25° CONGRESSO NAZIONALE AME Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026
Associazione Medici Endocrinologi

Studio delle varianti germinali mediante Whole Exome Sequencing in pazienti con carcinoma corticosurrenalico

Erika Messina[1], Alessia Inglesi[2], Vittoria Basile[1], Soraya Puglisi[1], Deborah Cosentini[3], Marta Laganà[3], Marianna Torchio[1], Alfredo Berruti[3], Salvatore Grisanti[3], Maria Scatolini[2], Massimo Terzolo[1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Università di Torino, [2]Laboratorio di Oncologia Molecolare, Fondazione Edo ed Elvo Tempia, Ponderano (Biella), [3]Oncologia Medica, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, ASST Spedali Civili, Università di Brescia.

Introduzione

Il carcinoma corticosurrenalico (ACC) possiede una predisposizione genetica non ancora completamente definita e una quota rilevante di casi rimane priva di una spiegazione molecolare. Scopo dello studio è identificare nuove varianti germinali (GVs) potenzialmente associate alla predisposizione di malattia mediante il sequenziamento dell'intero esoma (Whole Exome Sequencing, WES).

Pazienti e metodi

Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti adulti con ACC sporadico in stadio I-IV. I pazienti sono stati selezionati da una coorte di 150 pazienti precedentemente analizzata mediante Targeted-NGS, attraverso un custom panel di 17 geni coinvolti nella tumorigenesi surrenalica (*AIP, APC, ARMC5, ARNT, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, IGF2, MEN1, MSH2, MSH6, PDE8B, PDE11A, PRKACA, PRKACB, PRKAR1A*, and *TP53*). Dalla coorte iniziale sono stati selezionati i pazienti risultati negativi all'NGS (**Figura 1**). L'analisi delle varianti è stata eseguita mediante pipeline SOPHiA Genetics, applicando criteri di filtraggio orientati a geni associati alla predisposizione per ACC e altre sindromi ereditarie tumorali, principalmente con un modello di trasmissione autosomica dominante.

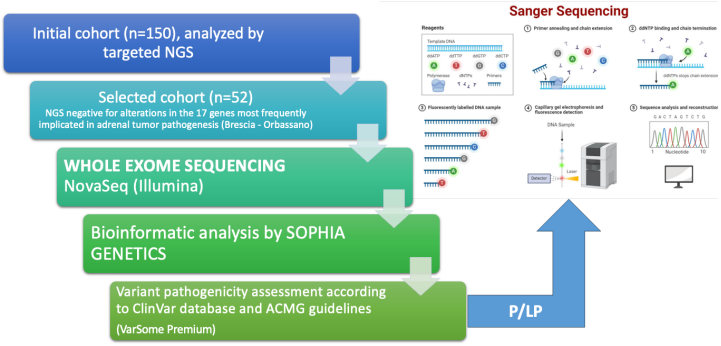


Figura 1.

Tabella 1.

Caratteristiche dei pazienti (n=52)	N (%)
Età, anni (mediana [IQR])	35 [29-44]
Sesso, n (%) F M	 39 (75%) 13 (25%)
Storia personale di neoplasie (non ACC), n (%)	15 (29%)
Storia familiare di neoplasia (non ACC), n (%)	16 (31%)
Dimensione del tumore, mm (mediana [IQR])	95 [75-140]
Stadio (ENSAT) I II III IV	 3 (7%) 33 (63%) 8 (15%) 8 (15%)
Secrezione ormonale, n (%)	30 (58%)
Decesso, n (%)	16 (31%)
Follow-up, mesi (mediana [IQR])	45 [22.5-77]
OS, mesi (95% IC)	176 (62-non raggiunta)

Risultati

Sono stati selezionati 52 pazienti, prevalentemente di sesso femminile (75%, 39/52), con età mediana alla diagnosi di 35 anni (IQR 29–44). Una storia personale e familiare di neoplasie diverse dall'ACC era riportata rispettivamente nel 29% e 31% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti avevano avuto una diagnosi di ACC in stadio II (63%) (**Tabella 1**). GVs di potenziale interesse sono state identificate in 6 pazienti (11,5%), nei geni **BARD1 (n=1)**, **CHEK2 (n=3)**, **MUTYH (n=3)** e **POLE (n=1)**. La maggior parte delle varianti è risultata ***patogenetica o probabilmente patogenetica (P/LP)***; una variante di CHEK2 presentava invece classificazioni discordanti nei database disponibili (**Tabella 2**). In alcuni casi, tali alterazioni si associavano a una storia familiare di neoplasie (mammella, polmone e colon-retto), suggerendo una possibile predisposizione ereditaria. Le analisi somatiche sui campioni tumorali corrispondenti per valutare la presenza di perdita di eterozigosi (LOH) e di eventuali meccanismi di "second hit" sono in corso.

Tabella 2. Descrizione e classificazione delle Varianti Germinali (GVs)

Gene	Exon	Nucleotide variant	Protein variant	Variant Type	ClinVar	Gene Function	GV-Disease Association
BARD1	4	c.1205C>A	p.(Ser402Ter)	Nonsense	P/LP	Tumor suppressor	Familial cancer of breast, hereditary breast and ovarian cancer syndrome
CHEK2	13	c.592+3A>T	p.(?)	Splice_donor	P/LP	Tumor suppressor	FAP, Hereditary cancer predisposing syndrome
+							
MUTYH	13	c.1103G>A	p.(Gly368Asp)	Missense	P/LP	Tumor suppressor	FAP, Hereditary cancer predisposing syndrome
CHEK2	2	c.100_101del	p.(Gln34ValfsTer42)	Frameshift	P/LP	Tumor suppressor	Familial cancer of breast, hereditary cancer predisposing syndrome
CHEK2	3	c.1427C>T	p.(Thr476Met)	Missense	CIP	Tumor suppressor	Hereditary cancer predisposing syndrome, Familial cancer of breast
+							
POLE	17	c.1885del	p.(Ala629ProfsTer8)	Frameshift	N/A	DNA repair and chromosomal DNA replication	Endometrial cancer
MUTYH	8	c.559G>A	p.(Val187Met)	Missense	P/LP	Tumor suppressor	FAP, Hereditary cancer predisposing syndrome
MUTYH	14	c.1350_1352del	p.(Glu452del)	Inframe del	P/LP	Tumor suppressor	FAP colorectal adenomas

P= pathogenic, LP= likely pathogenic; CIP= conflicting interpretations of pathogenity; N/A= not available

Conclusioni

Utilizzando la WES abbiamo identificato la presenza di GVs in un sottogruppo di pazienti con ACC sporadico, che erano risultati negativi per i principali predisponenti geni noti. Questi dati supportano l'ipotesi di un ruolo di ulteriori fattori genetici nella predisposizione all'ACC. Studi funzionali e l'integrazione con le analisi somatiche saranno fondamentali per chiarire il significato biologico di tali varianti e il loro possibile impatto nella pratica clinica.