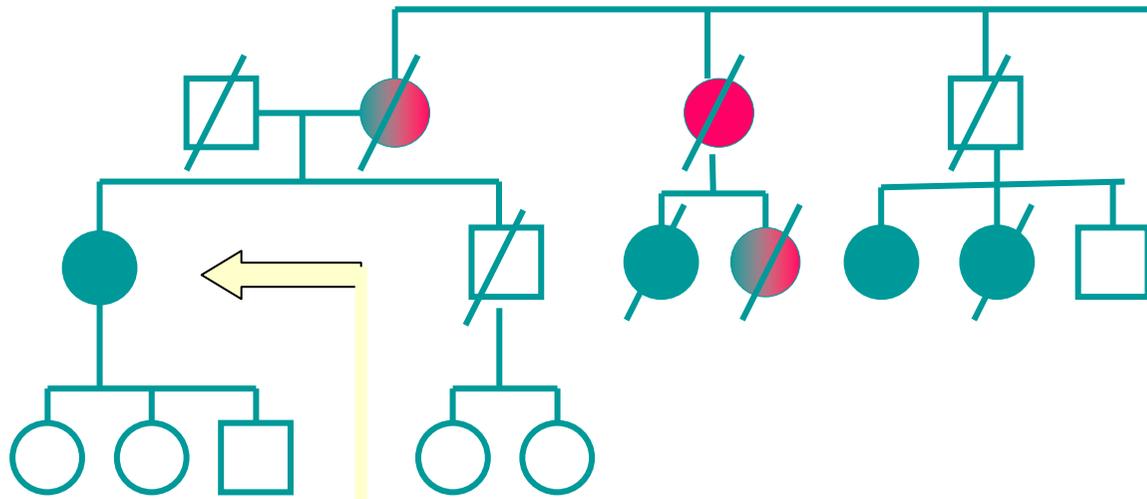
Benefici e Limiti del Test per *BRCA*

Benefici

- Identifica gli individui a rischio
 - Identifica i non portatori nelle famiglie con mutazione nota
 - Permette una diagnosi precoce e strategie di prevenzione
 - Può determinare una riduzione dell'ansia
-

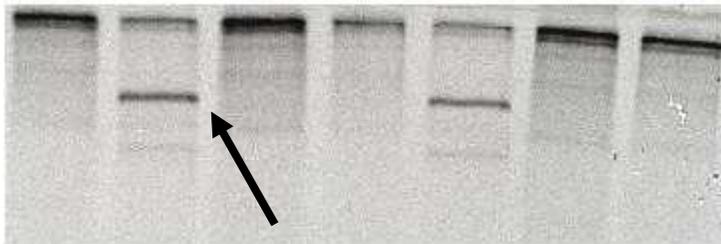
Rischi e Limiti

- NON identifica tutte le mutazioni
 - Rimane il rischio di tumore sporadico
 - Efficacia degli interventi non provata
 - Può determinare danno psicologico
-

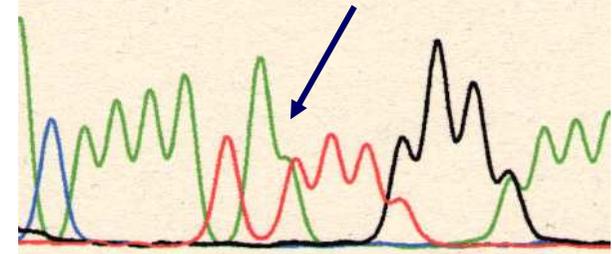


BRCA1

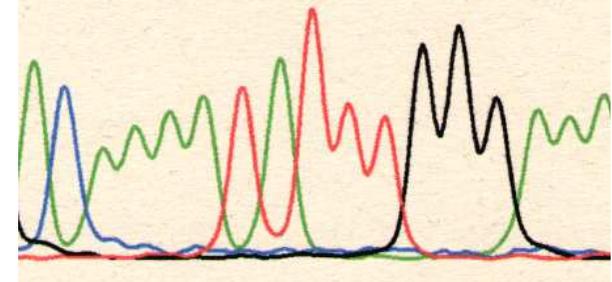
1499insA



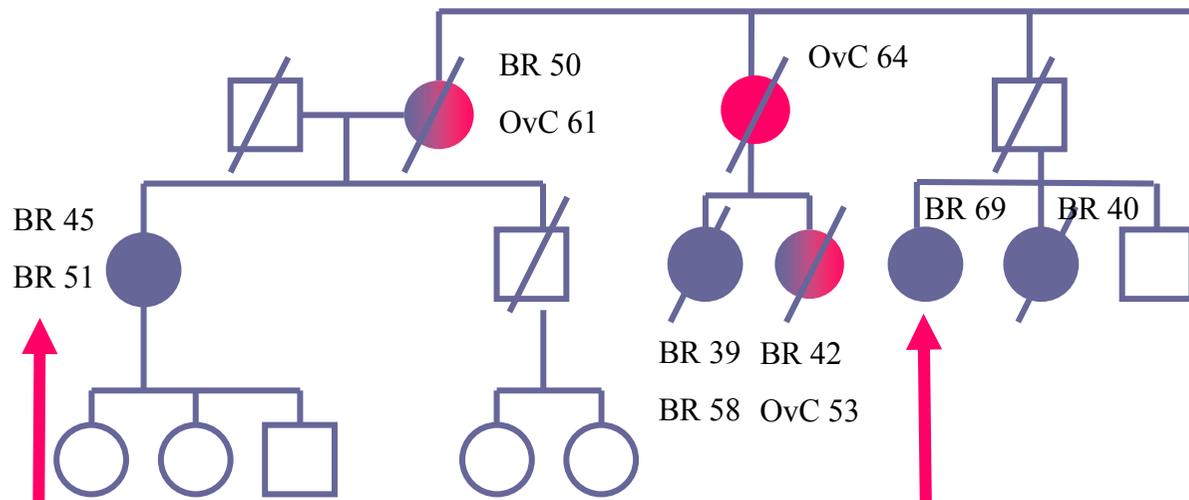
ACAAAATAWTTKGGRAAA
110 120



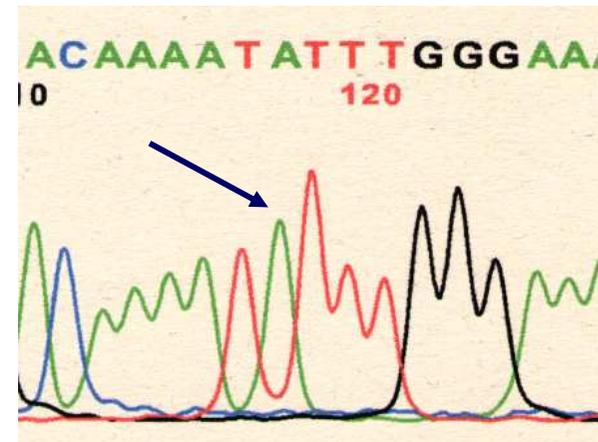
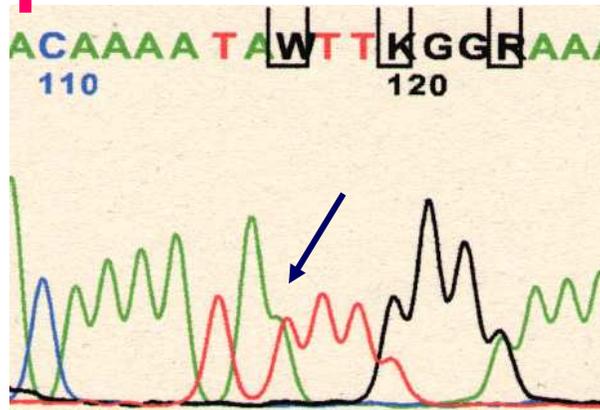
ACAAAATATTTGGGAAA
110 120

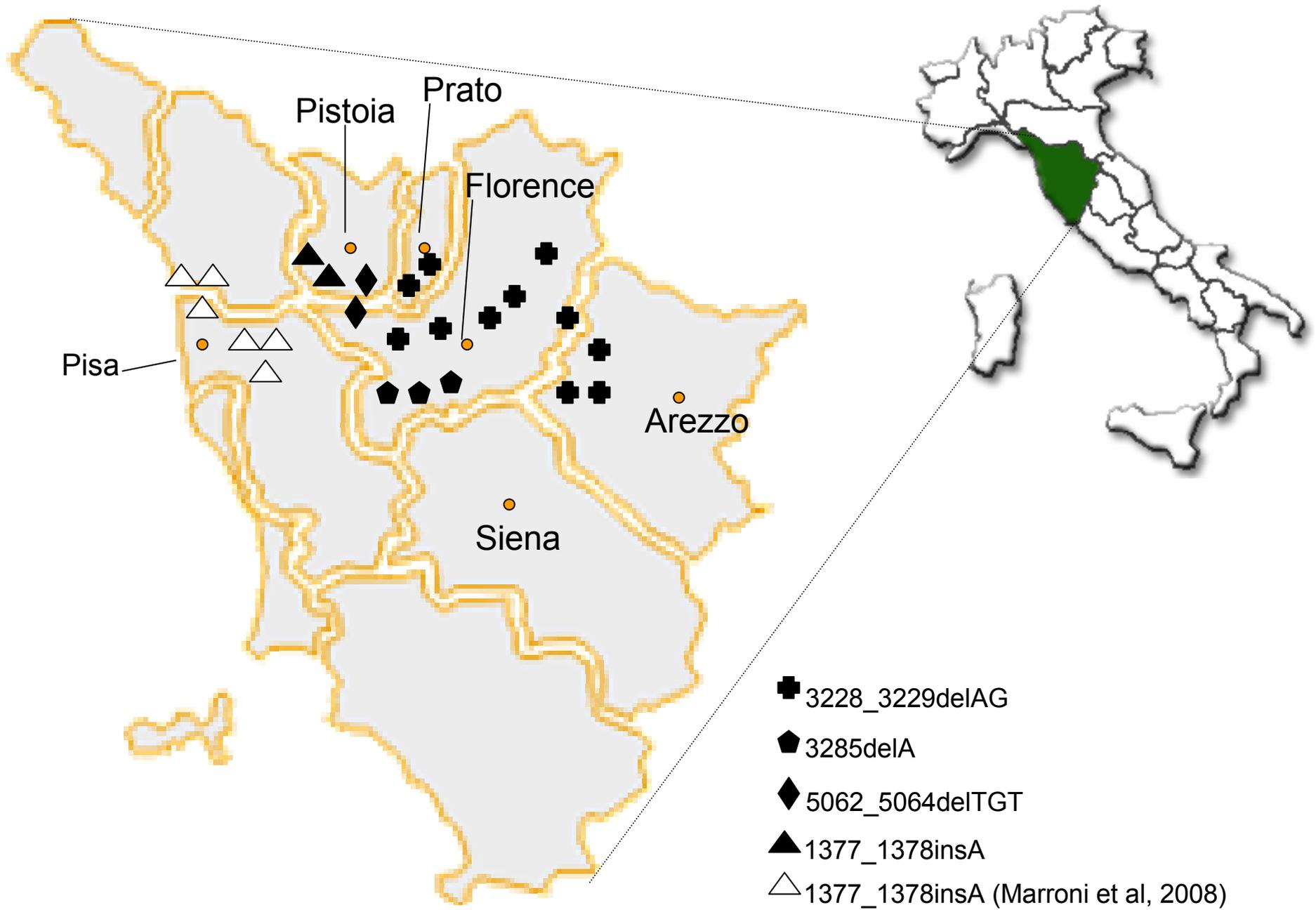


BRCA1 1499insA



FENOCOPIA





Anamnesi familiare e personale
Verifica documentazione clinica
Esame obiettivo, indagini di laboratorio/strumentali

Diagnosi

Formulazione rischio a priori e informazione su storia naturale e aspetti genetici (Sessione "Educativa")

Test disponibile

Test non disponibile

Test eseguito

Test rifiutato

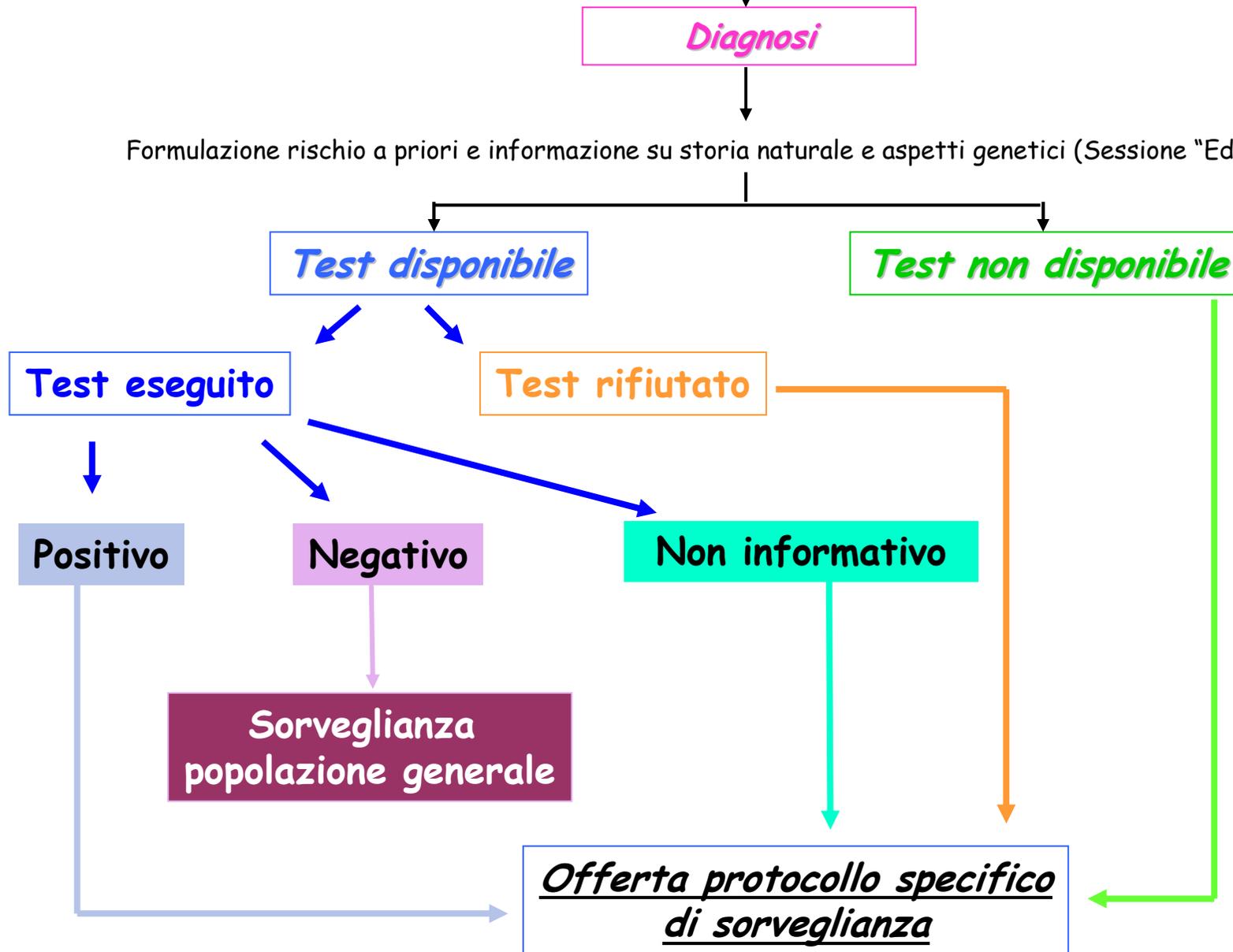
Positivo

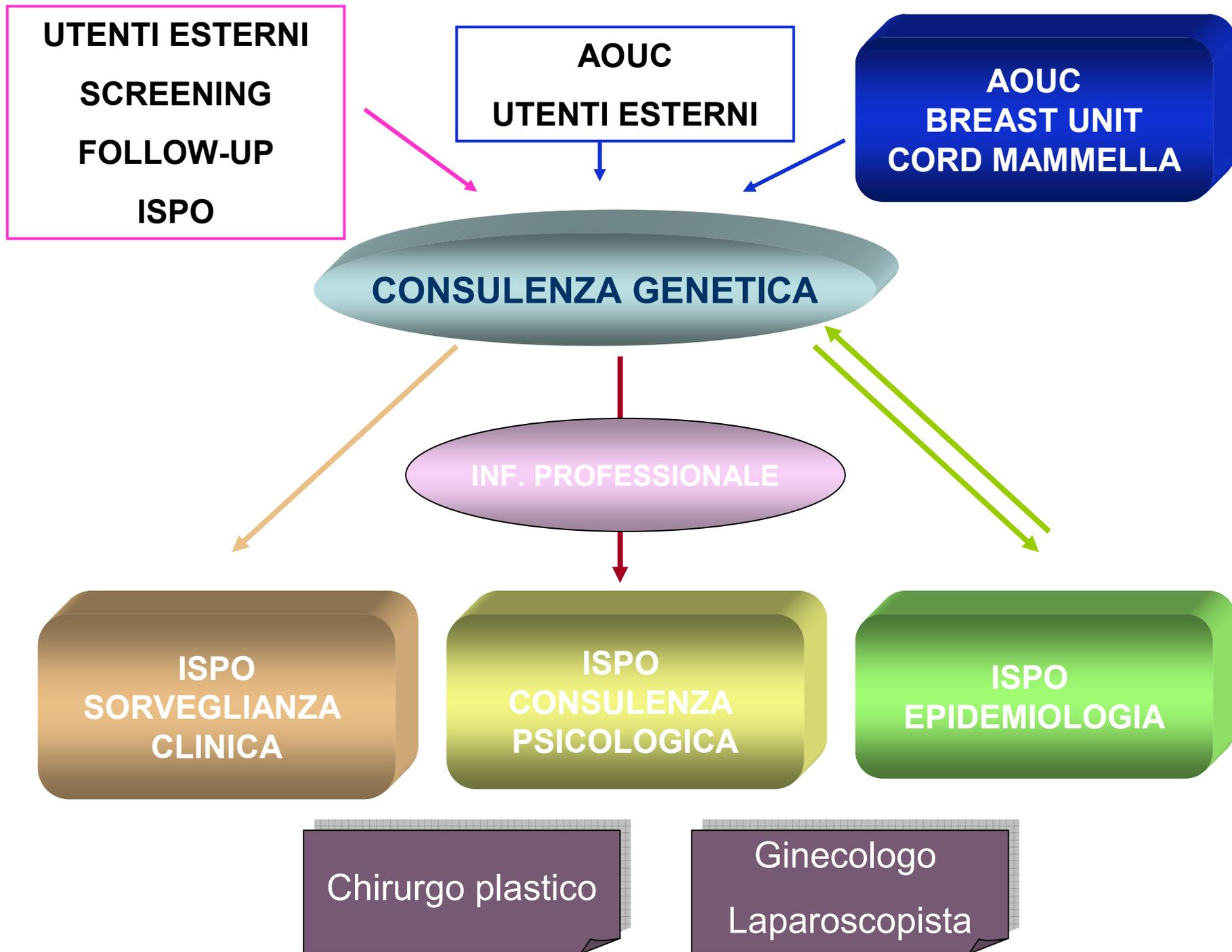
Negativo

Non informativo

**Sorveglianza
popolazione generale**

**Offerta protocollo specifico
di sorveglianza**





PREVENZIONE

- **PRIMARIA**

- Mastectomia bilaterale
- Annessiectomia bilaterale
- Chemioprevenzione

- **SECONDARIA**

- Sorveglianza clinica
 - Mammella
 - Ovaio

MASTECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA

Riduzione del rischio di carcinoma mammario dopo mastectomia bilaterale è del 90% e arriva al 95% se abbinata o preceduta dall'ovariectomia.

***Più dell'80% delle donne americane
eterozigoti BRCA1/BRCA2 opta
per la mastectomia profilattica
bilaterale;
in Italia <5%***

Annessiectomia profilattica (ovaio e tube)

- Riduce il rischio di tumore annessiale del 98% (rischio di tumore primitivo peritoneale)*
- Riduce il rischio di tumore mammario del 63% se fatta prima dei 40 anni e del 50% fatta prima dei 50 anni
- Induce menopausa chirurgica
- Laparoscopia

*** 5-10% dei carriers ha un tumore occulto al momento dell'intervento, soprattutto delle tube**

SORVEGLIANZA MAMMARIA

Fra i 25 anni e i 35 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografi a mammaria semestrale
- RM annuale
- Mammografia annuale (>30 anni) a bassissima dose

Fra i 35 e i 50 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografia annuale (semestrale se “seni densi” alla mammografia)
- mammografia annuale a bassa dose
- RM annuale

Al di sopra dei 50 anni:

- visita clinica semestrale
- mammografia annuale standard
- ecografia mammaria (a giudizio del Radiologo)
- RM annuale

SORVEGLIANZA OVARICA

- Ecografia transvaginale ogni 6 mesi iniziando all'età di 30-35 anni (o 5-10 anni prima rispetto all'età più giovane di dx nella famiglia)
- Dosaggio del CA-125 serico

“There are no data demonstrating that screening these high-risk women reduces their mortality from ovarian cancer. Nonetheless, [these measures] are recommended.”*

*NIH Consensus Conference, *JAMA* 273:491, 1995

CONSULENZA PSICOLOGICA

La competenza psicologica fornisce un aiuto per comprendere i bisogni emotivi delle persone, per tenerne conto in ogni interazione, in ogni comunicazione.

CONSULENZA PSICOLOGICA

Un supporto specificamente psicologico viene offerto:

- ✓ alle persone che nei colloqui con il genetista o nelle visite previste dal programma di sorveglianza manifestano difficoltà emotive
- ✓ alle persone che, consapevoli di tali difficoltà, lo richiedono spontaneamente.

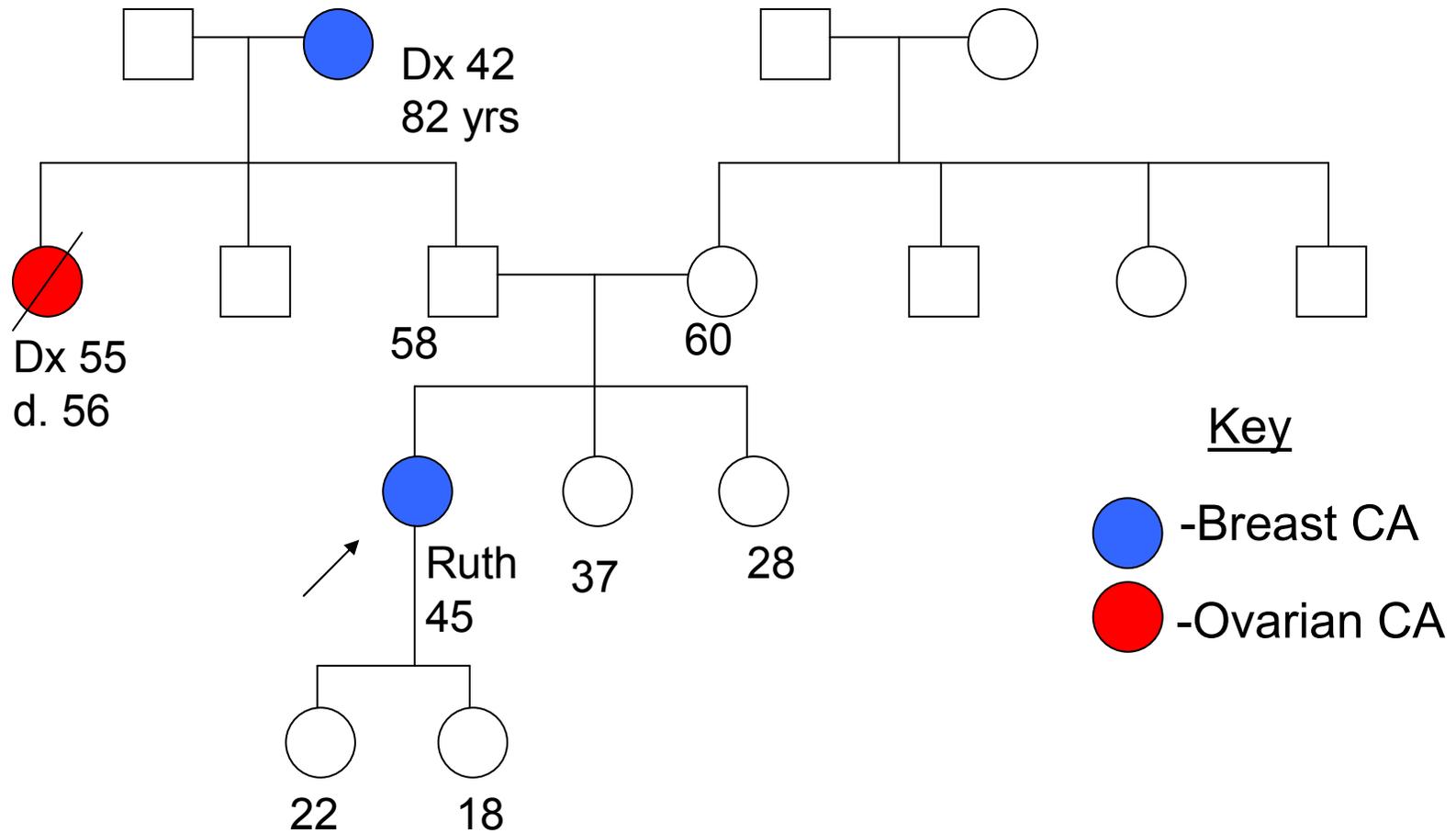
Caso 1: Anna

Anna: donna di 45 anni con diagnosi di BRC. La sua preoccupazione principale riguarda il rischio delle figlie di 18 e 22 anni.

Storia familiare:

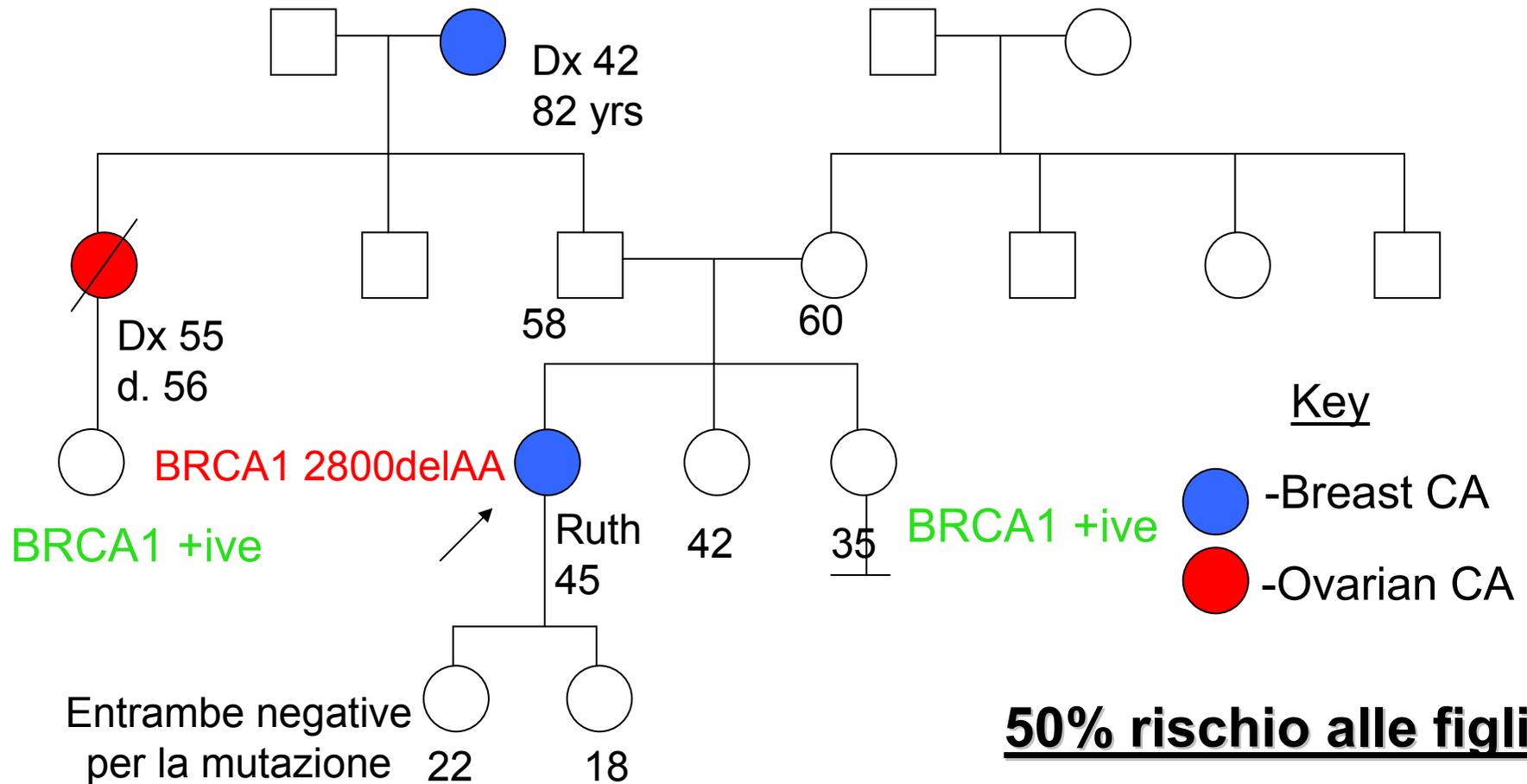
- Lato materno: negativa per tumori
- Lato paterno: anamnesi significativa
 - Zia paterna con OvC a 55 aa
 - Nonna paterna BRC a 42 aa

Caso 1: Pedigree



Rischio di mutazione in BRCA1/2: 36-44%

Caso 1: Pedigree



Caso 1

- Anna
 - Considera se effettuare annessiectomia
- Figlie
 - Rischio della pop generale
 - Non possono passare l'alterazione ai figli
- Sorella
 - Sorveglianza clinica/riduzione chirurgica del rischio
- Cugina
 - Sorveglianza clinica/riduzione chirurgica del rischio

Caso 1: Impatto psicologico del risultato

- Anna è sollevata per il risultato delle figlie ma percepisce il rischio di sviluppare OvC superiore a quello reale
- Le figlie di Anna sono contente
- La sorella di Anna sente di avere il potere di combattere il cancro
- L'altra sorella non vuole avere niente a che fare con l'analisi e non vuole vedere dottori

Caso 1: Messaggi

- Il test genetico fornisce informazioni al paziente e alla famiglia
 - Alcuni membri della famiglia vogliono l'informazione ed altri no
- Il test genetico, se informativo può aiutare l'individuo a prendere le decisioni
- Può diminuire l'ansia
- Necessario il supporto per il Follow-up

Caso 2: Alice

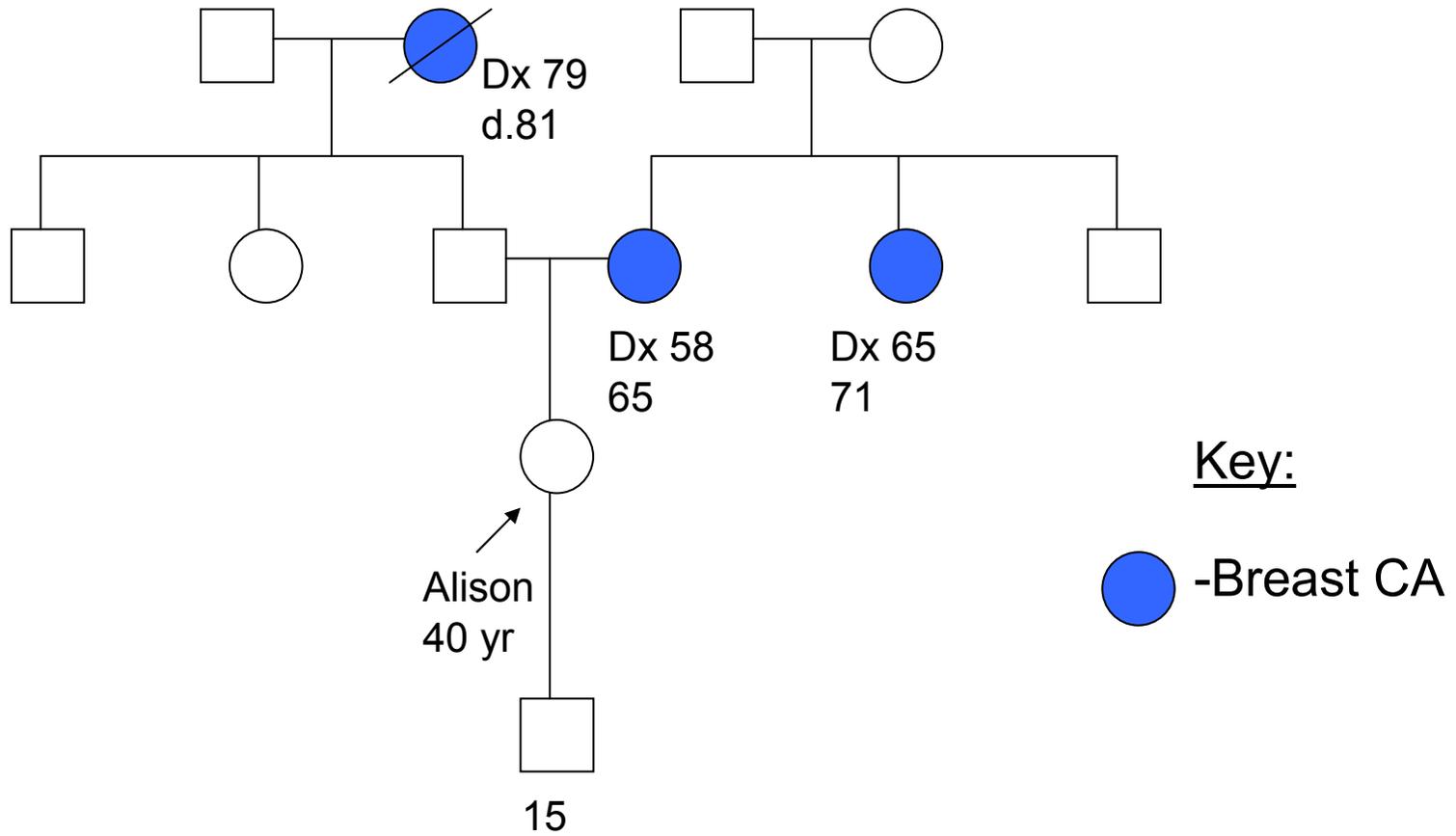
Donna sana di 40 anni.

Storia familiare

- Madre: BRC a 58 aa
- Zia Materna: BRC a 65 aa
- Nonna Paterna: BRC a 79 aa

Alice pensa che con questa storia familiare sia inevitabile sviluppare un BRC

Case 2: Pedigree



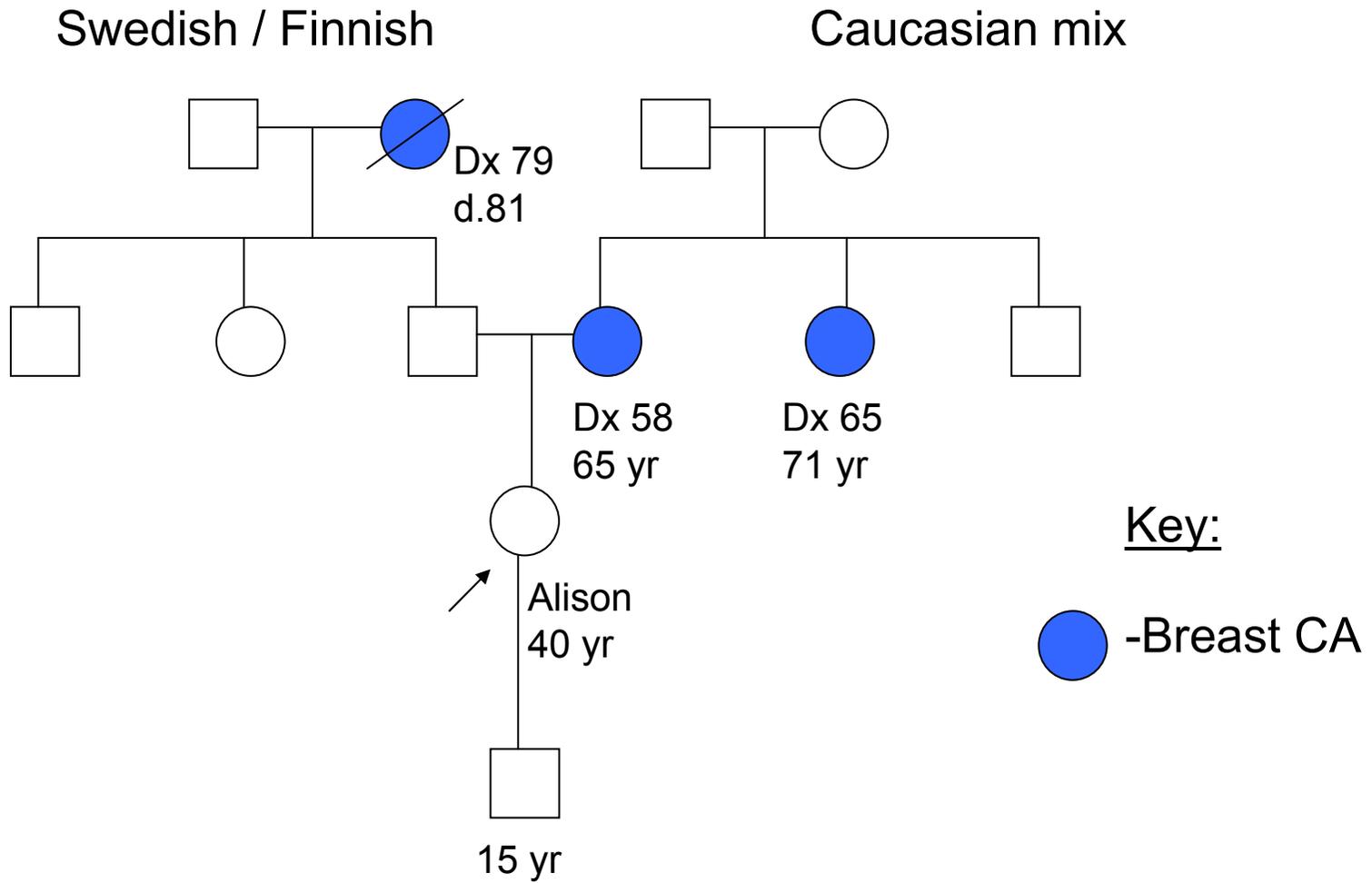
Caso 2: Calcolo del Rischio

- Gail Model:
 - Rischio di BRC a 5 aa: 1.2%; Rischio cumulativo: 20.4%
- Claus Model:
 - Rischio cumulativo per BRC: 18.8%
- Myriad table:
 - Rischio di mutazione in BRCA1/2 3.4%
- Pedigree analysis:
 - Non indicazioni per altre sindromi

“Medio Rischio”

- Vari casi nella famiglia
- Esordio non giovanile
- Aumento del rischio per i familiari
 - Rischio dipende dal numero degli affetti, relazione di parentela, età di esordio
- Geni multipli a bassa penetranza

Case 2: Pedigree



Caso 2

- BRC screening dall'età di 40 anni
- Non aumento del rischio di OvC

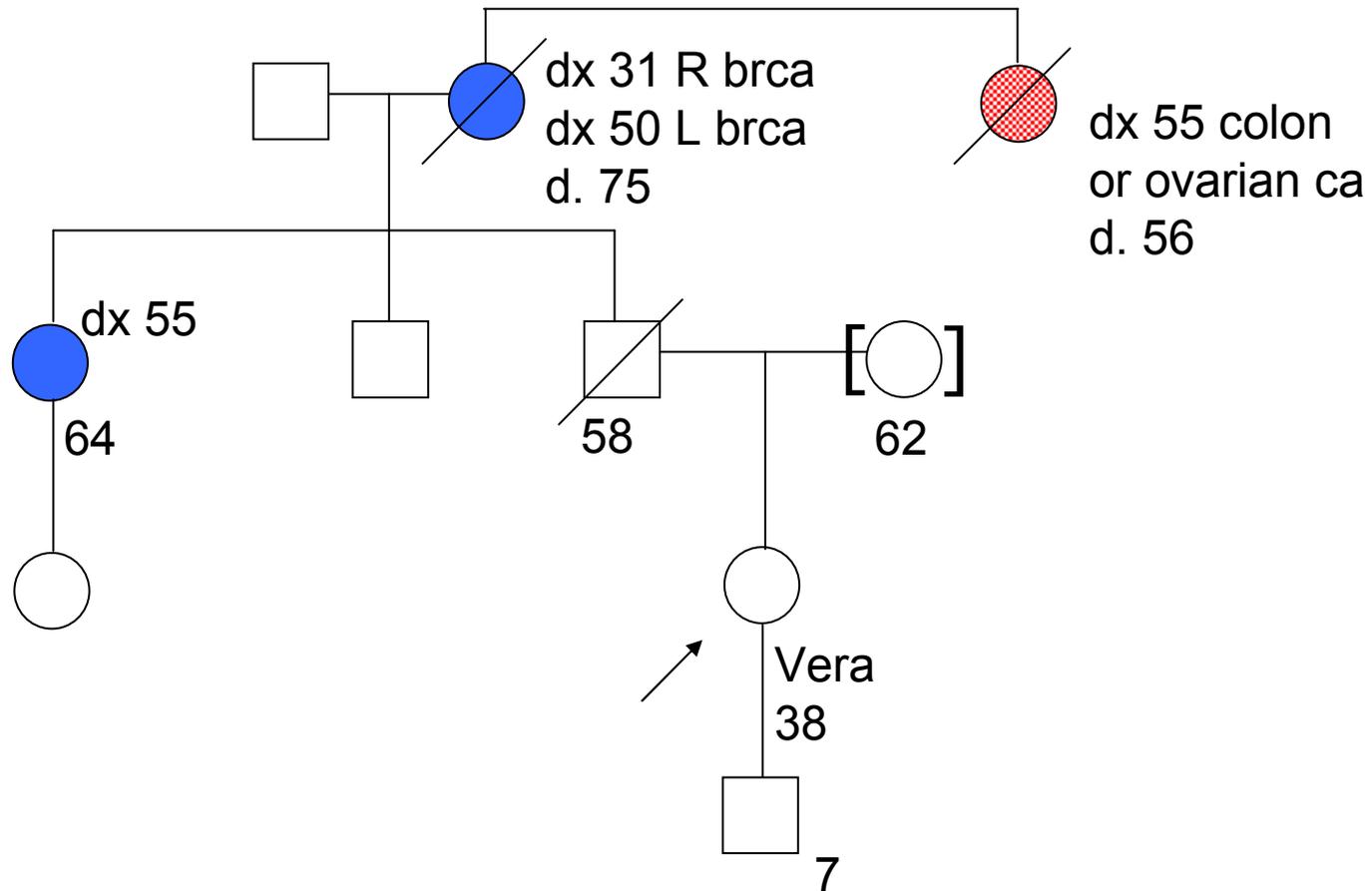
Caso 2: Messaggi

- Il numero di casi non è importante quanto l'età alla dx
- Il rischio percepito non sempre eguaglia il rischio reale
- La consulenza genetica non sempre porta al test genetico

Caso 3 - Vera

- Donna di 38 aa preoccupata per il rischio di BRC
- Storia familiare di BRC e OvC in familiari di 2° e 3° grado
- Vuole il test

Caso 3 - Pedigree



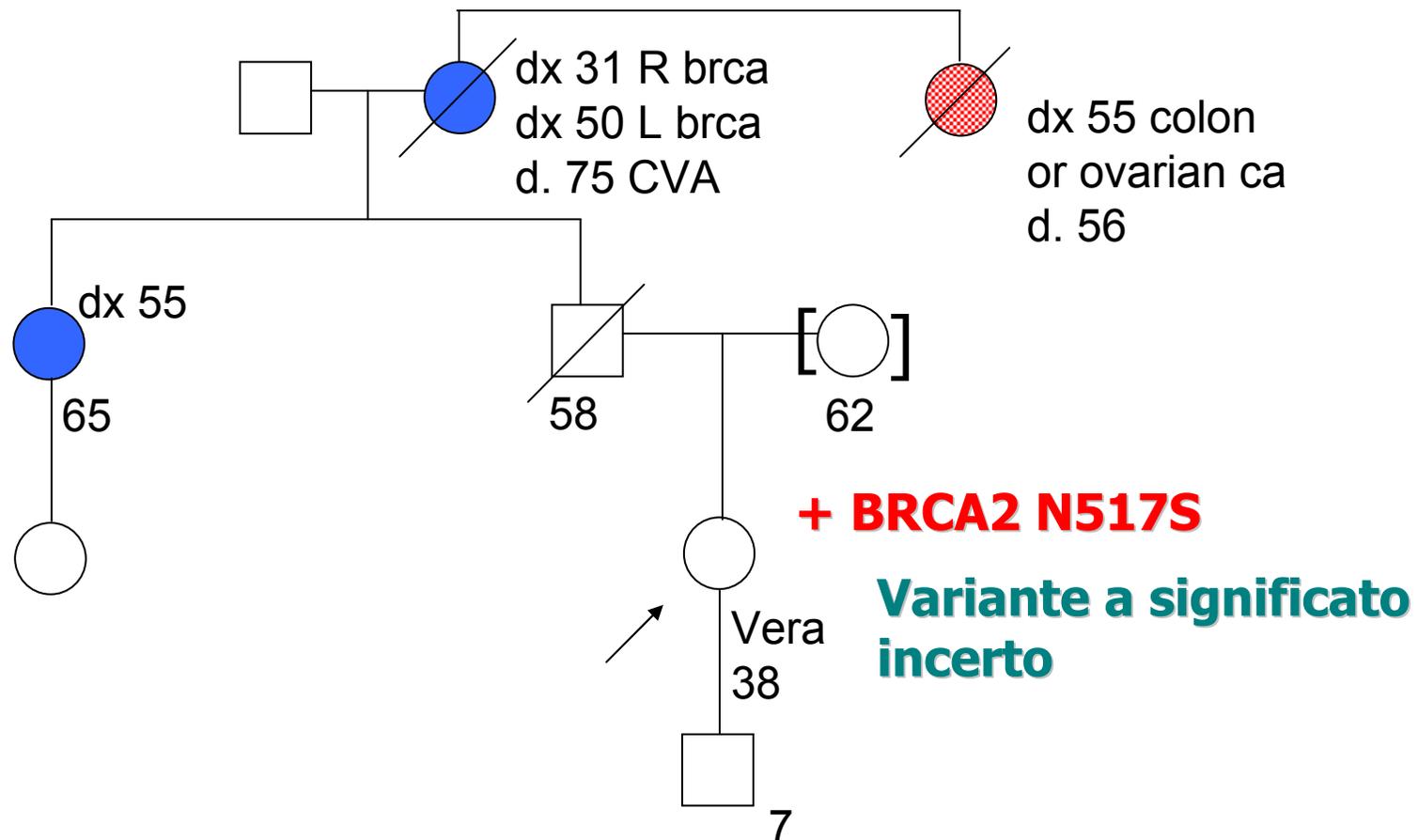
Caso 3

- Gail risk = 14.3%
- Claus = popolazione generale
- Rischio *a priori* di mutazione in Vera = 3.75-16%
- Rischio *a priori* di mutazione nella zia di Vera = 15-64%
- Si raccomanda il test nella zia

Caso 3

- Vera non vuole contattare la zia
- Vera vuole eseguire il test
 - Nella consulenza genetica si discutono rischi, benefici e limiti del test
 - Si cerca sempre di iniziare da un malato
- Risultato non conclusivo
 - Negativo in Vera – non è vero negativo
 - Varianti a significato incerto

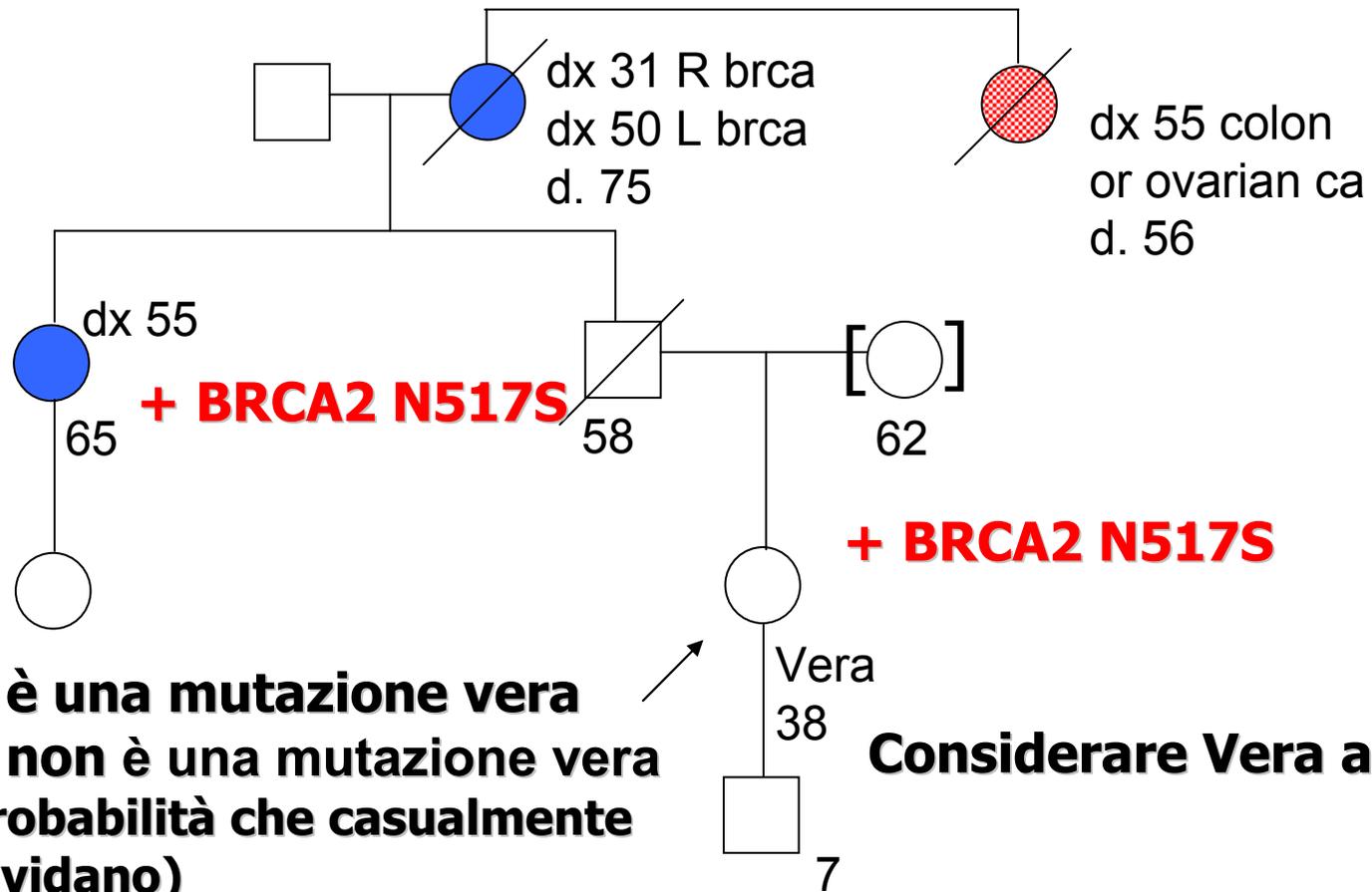
Caso 3 – Risultati del Test



VARIANTI A SIGNIFICATO INCERTO (VUS)

- 10-12% delle persone testate per *BRCA1/2* avrà una VUS
- Cercare di valutarne la patogenicità
 - Incidenza nei controlli
 - Cambiamento amino acidico e posizione nel gene
 - Segregazione nella famiglia
- La maggior parte non sono predisponenti a BRC/OvC ma ci possono volere anni per dimostrarlo

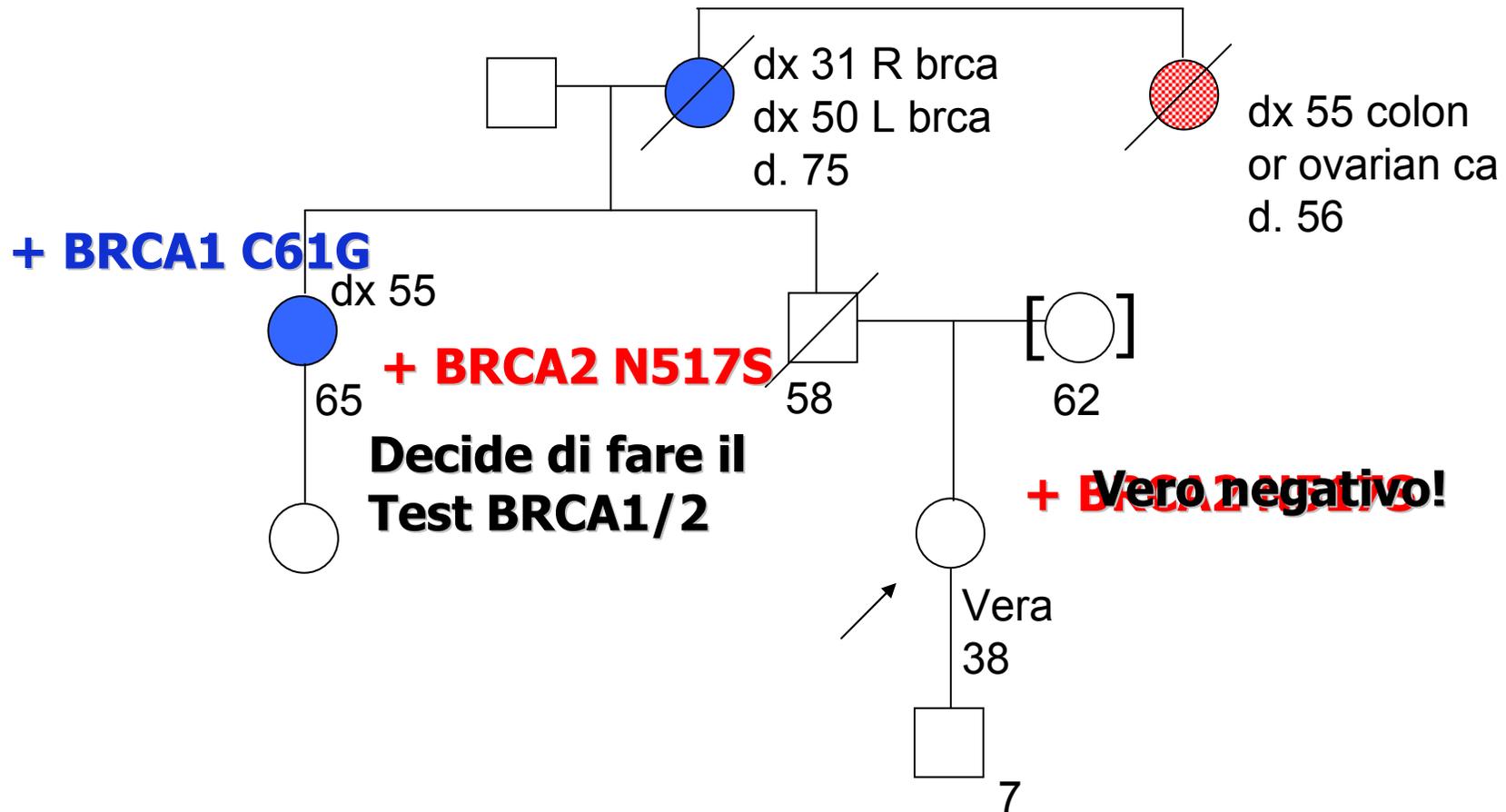
Caso 3



N517S è una mutazione vera
N517S non è una mutazione vera
(1 : 4 probabilità che casualmente
la condividano)

Considerare Vera a rischio

Caso 3



PAZIENTE AFFETTO DA CRC

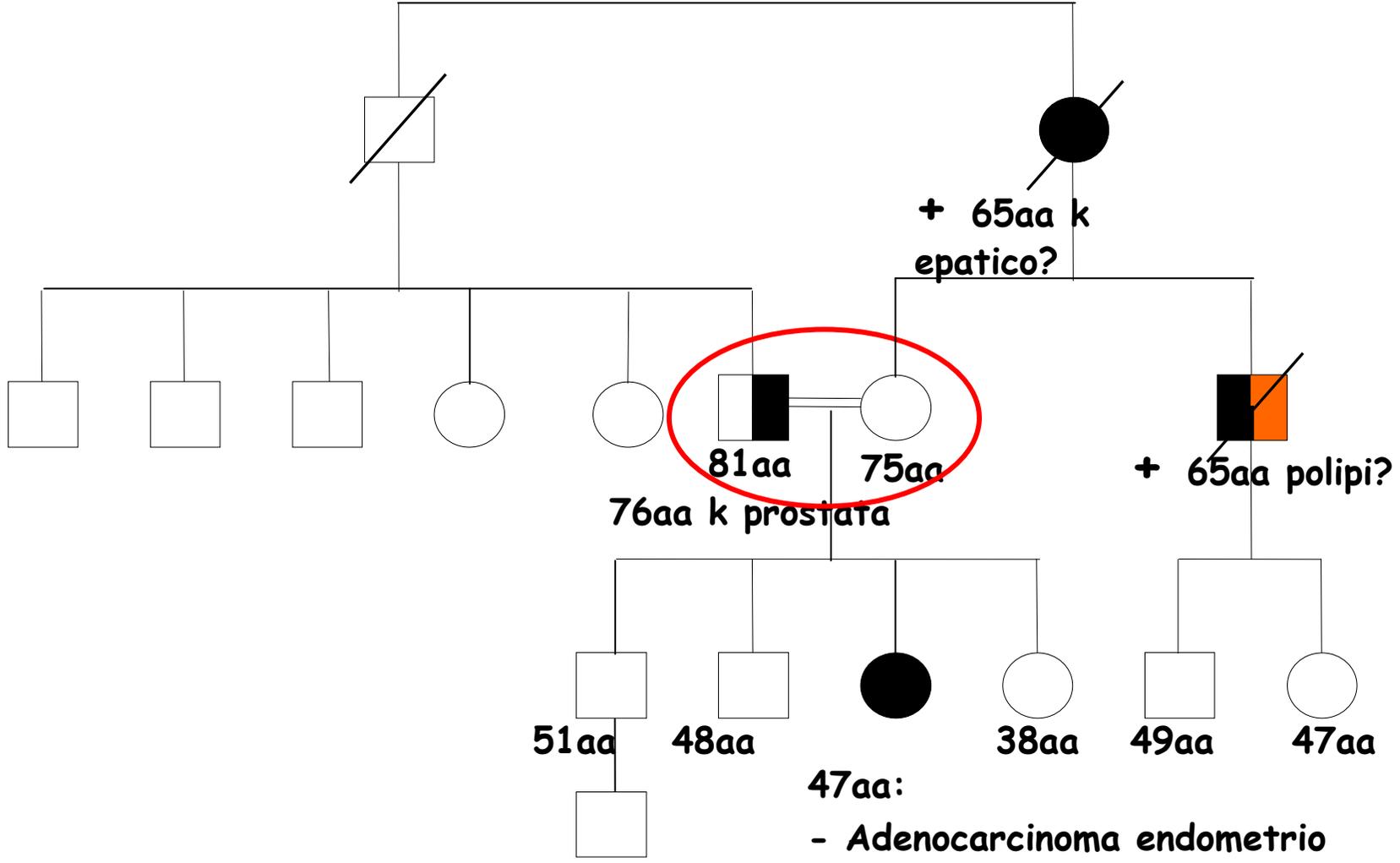
INSTABILITA' DEI
MICROSATELLITI

POSITIVA

Immunoistochimica per
MSH2, MLH1, MSH6

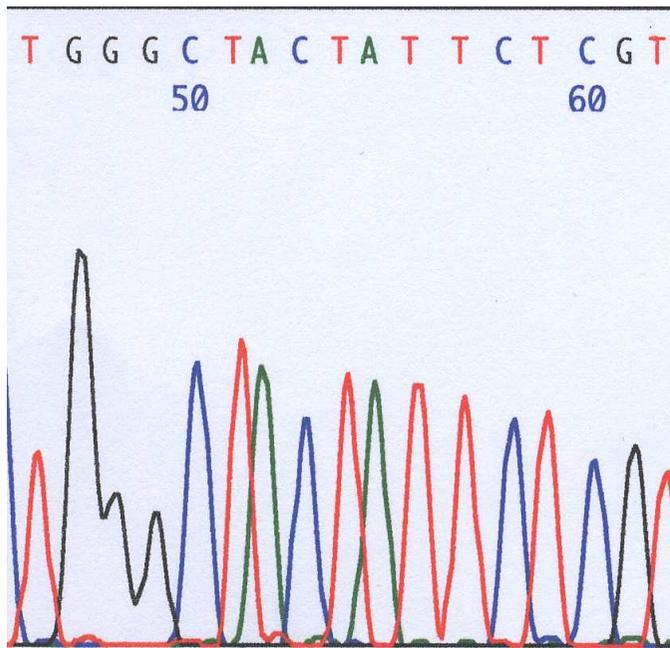
ANALISI DI
MUTAZIONE

Sequenziamento diretto del
gene indicato dall'indagine
IHC

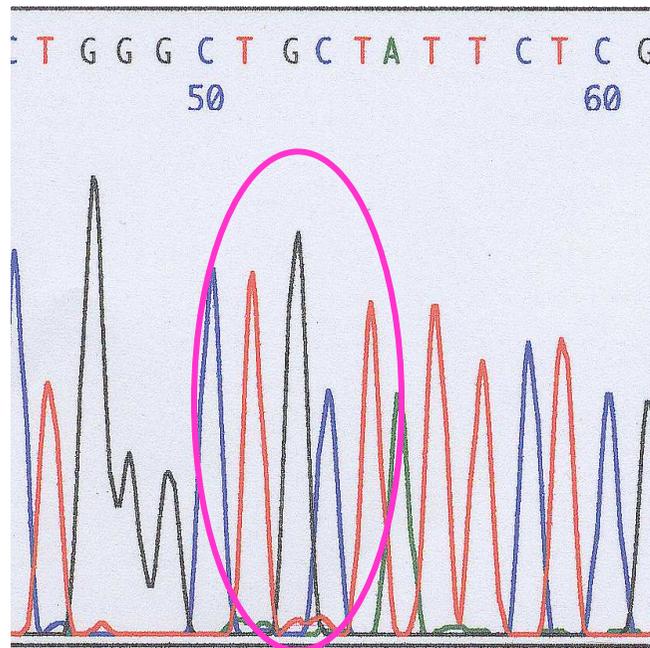


- 47aa:
- Adenocarcinoma endometrio
 - adenomi intestinali multipli

**MYH esone 7: 494 A→G,
Tyr165Cys**



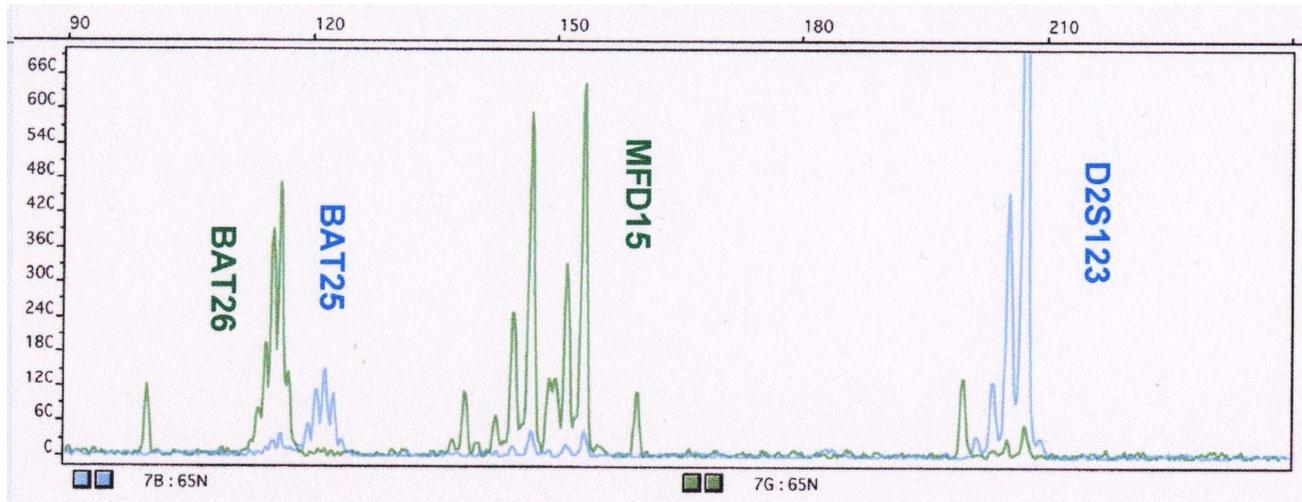
Sequenza wild type



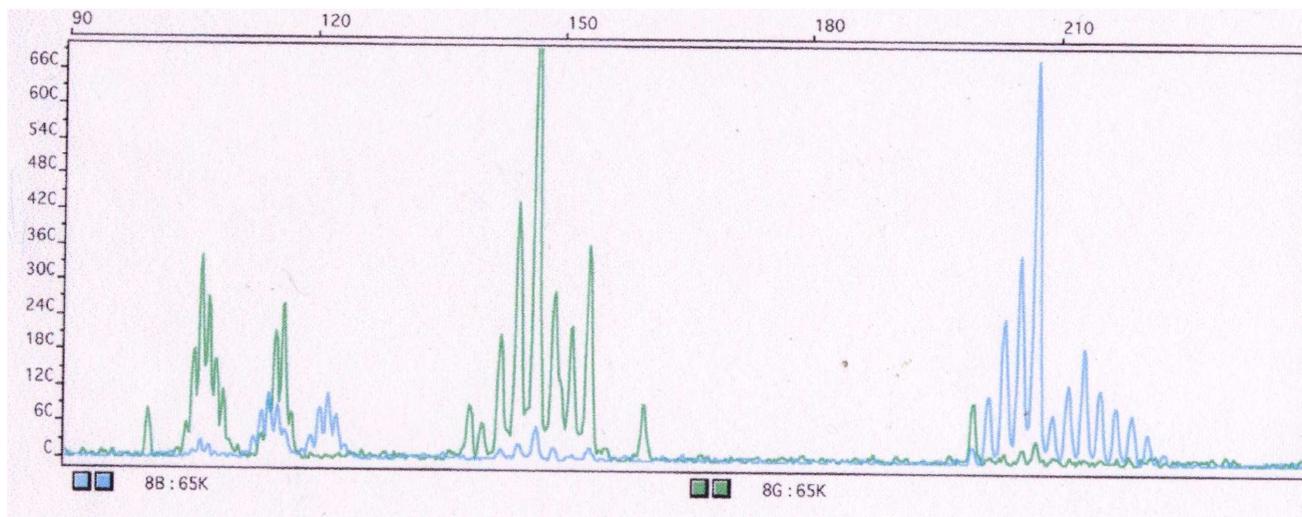
Sequenza mutata

ERRORI DI APPAIAMENTO:

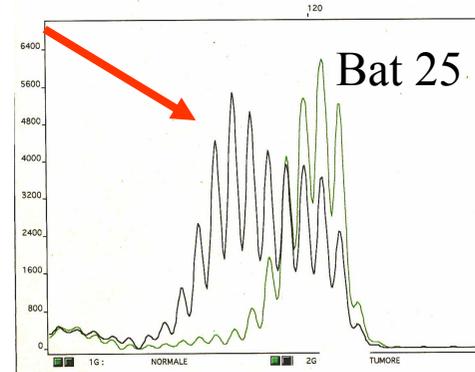
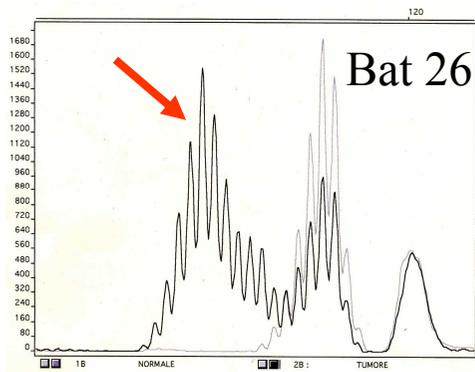
Comparsa di alleli sovranumerari nel DNA tumorale confrontato con il DNA costituzionale



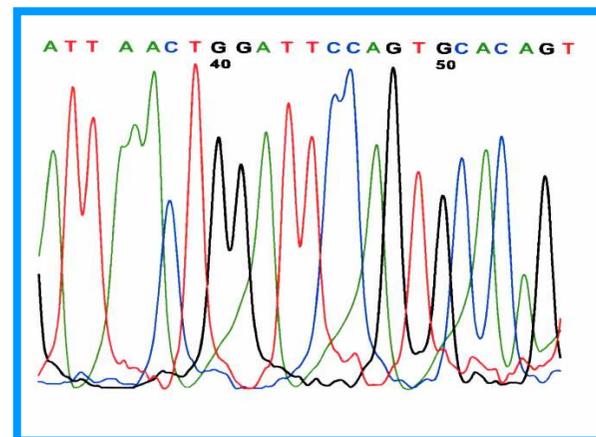
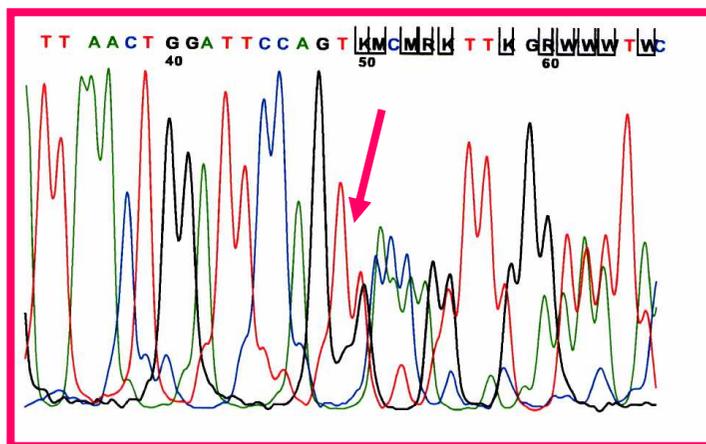
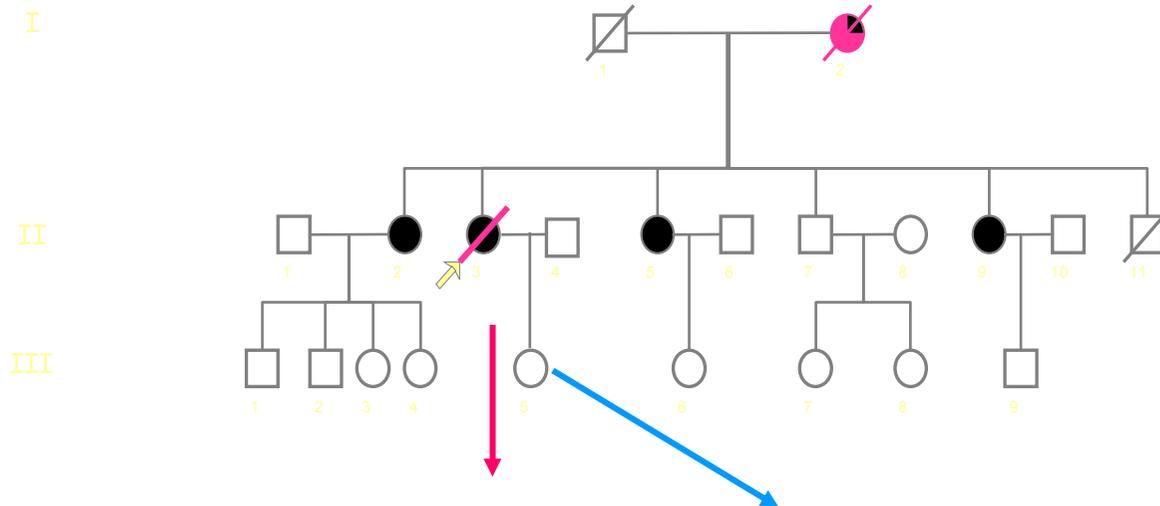
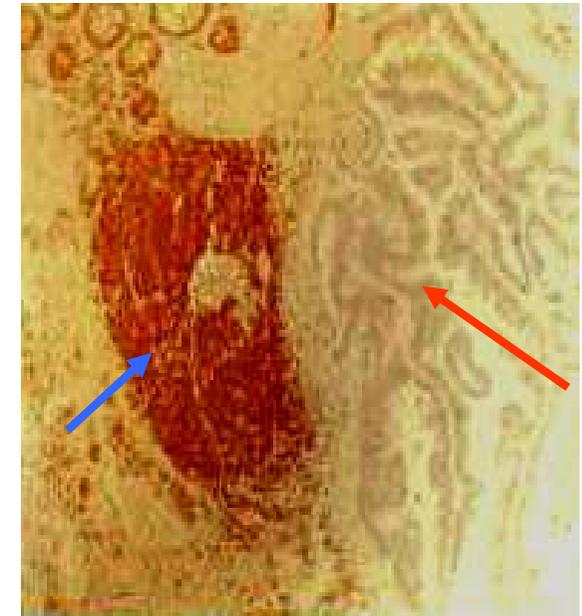
MUCOSA



TUMORE
INSTABILE



TUMORE NEGATIVO E
 INFILTRATO LINFOCITARIO
 POSITIVO PER L'ANTICORPO
 ANTI-MSH2



hMSH2, esone 10:
 1549delGinsT, Stop at
 525