

Settima edizione di



# AIEOP..

## ...in Lab

**La Cancer Predisposition Syndrome  
nei sarcomi ossei pediatrici:  
l'esperienza dei protocolli  
SAR-GEN 2016 e SAR-GEN\_ITA**

*Dott.ssa C.F. Proto*

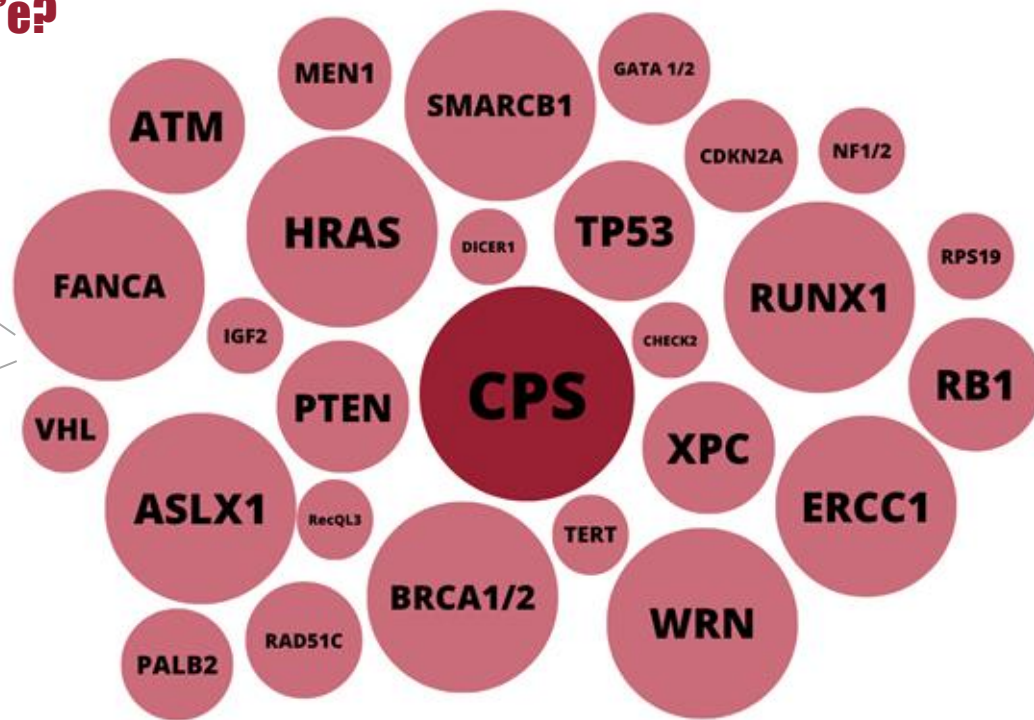
Milano, 22 e 23 maggio 2026

**No disclosures**

## INTRODUZIONE

**Cancer Predisposition Syndrome: cos'è?**

- ♦ Sindrome di Li Fraumeni
- ♦ Sindrome di Beckwith-Wiedemann
- ♦ Neurofibromatosi di tipo I
- ♦ Anemia di Fanconi
- ♦ Sindrome di Down
- ♦ Sindrome di Von Hippel-Lindau
- ♦ Anemia di Blackfan-Diamond
- ♦ Sindrome di Denys-Drash



Linga, B. G.,  
Mohammed,  
S. G. A. A. et  
al. 2024



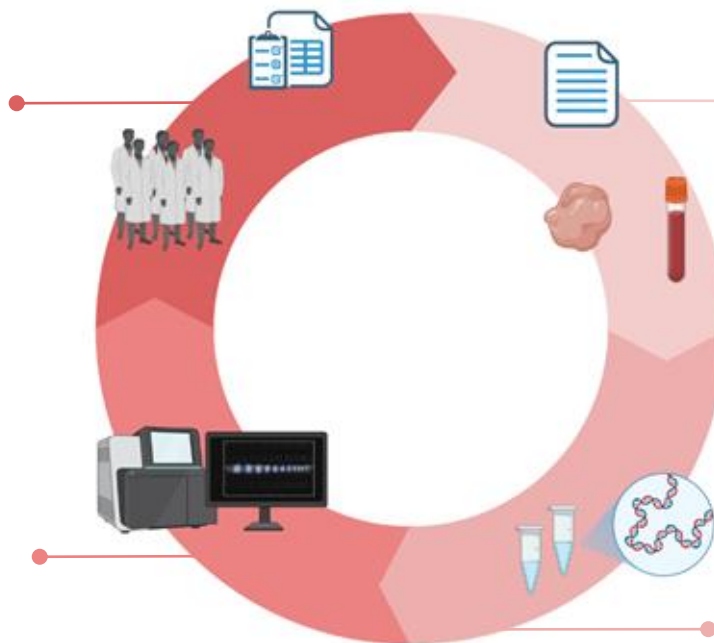
Roganovic J.  
2024

## Progetto SARGEN 2016 e SAR-GEN\_ITA

Discussione delle mutazioni trovate con un team multidisciplinare di esperti e comunicazione al paziente



Whole Exome Sequencing, RNA sequencing e analisi bioinformatica

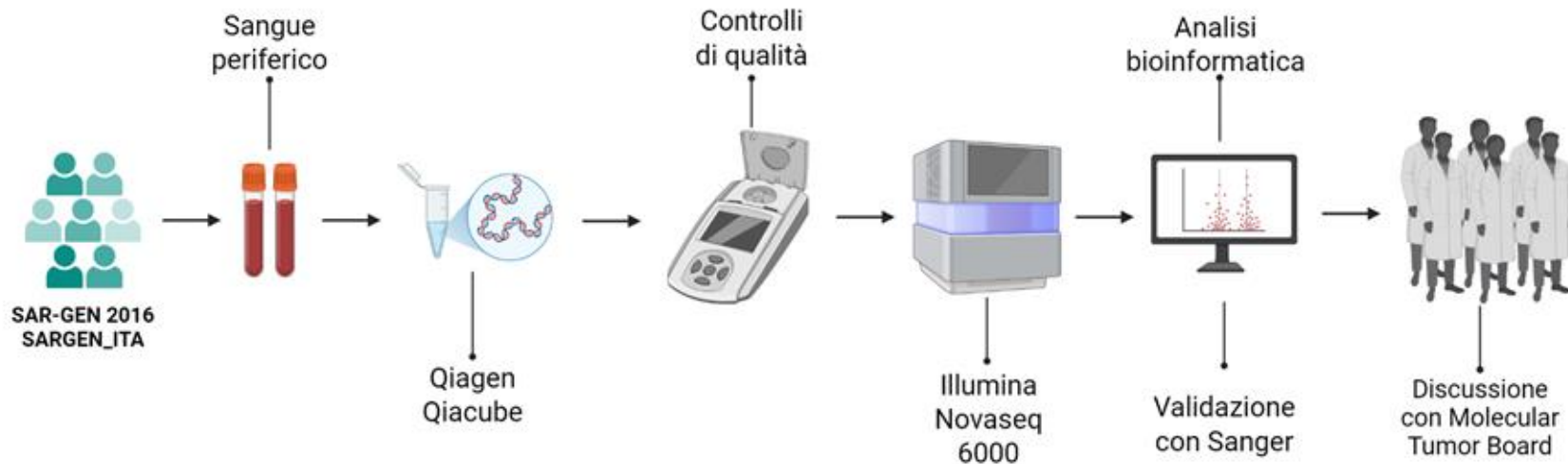


Arruolamento del paziente e raccolta dei campioni biologici

Estrazione degli acidi nucleici e controlli di qualità



## MATERIALI E METODI



## MATERIALI E METODI

201  
pazienti  
arruolati

99  
pazienti  
OS/EW

97  
pazienti  
analizzati

		Totale	No CPS	CPS
Numero		97	77	20
Sesso	Femmina	41	32	9
	Maschio	56	45	11
Istotipo tumorale	Sarcoma di Ewing	44	37	7
	Osteosarcoma	53	40	13
Stato malattia	Prima diagnosi	61	48	13
	Recidiva	36	29	7
Stadiazione	Localizzato	55	45	10
	Metastatico	42	32	10
Recidiva post terapia	Si	39	27	12
	No	58	50	8

## RISULTATI

Mutazioni trovate

CPS Clinic (11/11)

CPS Investigational (12/9)

Codice	Sesso	Diagnosi	Altre Patologie	Alterazione
OS-SG-3	M	Osteosarcoma	/	RAD51C c.905-2_905-1del
OS-SG-6	F	Osteosarcoma	Retinoblastoma	RB1 c.585 G>A p.Trp195*
OS-SG-8	M	Osteosarcoma	/	WRN c.3451 G>T p.Glu1151*
OS-SG-9	M	Osteosarcoma	Sindrome di Li-Fraumeni	TP53 c.584T>C p.Ile195Thr
OS-SG-14	F	Osteosarcoma	Anemia di Blackfan Diamond	RPS19 c.1-1G>A
OS-SG-16	F	Osteosarcoma	/	SMARCAL1 c.2178_2179del p.Lys727Valfs*8
EW-SG-13	M	Sarcoma di Ewing	/	UNC13D c.1847 A>G p.Glu616Gly
EW-SG-17	M	Sarcoma di Ewing	/	SMARCA2 c.4045 C>T p.Arg1349*
EW-SG-18	M	Sarcoma di Ewing	Sindrome di Down	Trisomia 21
				MPO c.2031-2 A>C
OS-SG-23	M	Osteosarcoma	/	MCPH1 c.2135_2136+1del
OS-SG-24	F	Osteosarcoma	/	CDKN2A c.377 T>A p.Val126Asp
OS-SG-26	F	Osteosarcoma	/	PRKN c.823 C>T p.Arg275Trp
EW-SG-23	F	Sarcoma di Ewing	/	ERCC1 c.466 C>T p.Arg156Trp
EW-SG-24	M	Sarcoma di Ewing	/	PALB2 c.1027 C>T p.Gln343*
OS-SG-34	F	Osteosarcoma	Retinoblastoma	RB1 c.1072 C>T p.Arg358*
OS-SG-36	M	Osteosarcoma	/	TNFRSF13B c.311 G>A p.Cys104Tyr
EW-SG-29	M	Sarcoma di Ewing	/	ERCC2 c.335 G>A p.Arg112His
EW-SG-31	M	Sarcoma di Ewing	/	BRCA2 c.6082_6086del p.Glu2028Lysfs*19
OS-SG-52	F	Osteosarcoma	/	TP53 c.1009 C>T p.Arg337Cys
				TP53 c.446 A>T p.Asp149Val
OS-SG-55	F	Osteosarcoma	Sindrome di Li-Fraumeni	PLOD2 c.1991del p.Thr664Argfs*7
				TNFRSF13B c.311 G>A p.Cys104Tyr

## **TNFRSF13B, c.311G>A, Cys104Tyr**

Regola i linfociti B e la risposta anticorpale legando BAFF/APRIL, attivando fattori di trascrizione

Mutazioni di questo gene causano Immunodeficienze comuni variabili (CVID) e disregolazione immunitaria

OS-SG-36

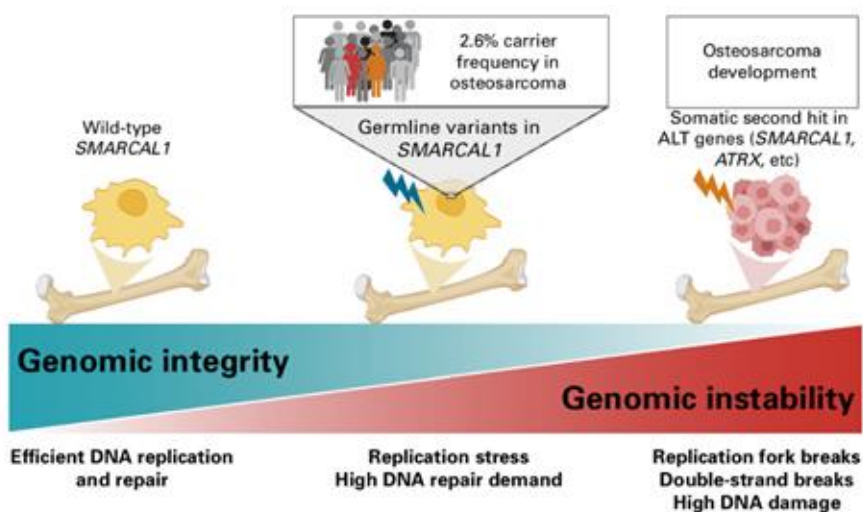
OS-SG-55

Mutazione trovata in 2 pazienti con OS, suggerendo:

- predisposizione
- immune evasion, immunosoppressione
- selezione dei cloni più aggressivi

## SMARCA1 c.2178\_2179del p.Lys727Valfs\*8

## SMARCA2 c.4045C>T p.Arg1349\*



6 mutazioni di questo gene in 230 casi con OS (2.61%), 59 su 14477 nei controlli (0.41%).

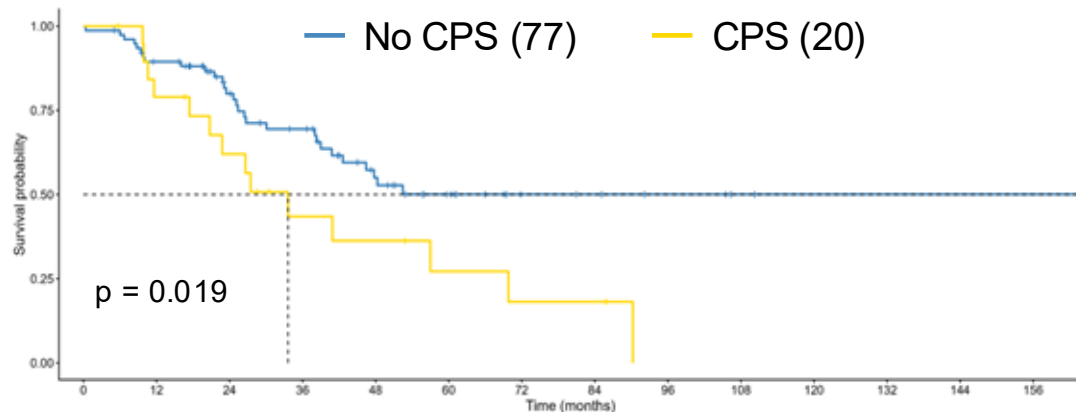
Oak et al. 2025

Regola la trascrizione di alcuni geni alterando la struttura cromatinica

Variante nonsense che causa una risposta al danno sul DNA in maniera erranea, caratteristica fondamentale dei tumori

Valutata dapprima come VUS con solo criterio ACMG PM2, ora valutato come Likely Pathogenic con criteri ACMG PVS1 e PM2

		Totale	No CPS	CPS
Numero		97	77	20
Sesso	Femmina	41	32	9
	Maschio	56	45	11
Istotipo tumorale	Sarcoma di Ewing	44	37	7
	Osteosarcoma	53	40	13
Stato malattia	Prima diagnosi	61	48	13
	Recidiva	36	29	7
Stadiazione	Localizzato	55	45	10
	Metastatico	42	32	10
Recidiva post terapia	Si	39	27	12
	No	58	50	8
Deceduto	No	53	47	6
	Si	44	30	14
Età alla diagnosi	0-14	63	49	14
	15-39	33	28	5



$p < 0.05$

Tutta la coorte

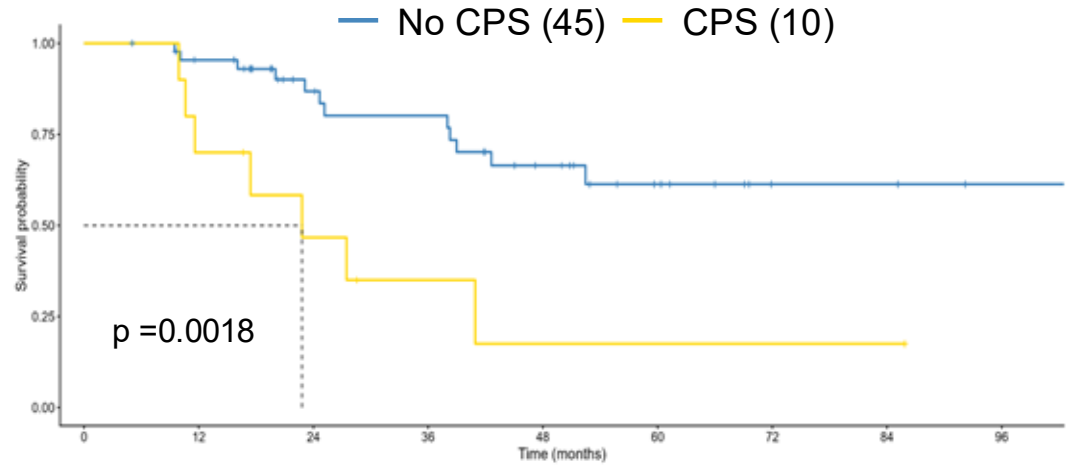
Sopravvivenza a 5 anni

27.2% CPS

50.1% No CPS

## Analisi multivariata

Variabili	Stima	p-value
F vs M	1,39 (0,91 - 2,15)	0,132
EW vs OS	1,11 (0,69 - 1,79)	0,653
Prima diagnosi vs Recidiva	0,40 (0,23 - 0,70)	0,001
Recidiva post terapia Si vs No	0,59 (0,37 - 0,93)	0,023
Localizzato vs Metastatico	0,78 (0,46 - 1,31)	0,348
CPS vs No CPS	1,04 (0,61 - 1,79)	0,883
Osservazioni	97	
R <sup>2</sup> Nagelkerke	0,169	



Pazienti con malattia localizzata

Sopravvivenza a 5 anni

17.5% CPS

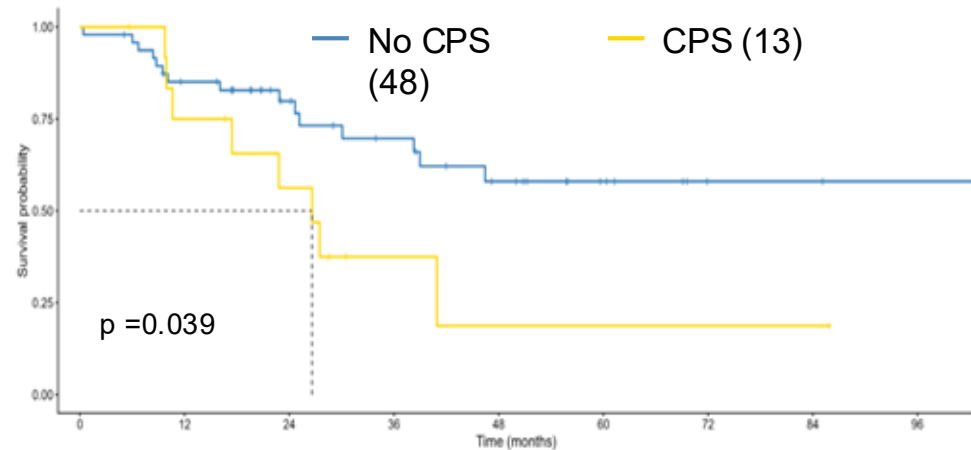
61.3% No CPS

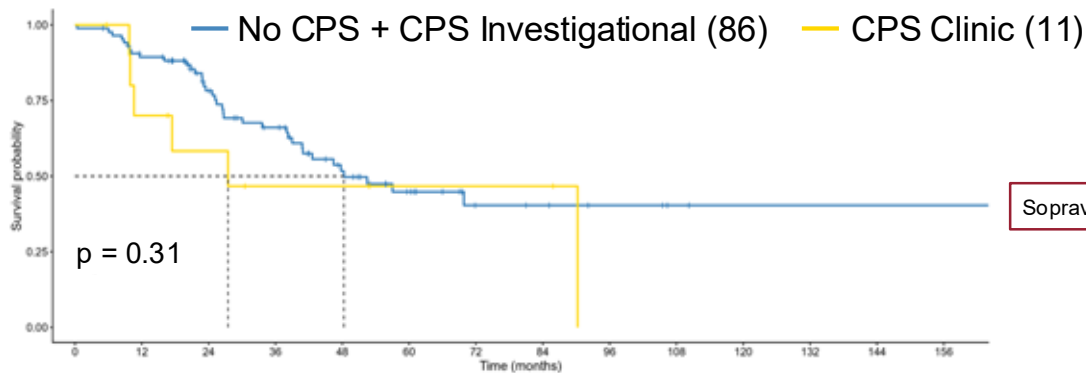
Pazienti con tumore alla 1° diagnosi/non recidivata

Sopravvivenza a 5 anni

18.8% CPS

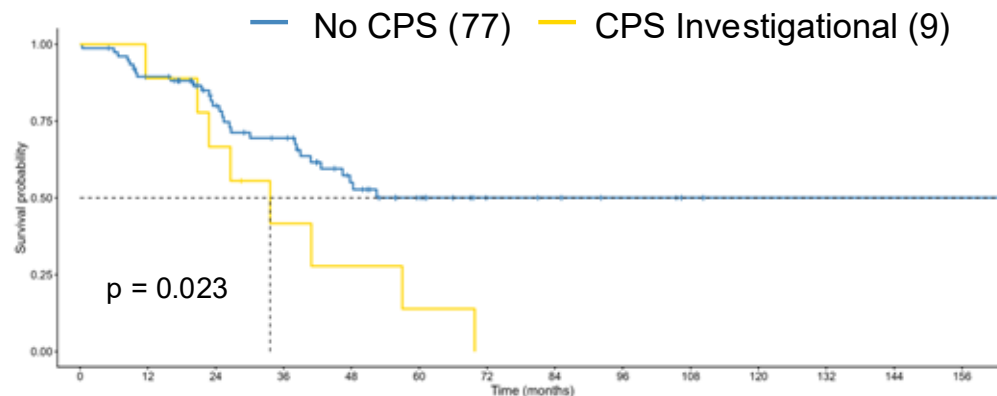
58% No CPS





Sopravvivenza a 5 anni

- 13.9% CPS Investigational
- 50.1% No CPS



## CONCLUSIONI

Identificare precocemente la presenza di CPS con analisi genomica su tessuto germinale

Stratificazione del rischio e miglioramento nella gestione del paziente

Individuare mutazioni ricorrenti nella coorte d'analisi per trovare nuove mutazioni predisponenti

Aumentare gli spazi di condivisione e collaborazione per creare una rete di conoscenze più solide

## RINGRAZIAMENTI



**UNIVERSITÀ  
DI TORINO**

Prof.ssa Franca Fagioli

Dott.ssa Elisa Tirtei

Dott.ssa D. Carli

Dott.ssa Paola Quarello

Dott.ssa S. Poggi-Longostrevi

Laboratorio Centro Trapianti e Cellule Staminali