



RUOLO DELLA CITOGENETICA NELLA DIAGNOSI DEI SARCOMI

A cura del Dr. Carmine Dell'Aglio

Approvato dal Gruppo di Studio sulla Patologia Molecolare

Partecipanti:

Susanna Cappia, Laura Casorzo, Andrea Castelli, Massimo Di Benedetto, Patrizia Agnese Falcone, Paola Francia di Celle, Doriana Giustetto, Genny Jocollé, Antonella Maffè, Caterina Marchiò, Narciso Mariani, Sara Orecchia, Roberta Patetta, Maria Scatolini, Francesca Schillaci, Stefano Taraglio, Silvana Ungari, Claudia Veggiani, Tiziana Venesio, Ludovica Verdun di Cantogno

Ruolo della Citogenetica nella diagnosi dei Sarcomi

Nella prima parte della riunione del 19 novembre il Dr. Pisacane (IRCCS Candiolo) ha illustrato gli aspetti fondamentali della diagnostica morfologica dei sarcomi maligni individuando le situazioni che richiedono l'approfondimento molecolare.

Il documento che segue raccoglie la relazione condotta dal Dr. Carmine Dell'Aglio (Laboratorio di Citogenetica - IRCCS Candiolo) come approfondimento della diagnostica dei sarcomi, tumori rari e altamente eterogenei per cui si cerca di individuare marcatori in grado di migliorarne la classificazione.

L'analisi del cariotipo è sempre stata una metodica di riferimento per queste neoplasie, tuttavia viene oggi spesso superata dai metodi FISH (ibridazione fluorescente in situ) in grado di operare con buona sensibilità in interfase, su sospensioni cellulari o preparati istologici.

Le alterazioni genetiche riscontrate nei sarcomi sono assai numerose.

La relazione ripercorre le attuali conoscenze in materia di classificazione molecolare dei sarcomi, gli algoritmi da utilizzare nei casi di diagnosi dubbia (lesione benigna vs maligna) o differenziale (istotipi con caratteristiche morfologiche o immunofenotipiche simili).

Sono riportate le principali forme di sarcoma (Sarcoma di Ewing, Ewing-like, Sinoviale, Liposarcoma, Rbdomiosarcoma, Dermatofibrosarcoma, ecc) unitamente al quadro delle loro caratteristiche citogenetiche.

Resta evidente come i sarcomi siano un esempio di patologia rara che richiede un'alta specializzazione diagnostica raggiungibile in pochi centri e che impone una collaborazione stretta tra le diverse competenze.

Ruolo della Citogenetica nella diagnosi dei Sarcomi



Laboratorio di Citogenetica Oncologica
IRCCS-Candiolo (TO)

Introduzione ai Sarcomi

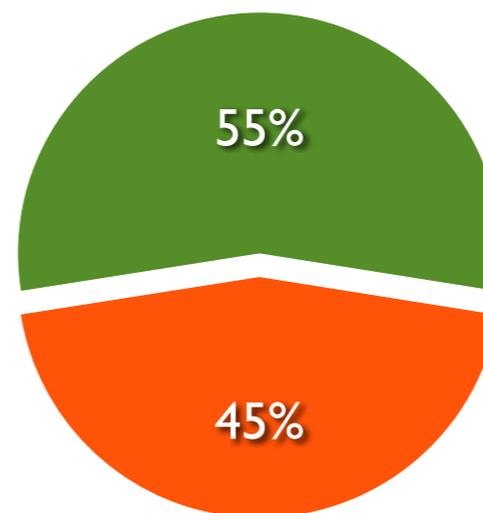
- Rari tumori di origine mesenchimale (incidenza 5 /100.000 l'anno, M>F).
- Costituiscono <1% di tutti i tumori maligni.
- Estremamente eterogenei da un punto di vista morfologico (>100 istotipi classificati sec. WHO 2013) e genetico.
- La diagnosi si basa sulla morfologia, espressione di marcatori immunohistochimici e presenza di specifiche alterazioni genetiche.
- Le opzioni terapeutiche di prima linea sono la resezione chirurgica, chemioterapia e radioterapia.
- Nonostante siano note specifiche alterazioni genetiche, non esistono efficaci terapie a bersaglio molecolare.

Eziopatogenesi

- Radiazioni, carcinogeni (clorofenoli), virus (HV8).
- Suscettibilità genetica (NF-1, Sindrome di Gardner, Li-Fraumeni, etc.).
- Specifiche anomalie genetiche:
 - **Mutazioni somatiche** (*c-KIT* e *PDGFRA*);
 - **Alterazione del numero di copie** (*MDM2/CDK4*);
 - **Riarrangiamenti cromosomici** (*EWSR1*, *DDIT3*).

WHO Classification (2013)

117 forme di Sarcoma
(benigne e maligne)



● Con aberrazioni citogenetiche
e/o molecolari ricorrenti

Alterazioni genomiche nei Sarcomi

- Sarcomi a cariotipo semplice

(Sarcoma di Ewing, Sarcoma sinoviale,

Liposarcoma mixoide)

- Sarcomi a cariotipo complesso

(Liposarcoma pleomorfo, Leiomiosarcoma)

- Sarcomi con alterazioni molecolari

ricorrenti

(GIST, Schwannoma maligno)

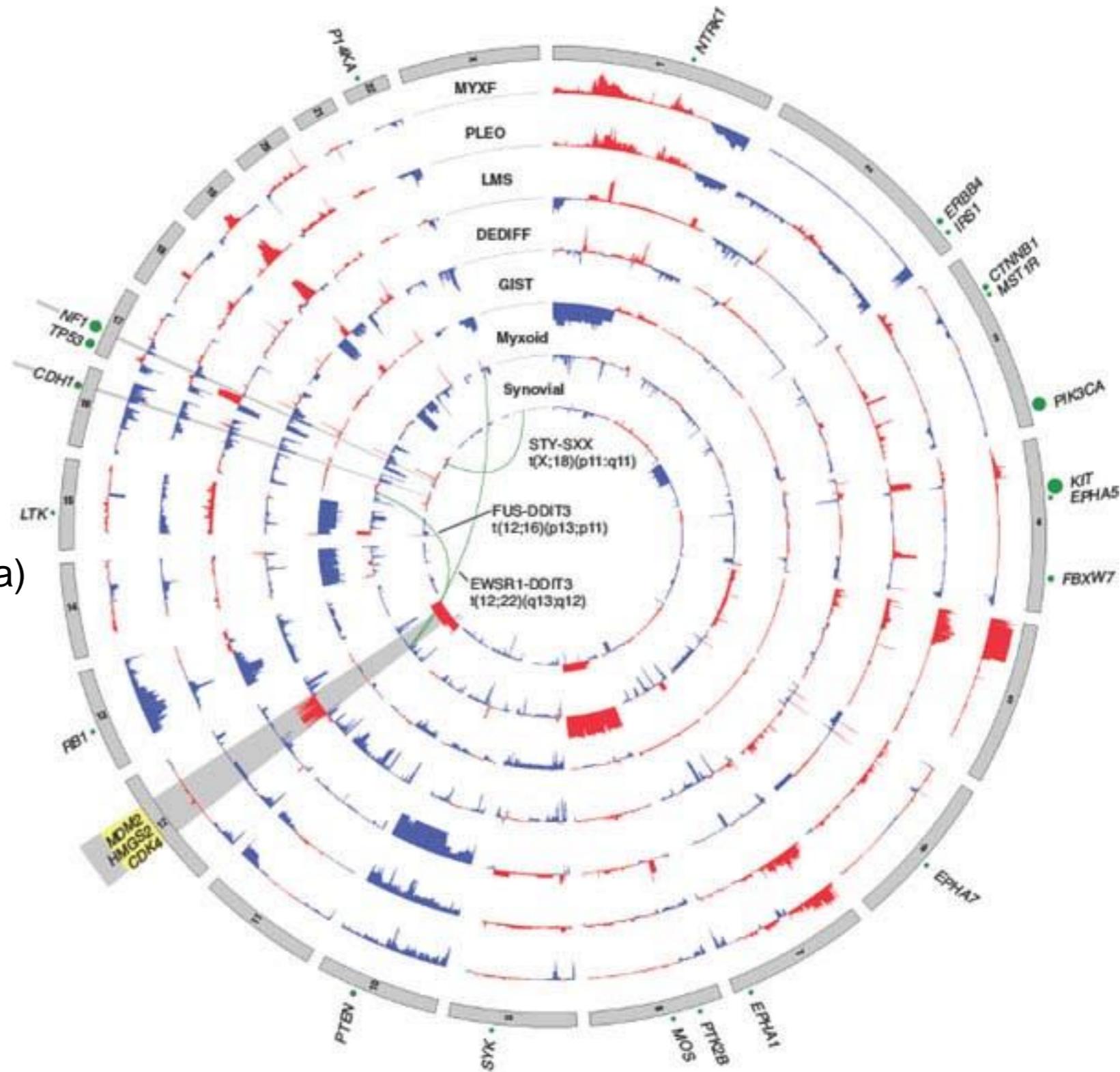
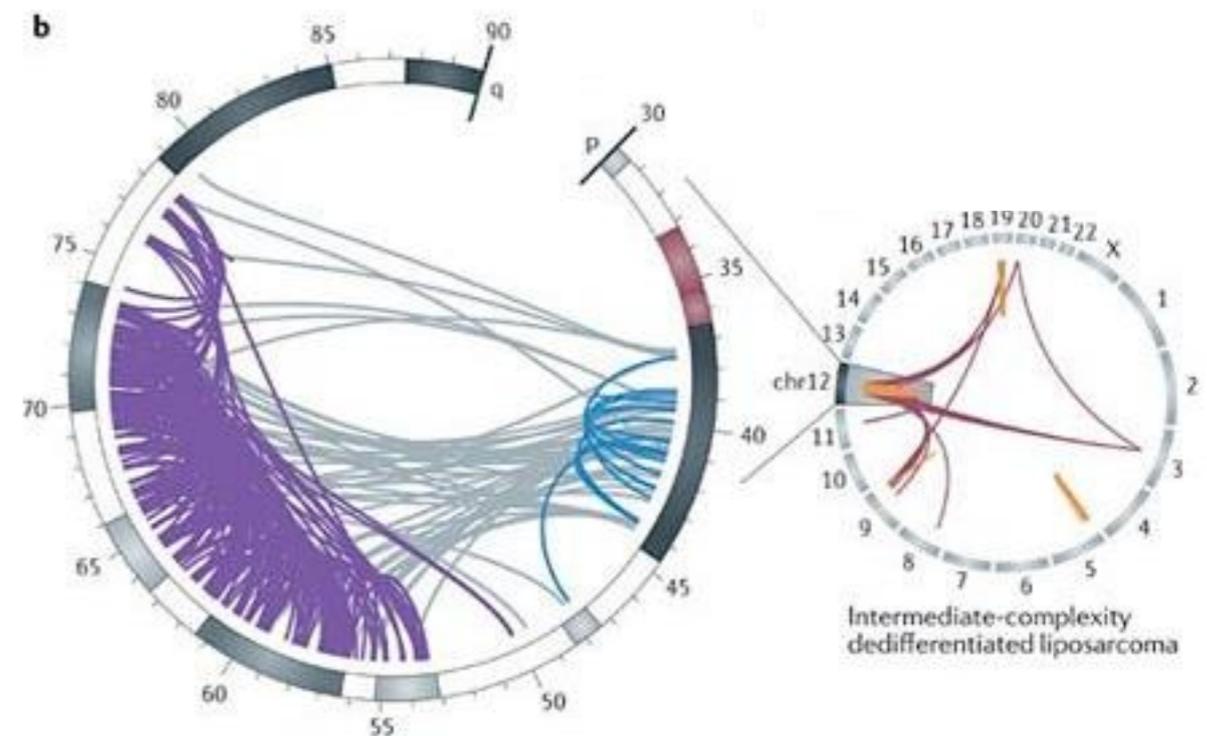
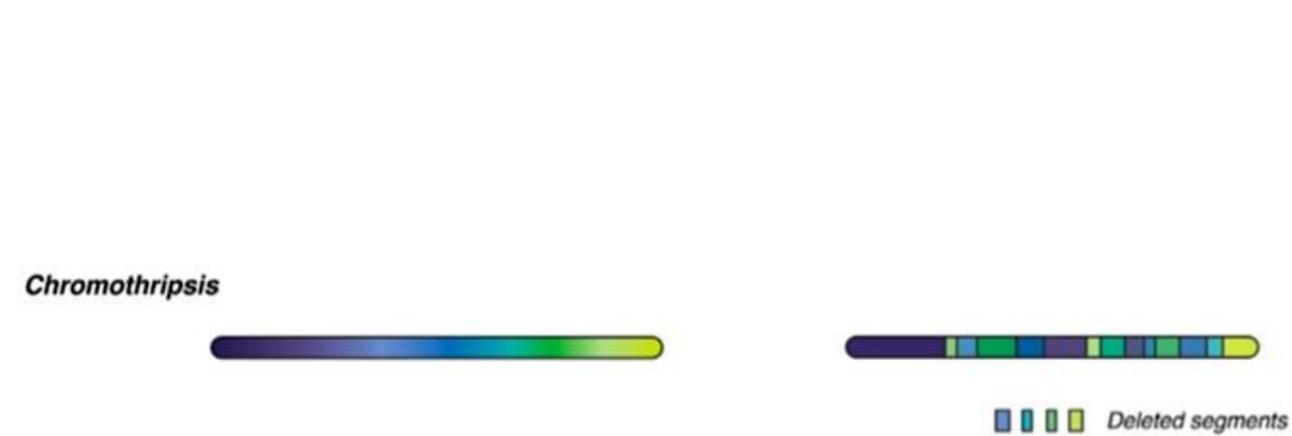
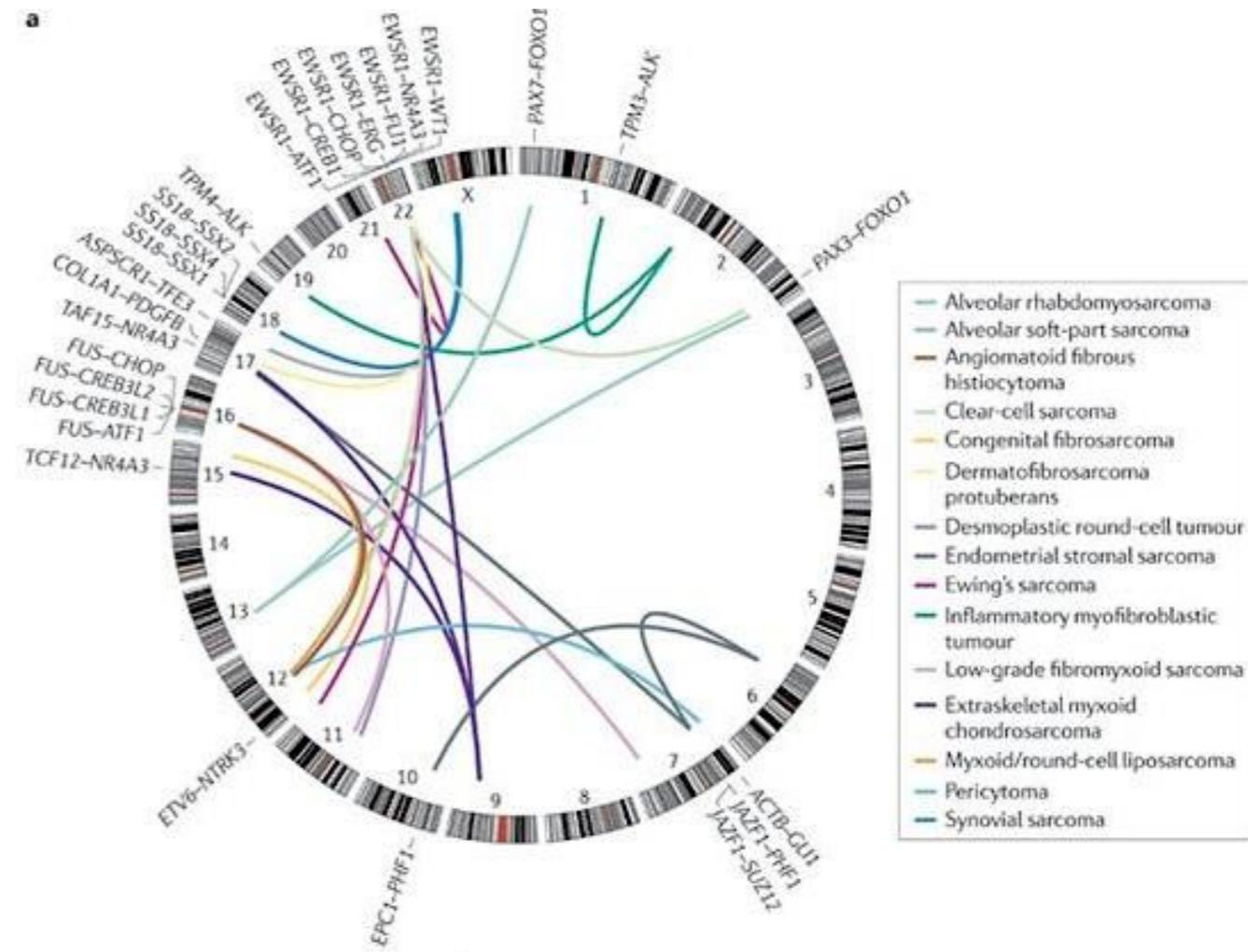
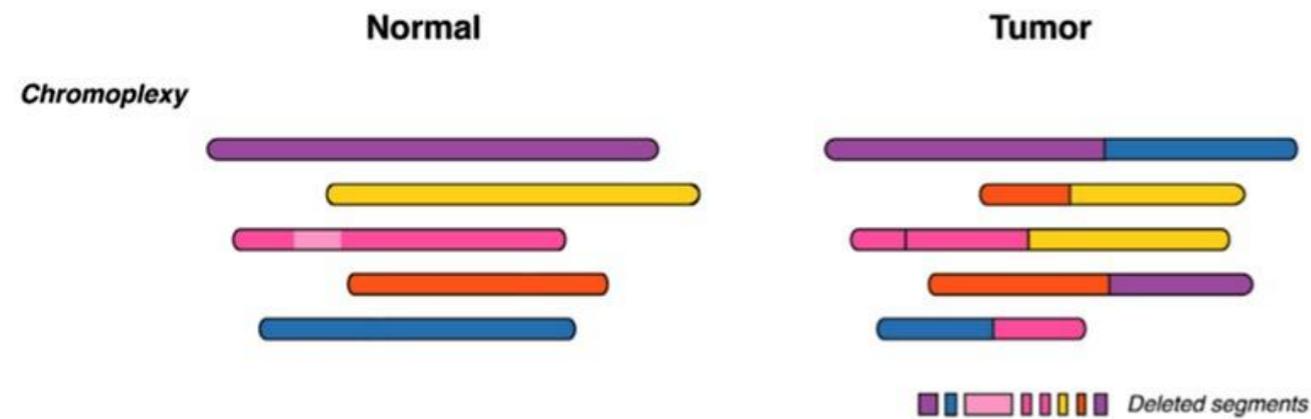


FIGURE 26.2 Nucleotide and copy number alterations in soft tissue sarcoma. The outer ring indicates chromosomal position. The second through fifth rings represent four subtypes with complex karyotypes (as labeled; MYXF, myxofibrosarcoma; PLEO, pleomorphic liposarcoma; LMS, leiomyosarcoma; DEDIFF, dedifferentiated liposarcoma). The three inner rings represent subtypes with simple karyotypes (Myxoid, myxoid/round cell liposarcoma). The plots show the statistical significance of genomic aberrations, with amplification in red and deletion in blue. Green curves indicate the chromosomal breakpoints of pathognomonic translocations in myxoid/round-cell liposarcoma and synovial sarcoma. Genes harboring somatic nucleotide alterations are indicated with green circles whose size is proportional to their frequency of occurrence. (Courtesy of Barry S. Taylor, Computational Biology Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer. Adapted from ref. 19.)

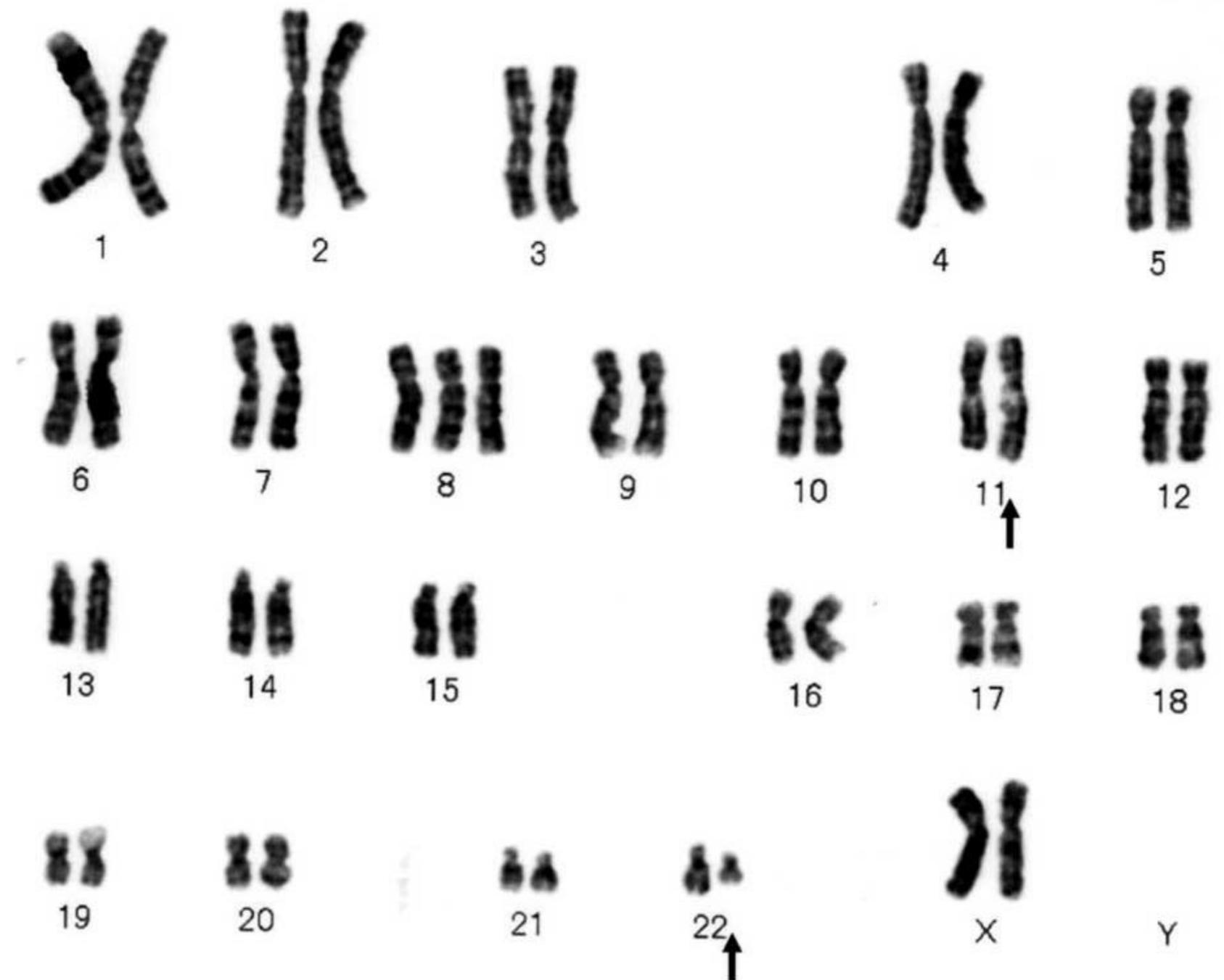
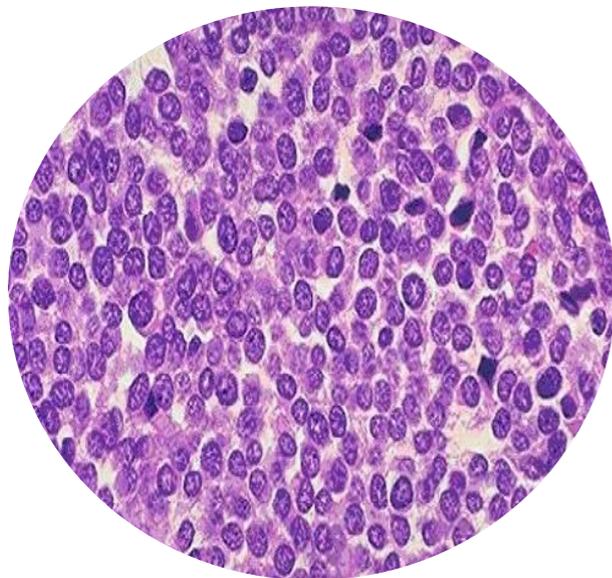
Chromoplexy e Chromothripsis: "eventi genetici catastrofici"



La Citogenetica classica nella diagnosi dei Sarcomi



James Ewing 1921



Traslocazione di Ewing $t(11;22)$
Descritta per la prima volta nel 1983 da
Aurias et al. e Turc-Carel et al.

Limiti della Citogenetica classica

ANALISI DEL CARIOTIPO:

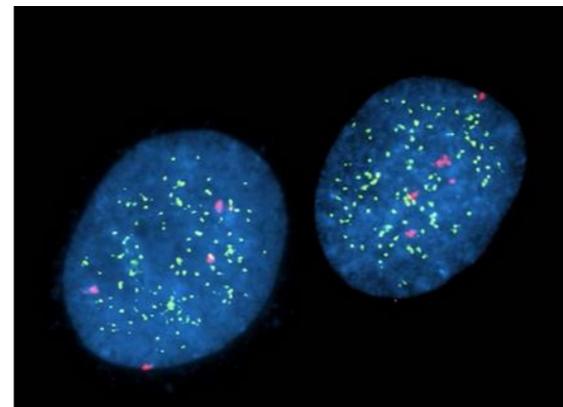
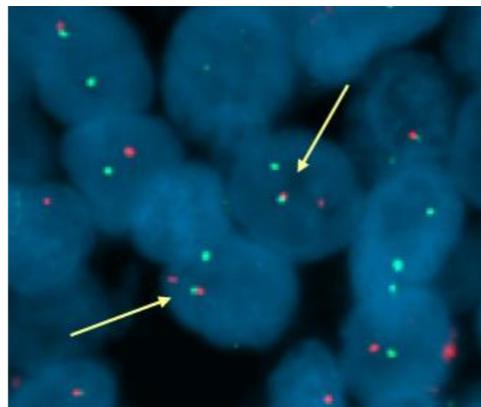
- TECNICA LABORIOSA;
- TEMPI LUNGI DI ESECUZIONE;
- SENSIBILITA' LIMITATA;
- ESEGUIBILE SOLO SU CELLULE IN DIVISIONE;
- SCARSA QUALITA' DEI PREPARATI;
- CARIOTIPI COMPLESSI.



La Citogenetica molecolare come alternativa all'analisi del cariotipo

Fluorescence in Situ Hybridization (FISH):

- SENSIBILITA' ELEVATA;
- ESEGUIBILE SU NUCLEI IN INTERFASE;
- ESEGUIBILE SU SOSPENSIONI CELLULARI O PREPARATI ISTOLOGICI;
- IDENTIFICAZIONE DI ANOMALIE NUMERICHE E STRUTTURALI IN CARIOTIPI COMPLESSI;
- IDENTIFICAZIONI DI ABERRAZIONI CROMOSOMICHE CRIPTICHE.



Ruolo della Citogenetica molecolare nella pratica clinica

RICHIESTA D'INDAGINE:

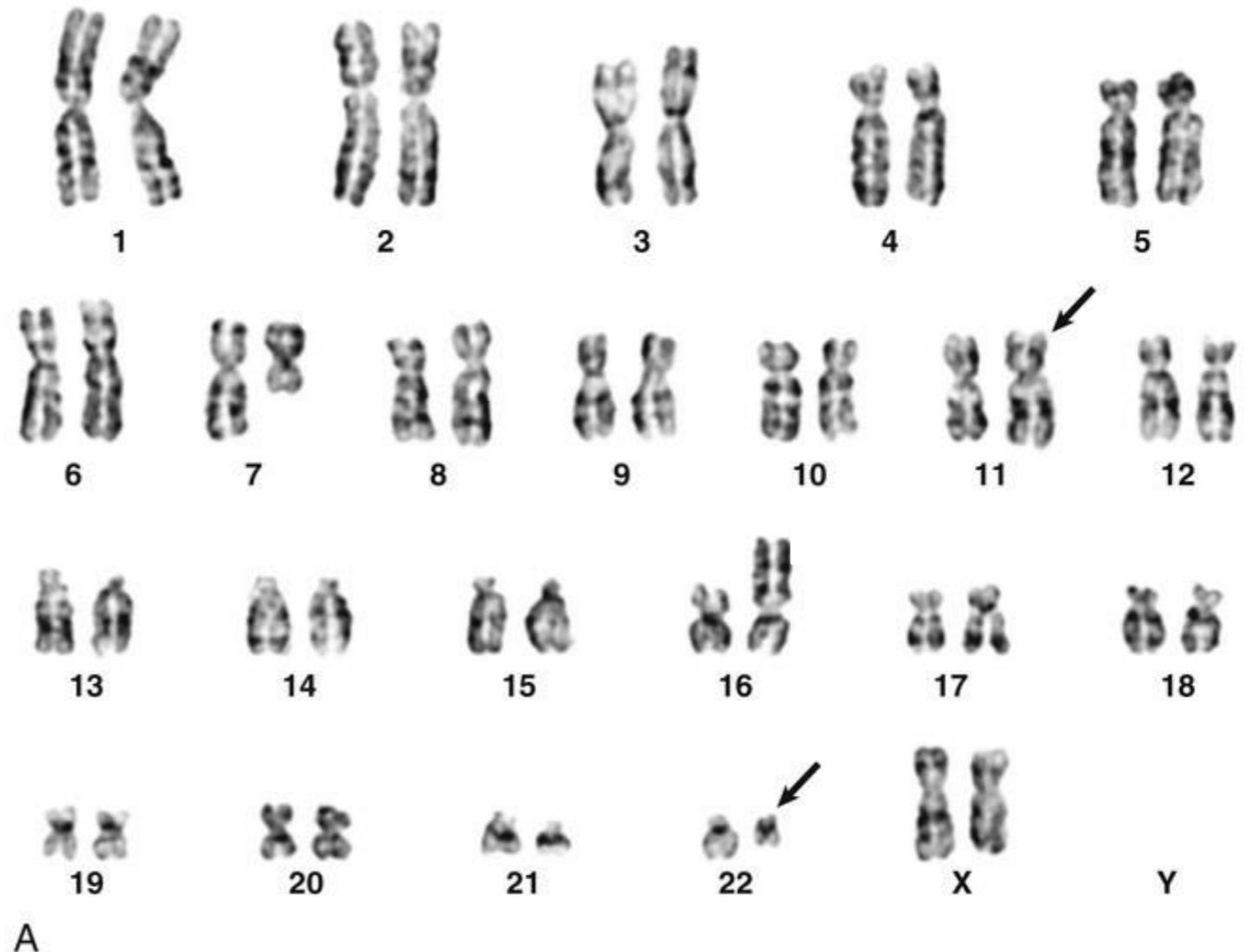
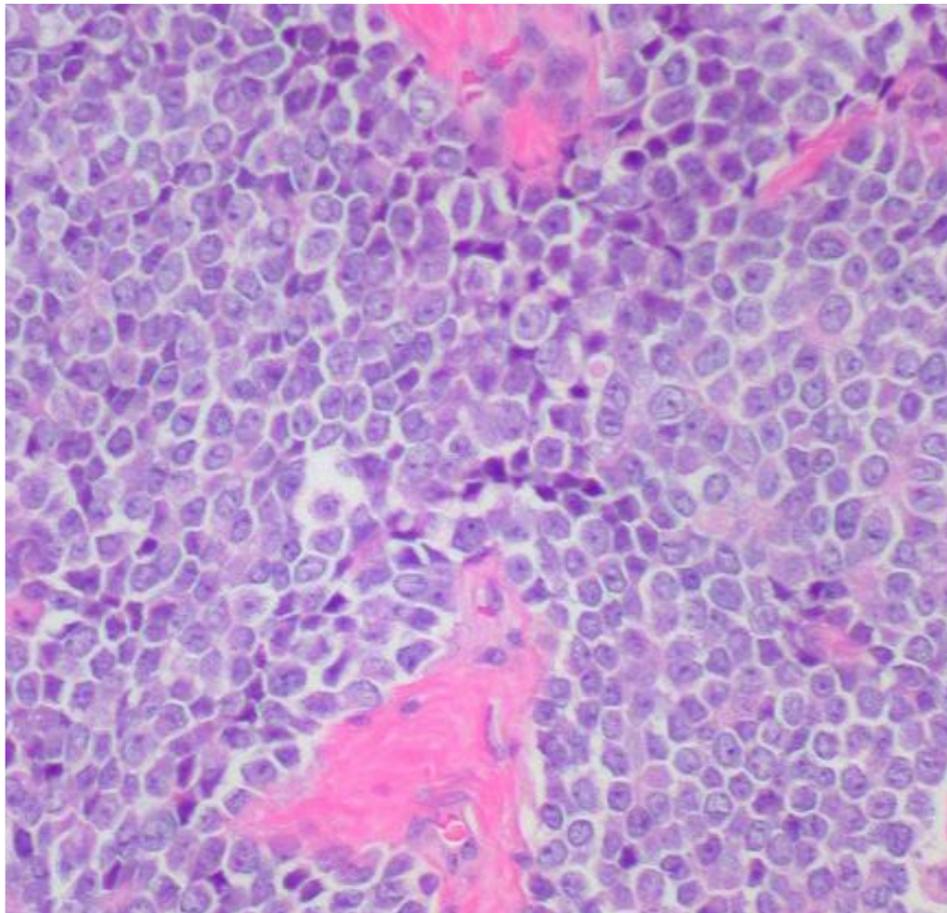
- **Supporto nella definizione della diagnosi:**
 - Difficoltà nella distinzione tra lesioni benigne e maligne.
 - Diagnosi differenziale tra istotipi con caratteristiche morfologiche/immunofenotipiche simili.
 - Difficoltà nella distinzione tra lesioni sarcomatose e carcinomi o altre neoplasie.
- **Valutazione eleggibilità a terapia farmacologica mirata.**
- **Ricerca di alterazioni genetiche a scopo prognostico.**

Principali alterazioni genetiche nei Sarcomi

Gene	Aberrazione	Lesione	Ruolo
<i>ALK</i>	Riarrangiamento	Tumore miofibroblastico infiammatorio	Diagnostico / Terapeutico
<i>BCOR</i>	Riarrangiamento	Ewing-like	Diagnostico
<i>CDK4</i>	Amplificazione	Liposarcoma ben/dedifferenziato	Diagnostico / Terapeutico
<i>CIC</i>	Riarrangiamento	Ewing-like	Diagnostico
<i>DDIT3</i>	Riarrangiamento	Liposarcoma mixoide	Diagnostico
<i>EWSR1</i>	Riarrangiamento	Sarcoma di Ewing/PNET	Diagnostico
<i>MDM2</i>	Amplificazione	Liposarcoma ben/dedifferenziato	Diagnostico
<i>NR4A3</i>	Riarrangiamento	Condrosarcoma mixoide extrascheletrico	Diagnostico
<i>PAX3 / PAX7</i>	Riarrangiamento	Rabdomiosarcoma alveolare	Diagnostico / Prognostico
<i>PDGFRB</i>	Riarrangiamento	Dermatofibrosarcoma protuberans	Diagnostico / Terapeutico
<i>SS18</i>	Riarrangiamento	Sarcoma sinoviale	Diagnostico

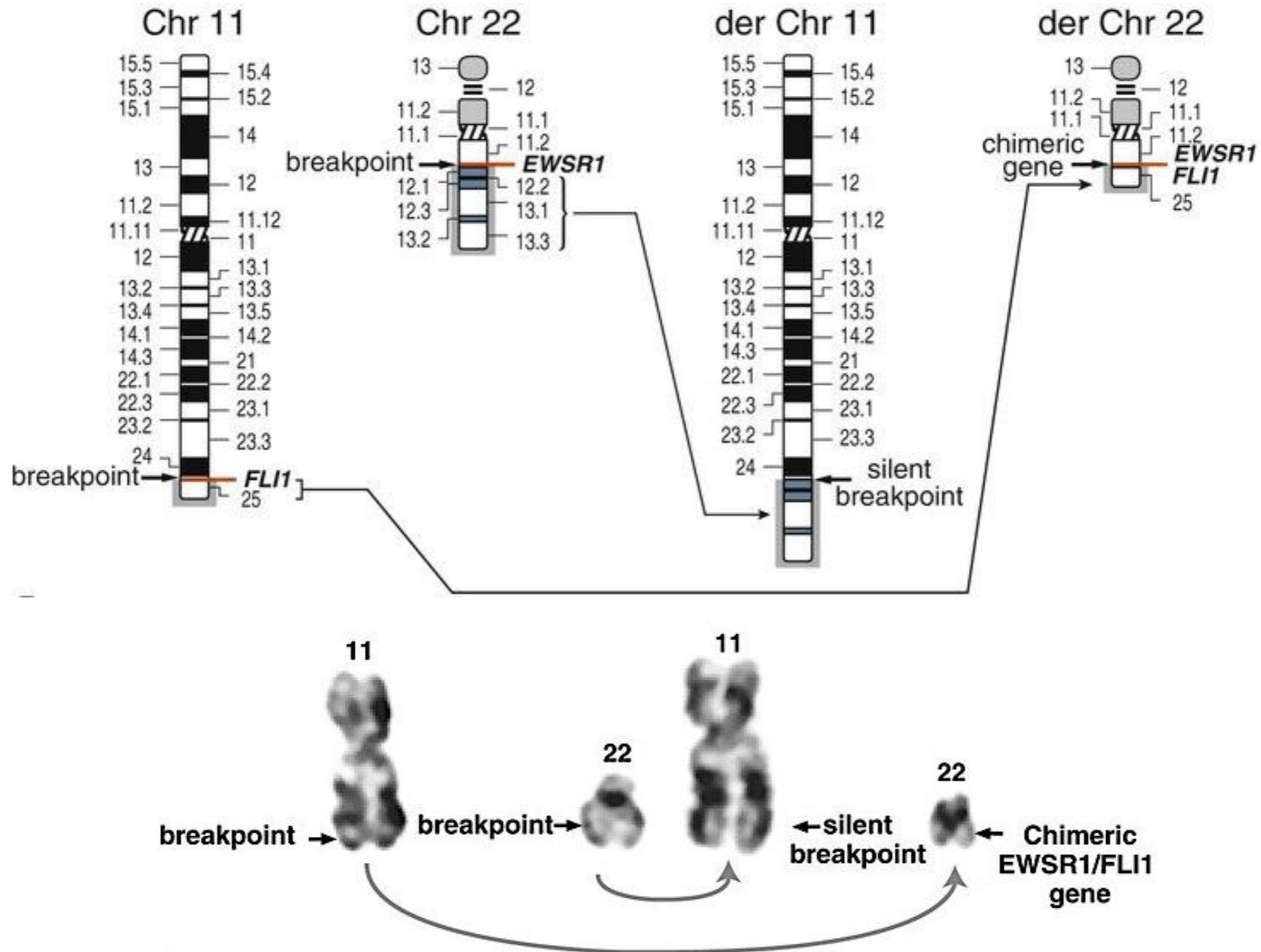
Sarcoma di Ewing

Origina da cellule di origine neuroectodermica e si manifesta prevalentemente nei bambini e nei giovani adolescenti, con localizzazione a livello delle ossa del bacino, della regione toracica e delle gambe.



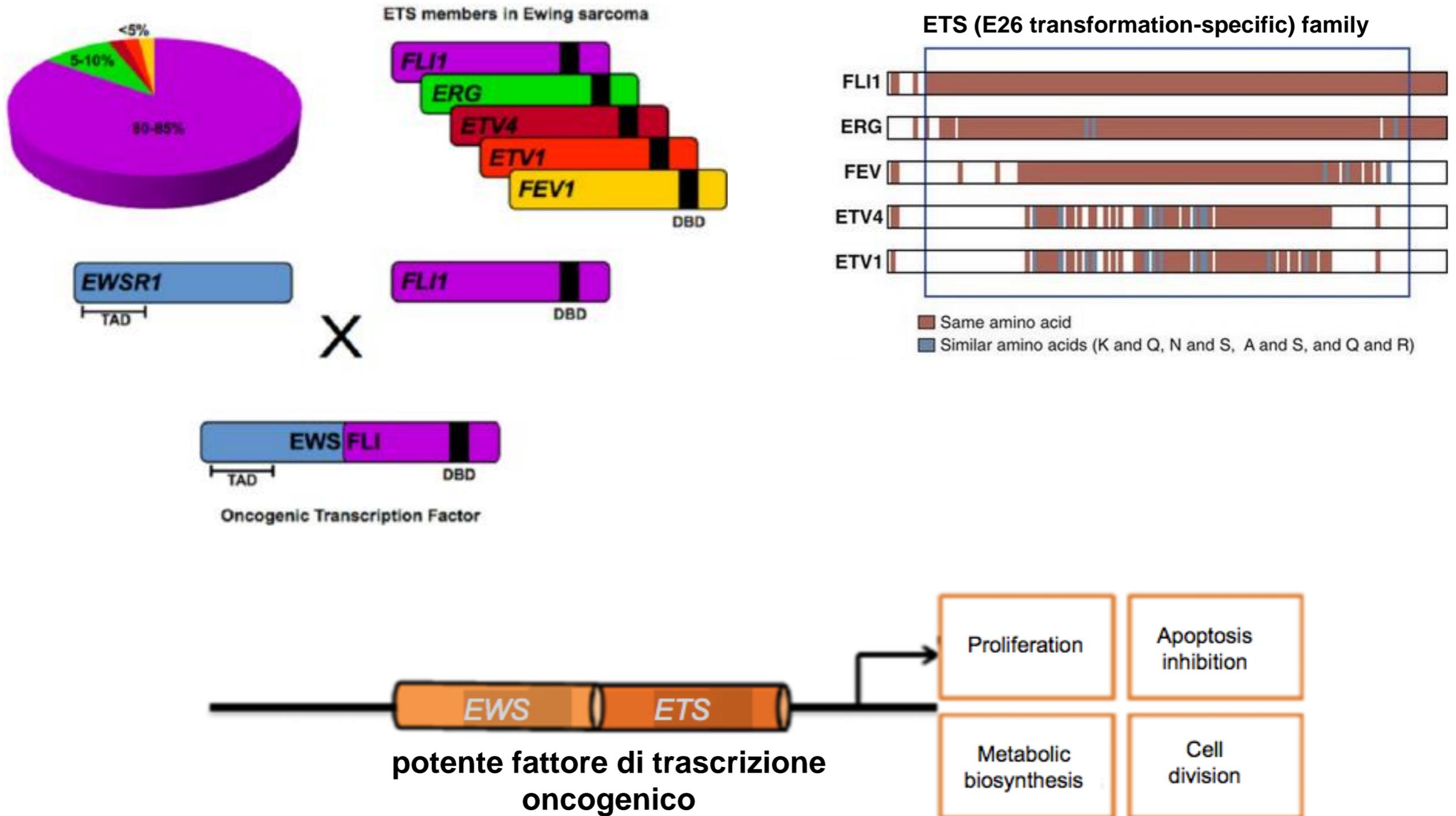
t(11;22)(q24;q12)

Sarcoma di Ewing



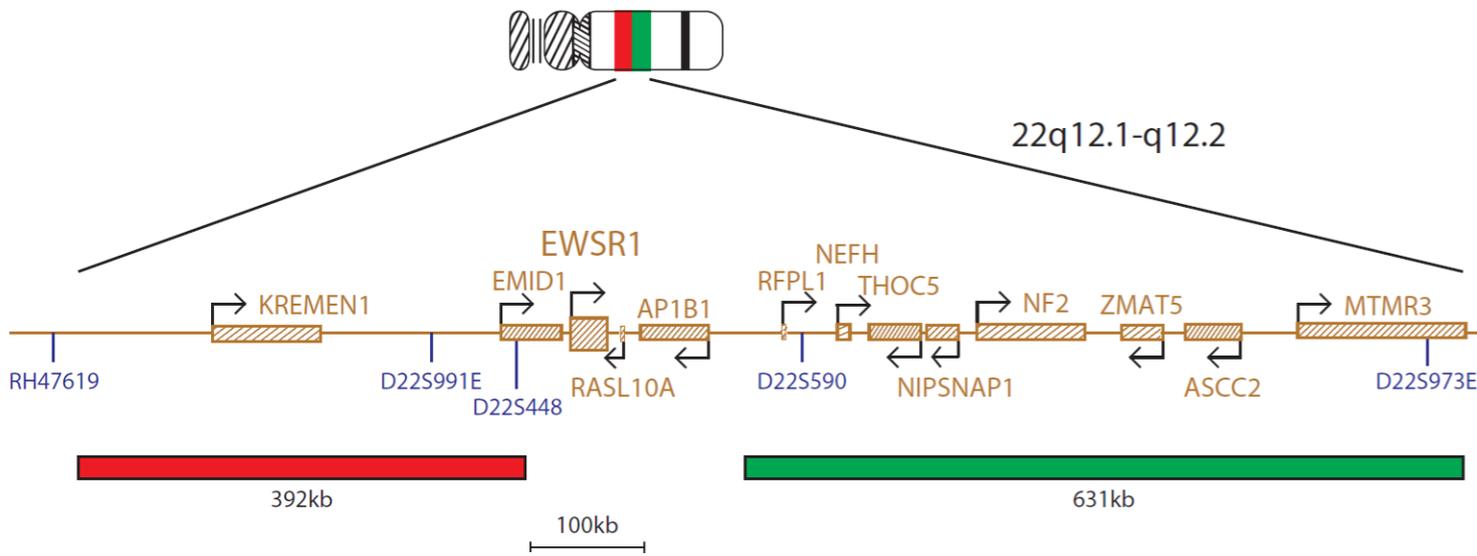
La $t(11;22)(q24;q12)$ è la prima traslocazione associata ad un sarcoma ad esser stata caratterizzata a livello molecolare (Delattre et al. 1992).

Sarcoma di Ewing: altri possibili riarrangiamenti

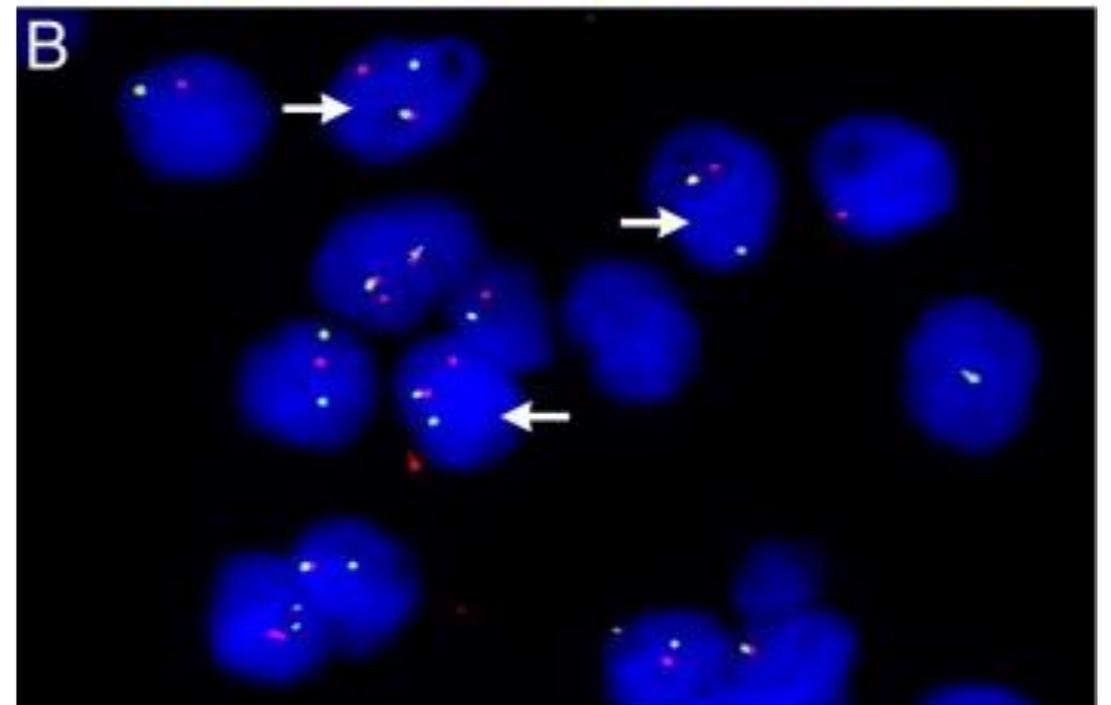
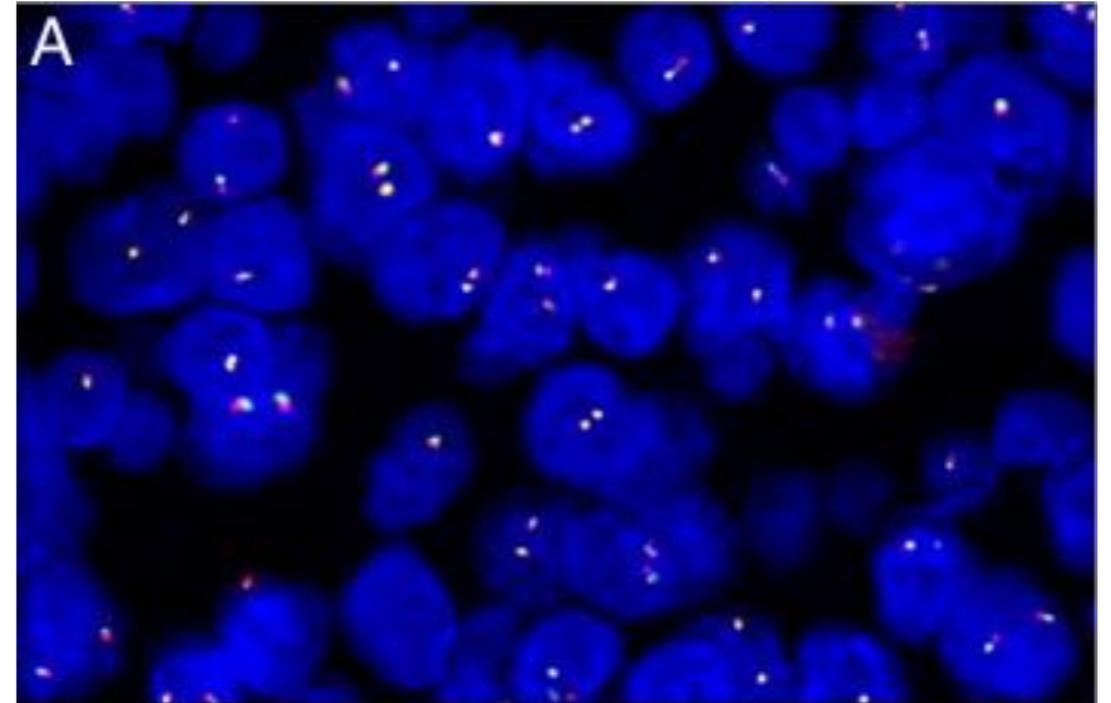
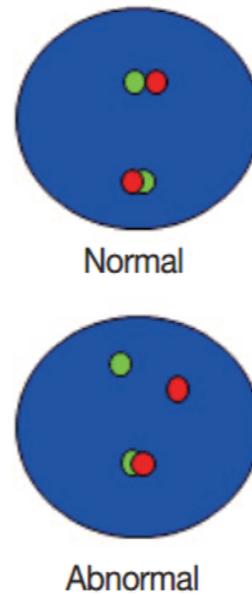
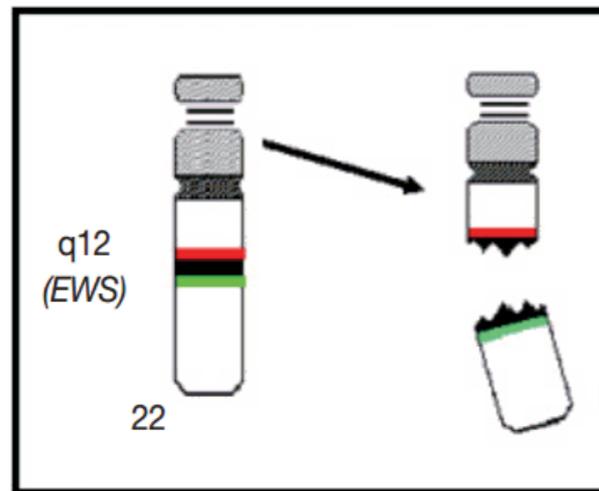


Sono descritti rari casi in cui *EWSR1* risulta riarrangiato con geni non appartenenti alla “ETS family” (*NFATC2* in 20q13, *PATZ1* in 22q12, *POU5F1* in 6p21, *SMARCA5* in 4q31 e *SP3* in 2q31).

Valutazione del riarrangiamento di *EWSR1* mediante FISH



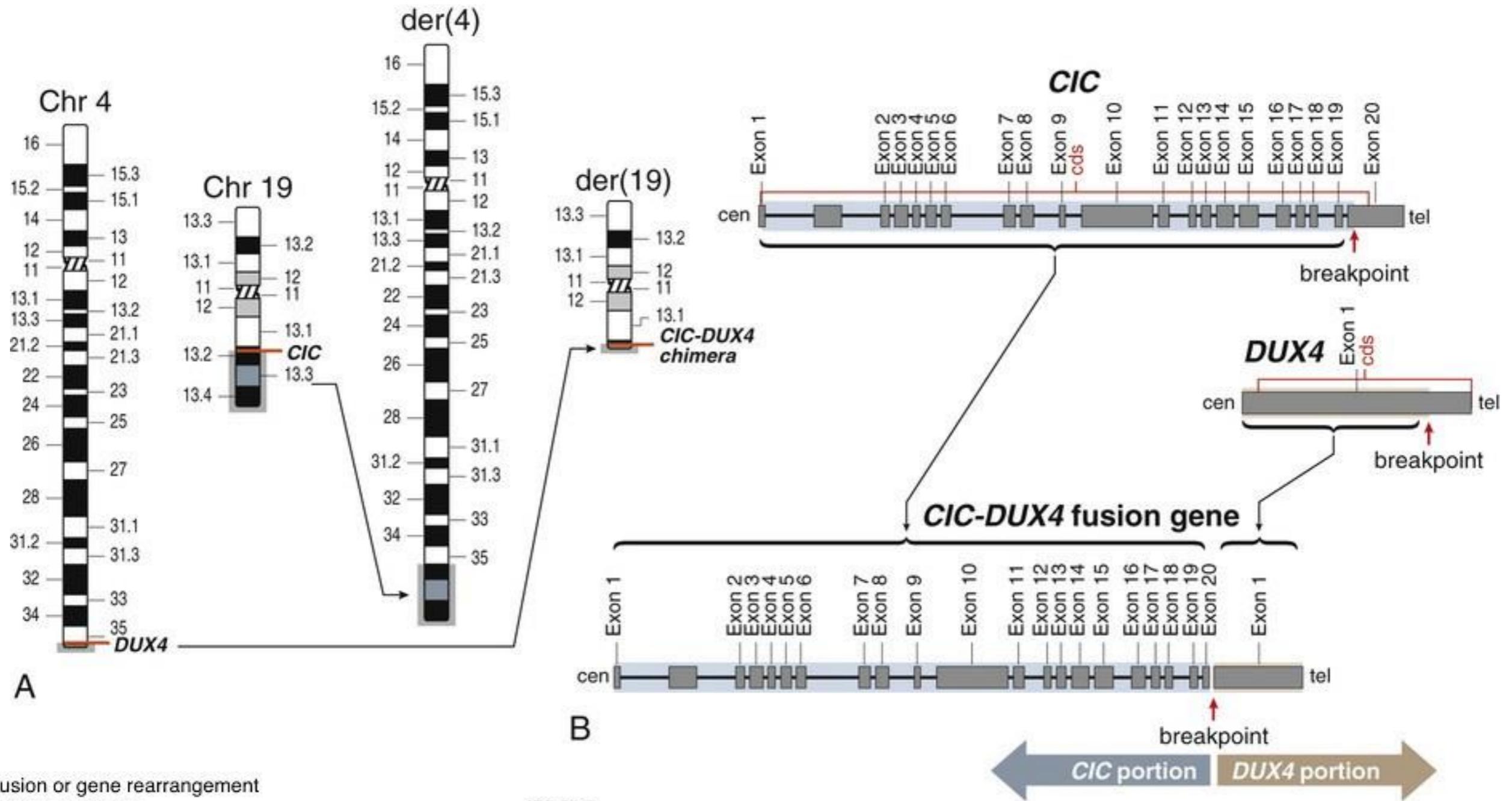
Dual color, break apart rearrangement probe



(Pattern di segnali alternativi <5%)

Sarcomi Ewing-Like: riarrangiamento dei geni *CIC* e *BCOR*

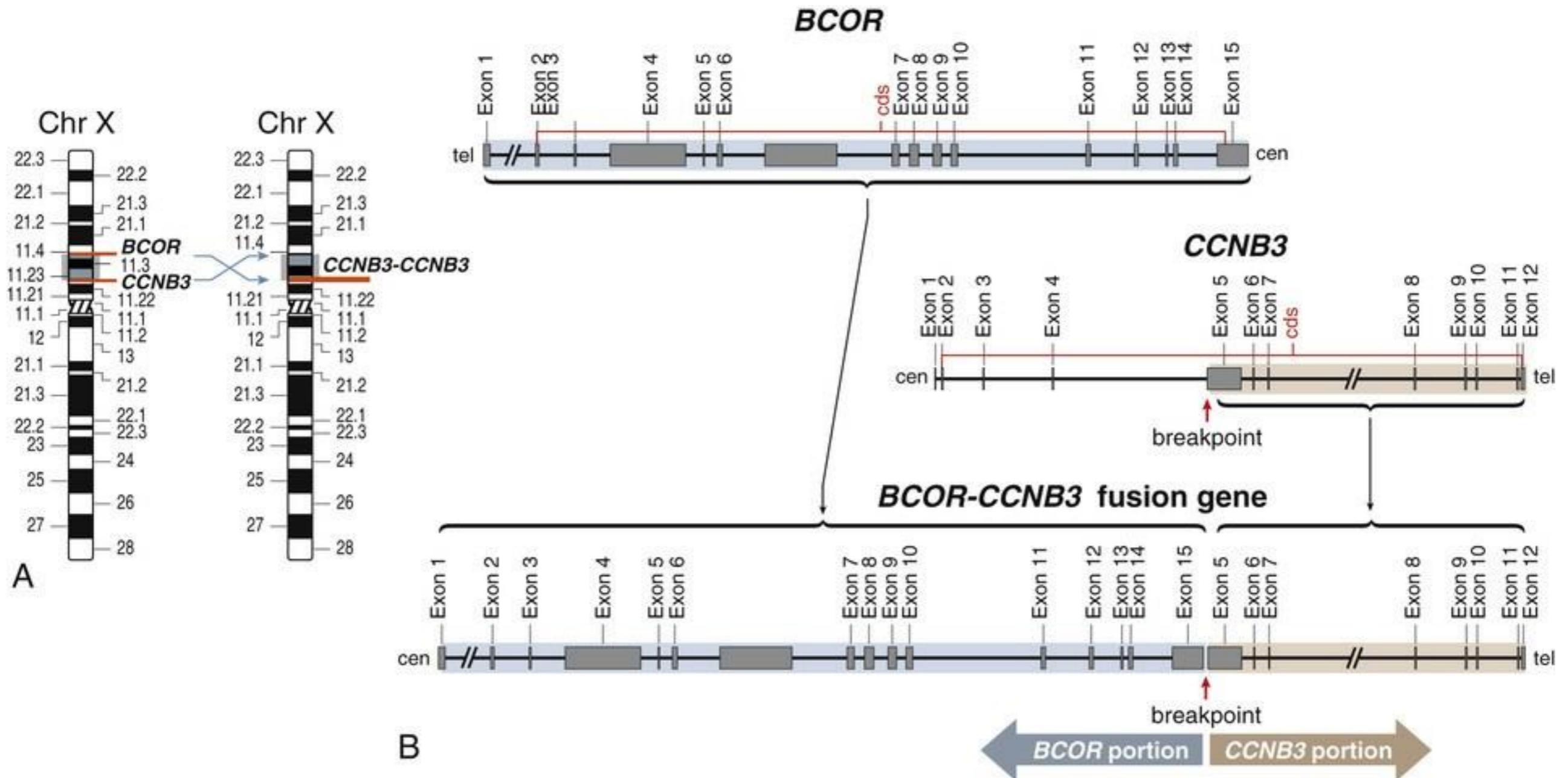
Presentano caratteristiche morfologiche simili al sarcoma di Ewing, ma clinicamente più aggressivi. Mostrano resistenza ai regimi chemioterapici previsti per il sarcoma di Ewing.



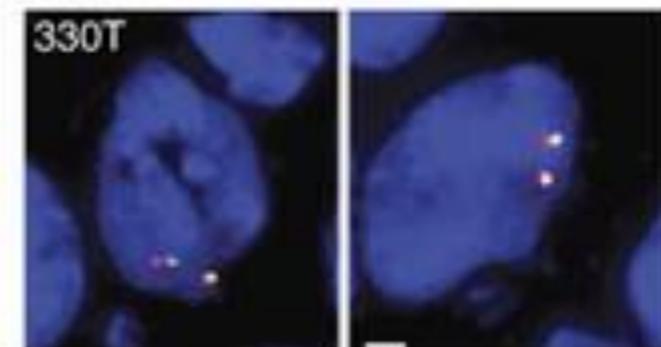
Gene fusion or gene rearrangement	Percentage
<i>CIC/DUX4</i> t(4;19)	(52.9%)
<i>CIC/DUX4L1</i> t(10;19)	(12.9%)
<i>CIC/FOXO1</i>	(2.3%)
<i>CIC</i> rearrangement (partner unknown or not reported)	(29.4%)
<i>DUX4</i> rearrangement	(2.3%)



Sarcomi Ewing-Like: riarrangiamento dei geni *CIC* e *BCOR*

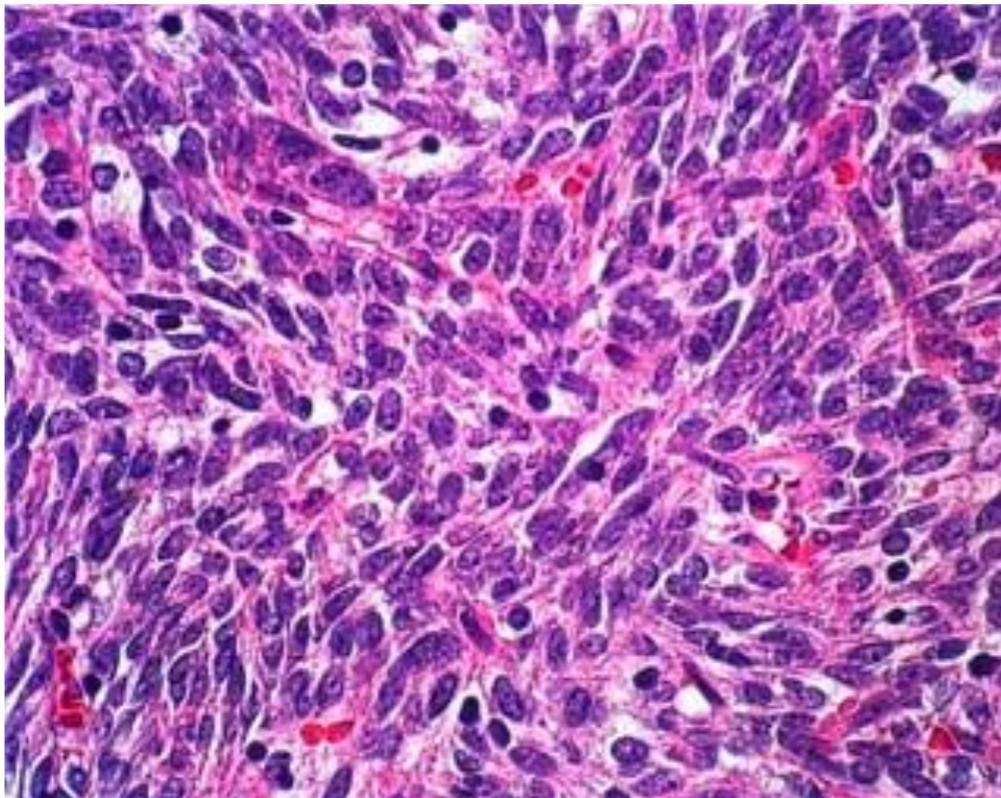


Gene fusion or gene rearrangement	
<i>BCOR/CCNB3</i>	(88%)
<i>BCOR/MAML3</i>	(1.5%)
<i>BCOR/ZC3H7B</i>	(1.5%)
<i>BCOR</i> with unknow partner	(6%)



Sarcoma Sinoviale (SS)

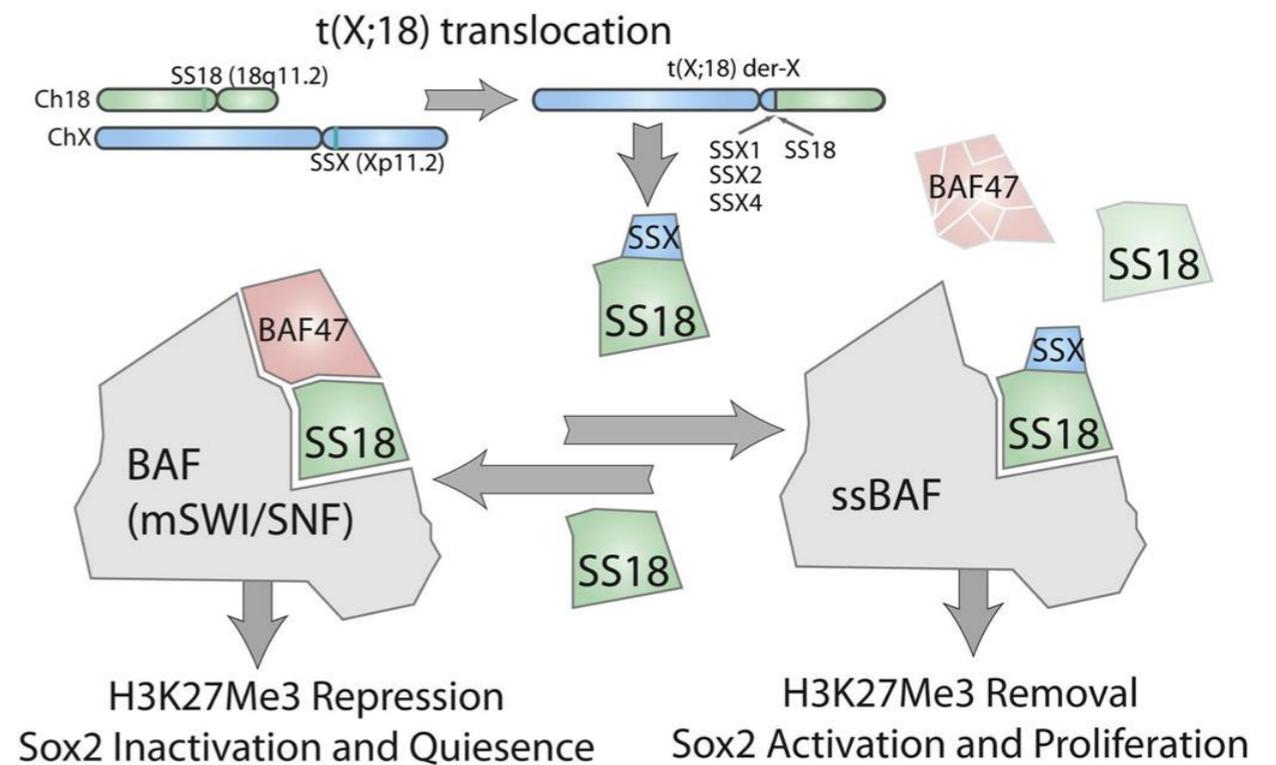
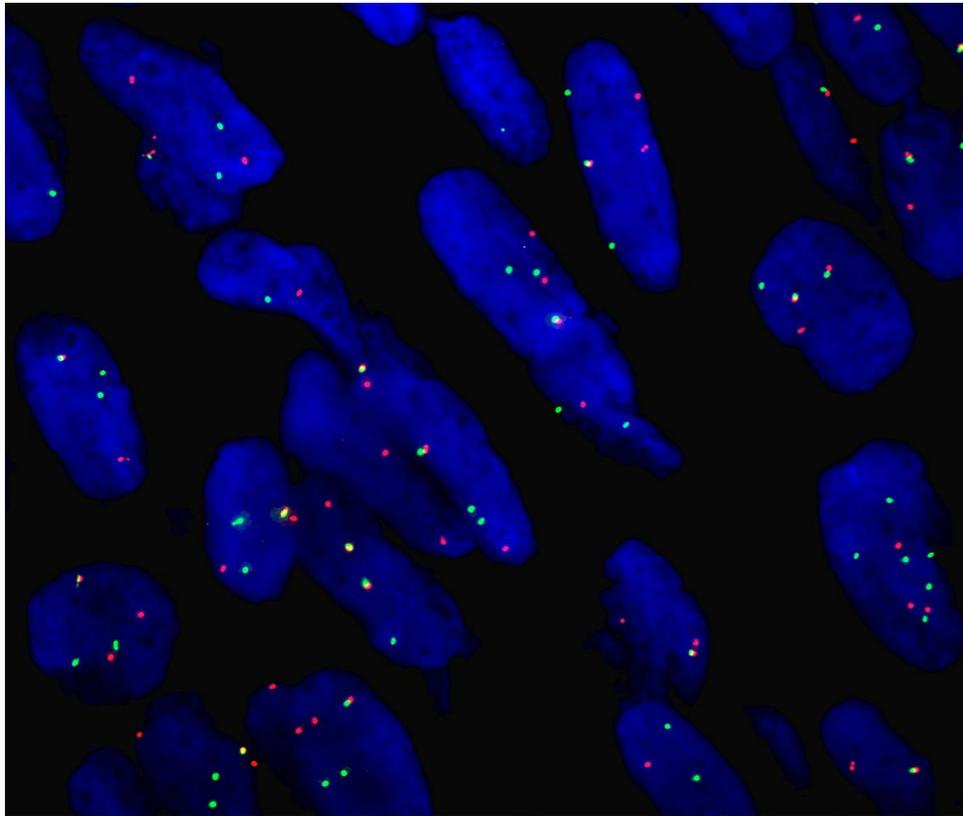
Sarcoma di alto grado raro, rappresenta il 5-10% di tutti i sarcomi. Insorge più frequentemente a livello degli arti (soprattutto coscia e ginocchio). Si distinguono per istotipo in monofasico, bifasico e scarsamente differenziato, quest'ultimo con cellule morfologicamente simili al ES. Nel 50% dei casi va incontro a metastatizzazione.



t(X;18)(p11;q11)

Sarcoma Sinoviale (SS)

La $t(X,18)(p11;q11)$ determina la fusione tra i geni *SS18* e *SSX1/2*. La proteina chimerica determina una deregolazione trascrizionale che porta ad incremento della proliferazione cellulare e inibizione dell'apoptosi.



(Pattern di segnali alternativi <10%)

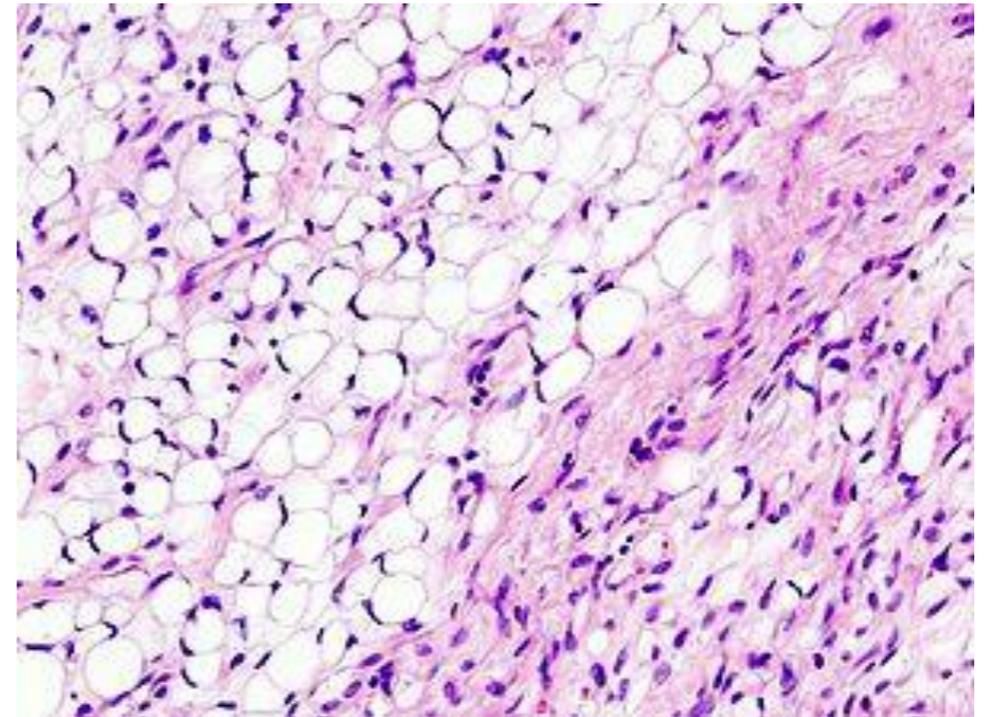


Liposarcomi (LPS)

I Liposarcomi sono tumori mesenchimali originati da precursori adiposi. Rappresentano i tumori sarcomatosi più frequenti negli adulti (circa il 20%).

Principali Istotipi:

- Tumore lipomatoso atipico/Liposarcoma ben differenziato (ALT/WDLPS)
- Liposarcoma dedifferenziato (DDLPS)
- Liposarcoma mixoide (MLS)
- Liposarcoma pleomorfo (PLS)



I liposarcomi dedifferenziati e pleomorfi sono gli istotipi più aggressivi, con maggiore potenziale di metastatizzazione.

Liposarcoma mixoide (MLS)

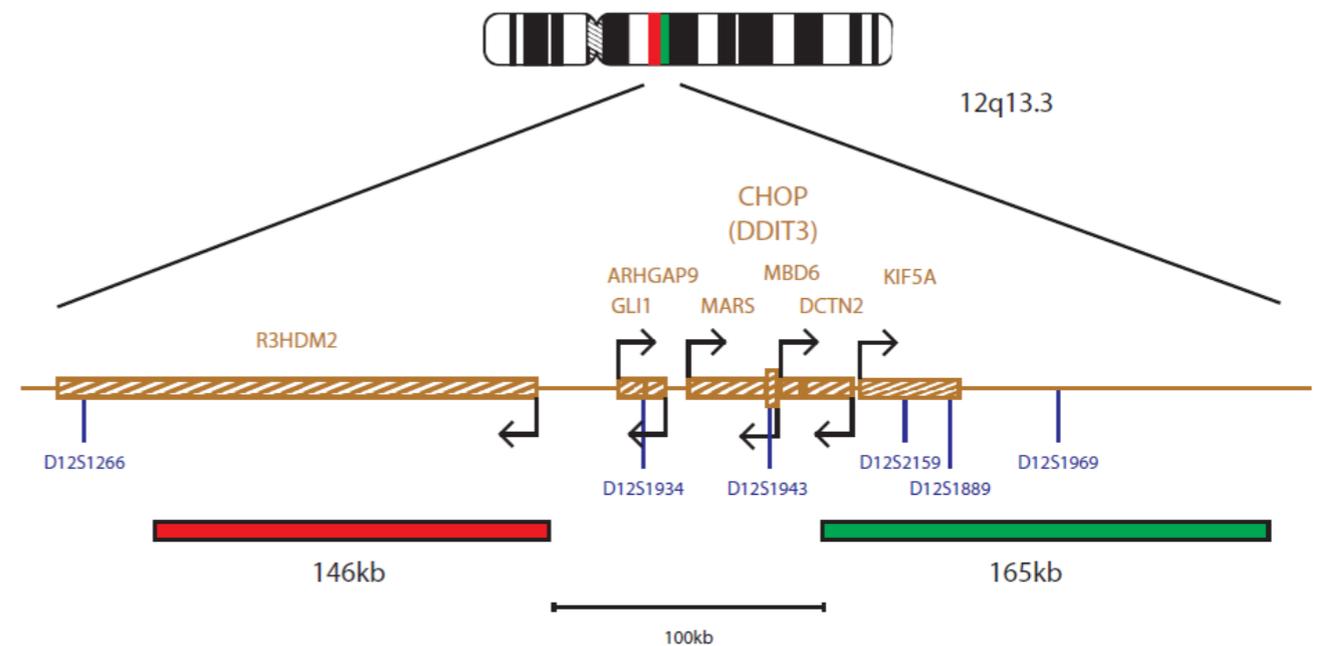
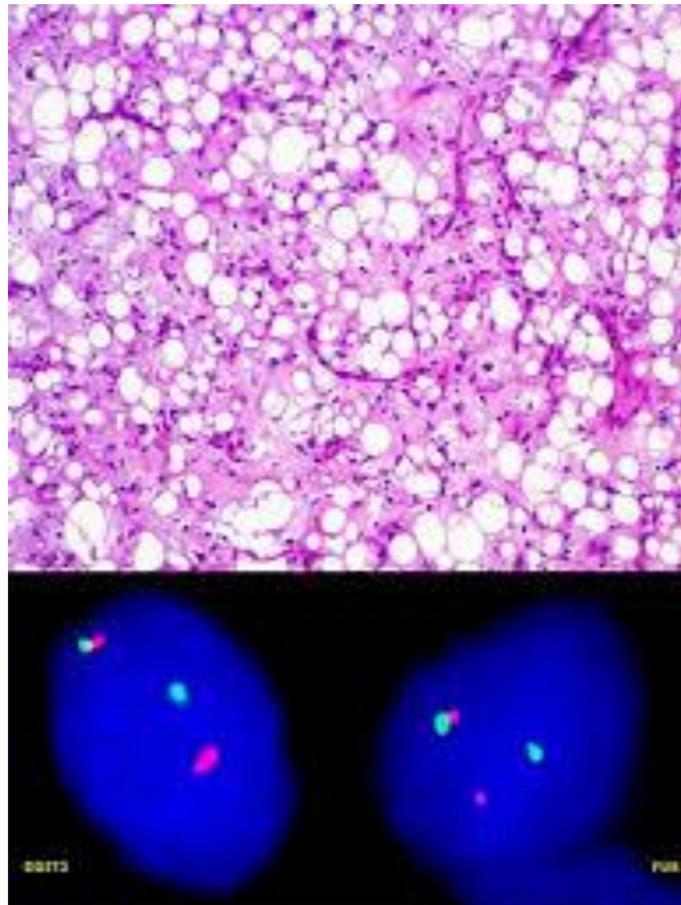
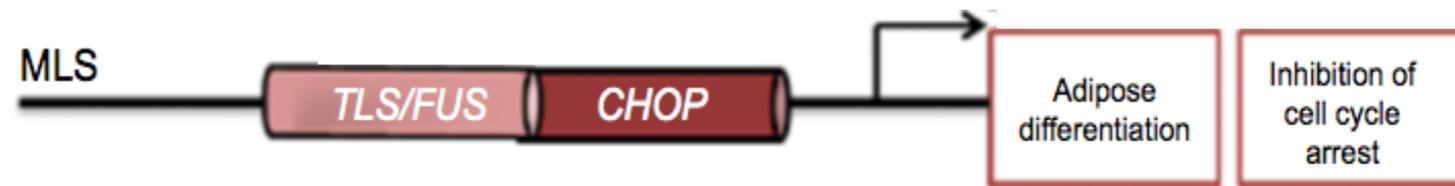
Liposarcoma mixoide (MLS): in genere con localizzazione a livello degli arti, è caratterizzato dalla presenza di lipoblasti a diverso stadio di differenziazione di forma rotonda/ovale. Tumore aggressivo con propensione alla metastatizzazione.



t(12;16)(q13;p11)

Liposarcoma mixoide (MLS)

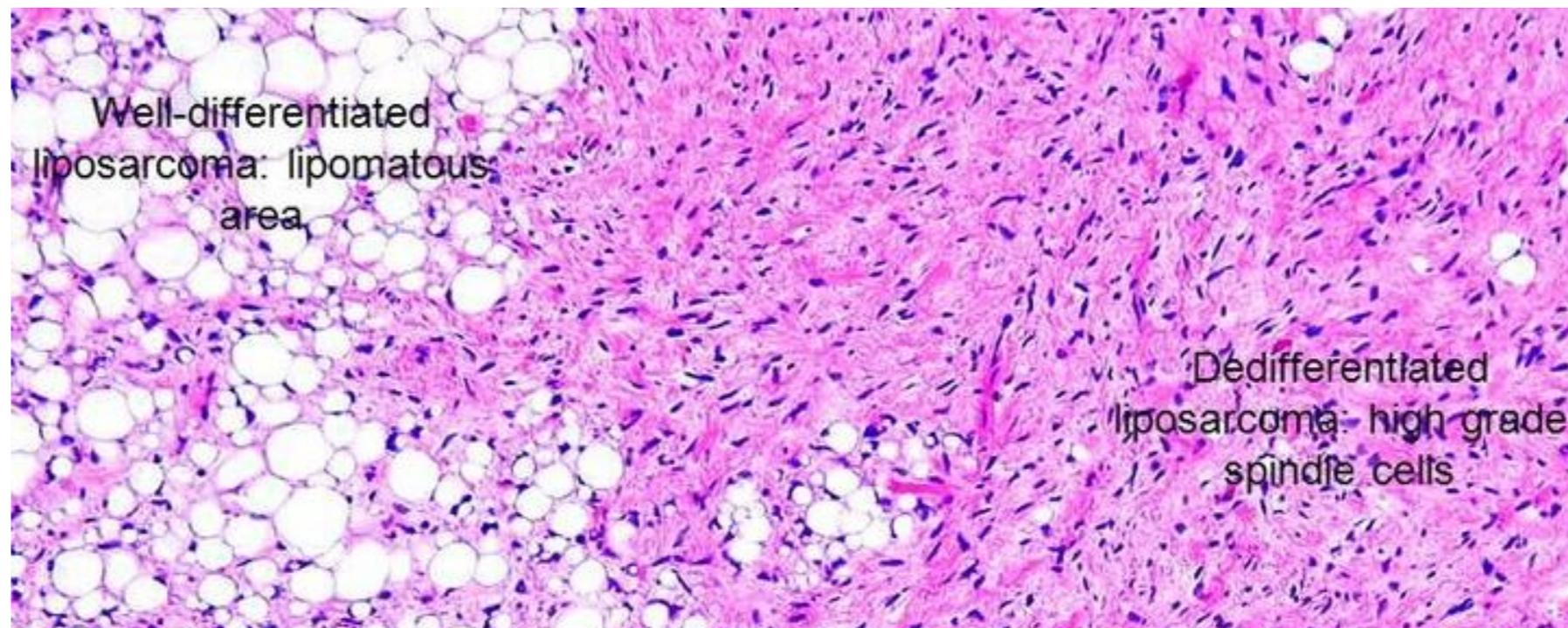
La t(12,16)(q13;p11) determina la fusione tra i geni *FUS* e *DDIT3*, quest'ultimo normalmente coinvolto nei processi di differenziazione adiposa ed inibizione del ciclo cellulare in fase G1/S. La proteina chimerica *FUS-DDIT3* blocca il processo di differenziazione adipocitaria nelle cellule progenitrici mesenchimali.



(Pattern di segnali alternativi <5%)

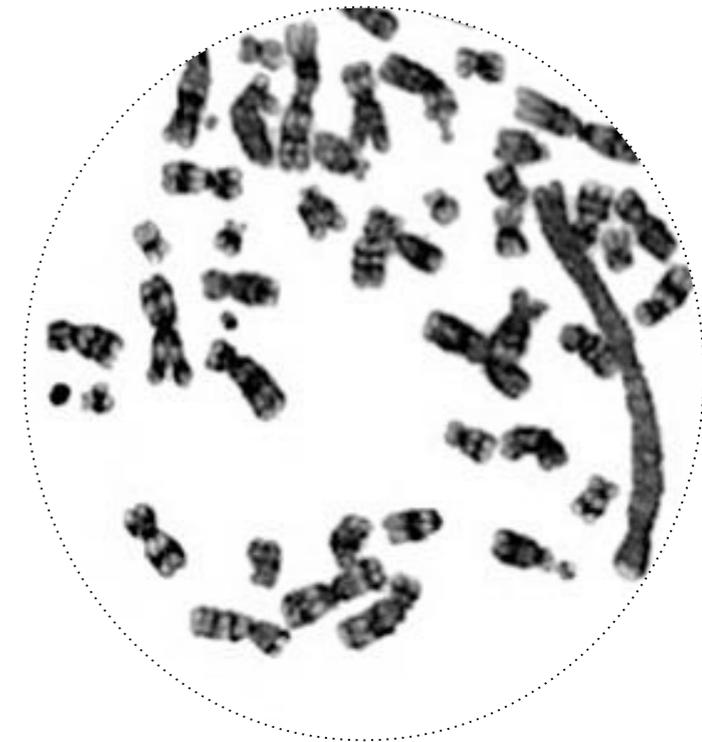
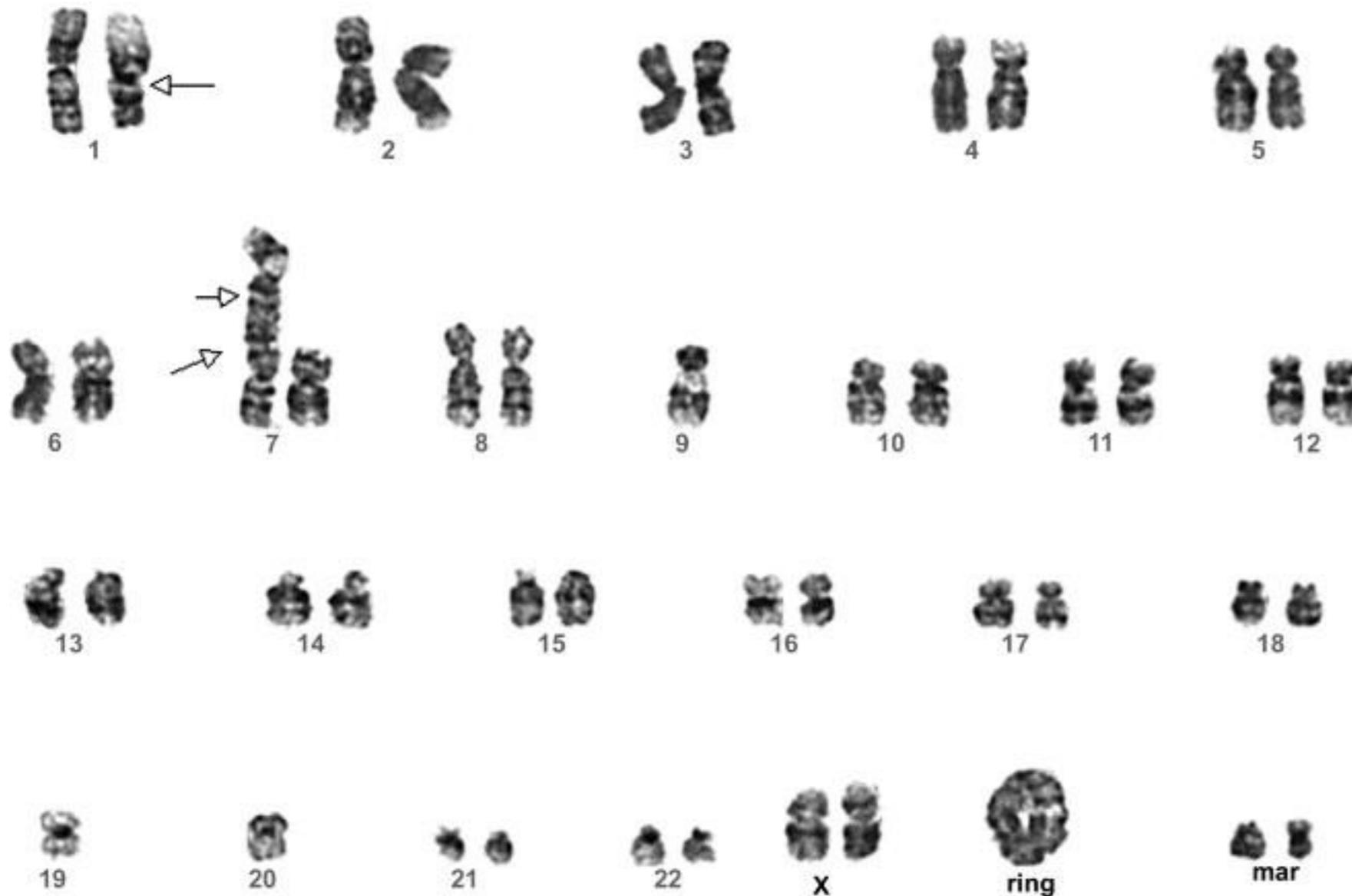
Liposarcoma ben differenziato e dedifferenziato

- **Tumore lipomatoso atipico/Liposarcoma ben differenziato (ALT/WDLPS):** in genere a localizzazione retroperitoneale, è caratterizzato da prevalentemente da adipociti maturi proliferanti frammisti a lipoblasti e cellule stromali atipiche.
- **Liposarcoma dedifferenziato (DDLPS):** in genere a localizzazione retroperitoneale, è dovuto ad una deregolazione del normale processo di differenziazione adiposa, si caratterizza per l'assenza di adipociti maturi. Molto più aggressivo del WDLPS, con maggiore propensione alla metastatizzazione.



ALT/WDLPS e DDLPS

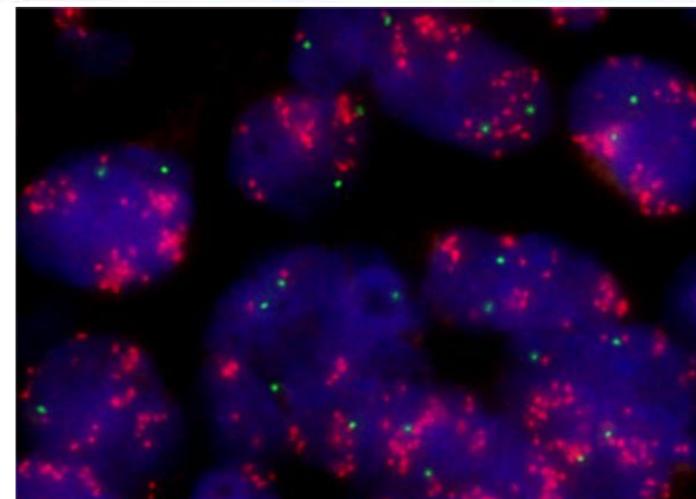
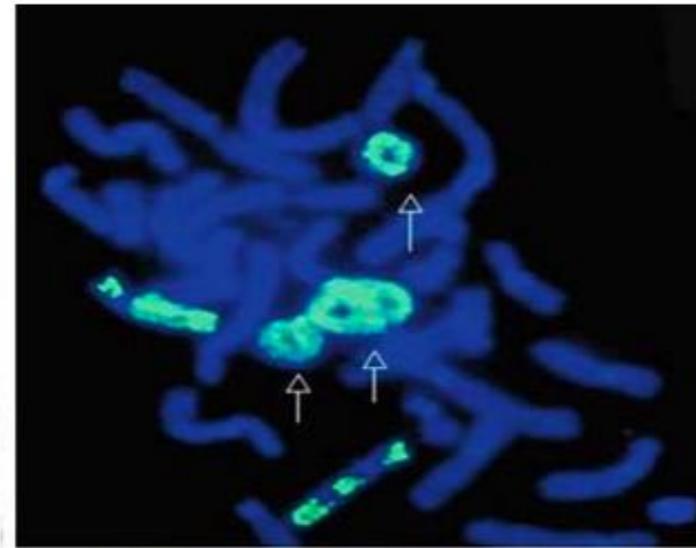
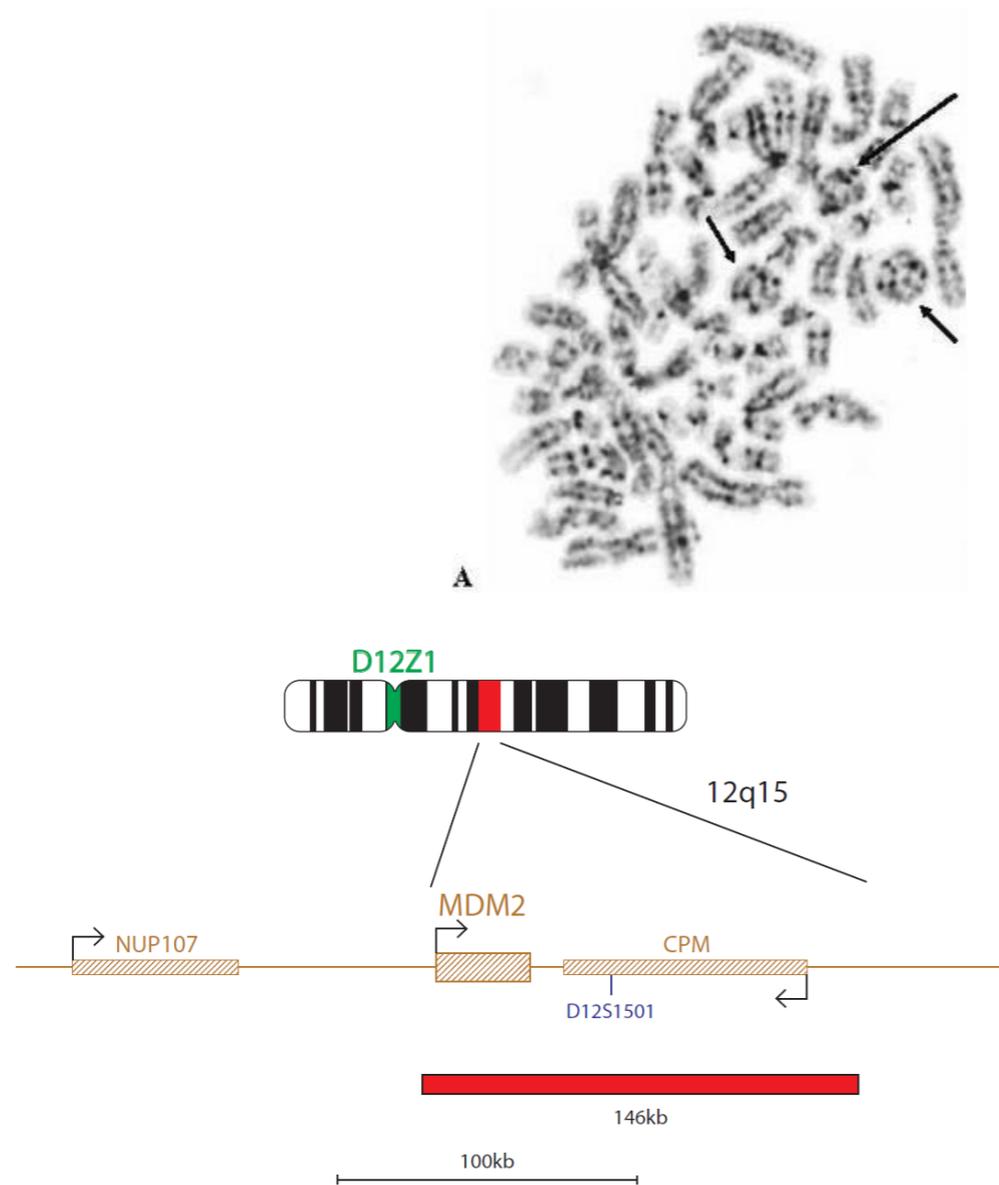
Entrambi si caratterizzano per la presenza di cromosomi ad anello sovranumerari o cromosomi marcatori giganti.



46,XX,add(1)(q21),dic(7;9)(p22;p24)ins(7;?)(p22;?)-19,-20,+r,+2mar

Amplificazione dei geni *MDM2* e *CDK4* nei ALT/WDLPS e DDLPS

Amplificazione della regione 12q13-12q15 in cui mappano i geni *HGMA2* (riscontrata nel 76% dei casi), *MDM2* (87%) e *CDK4* (95%).

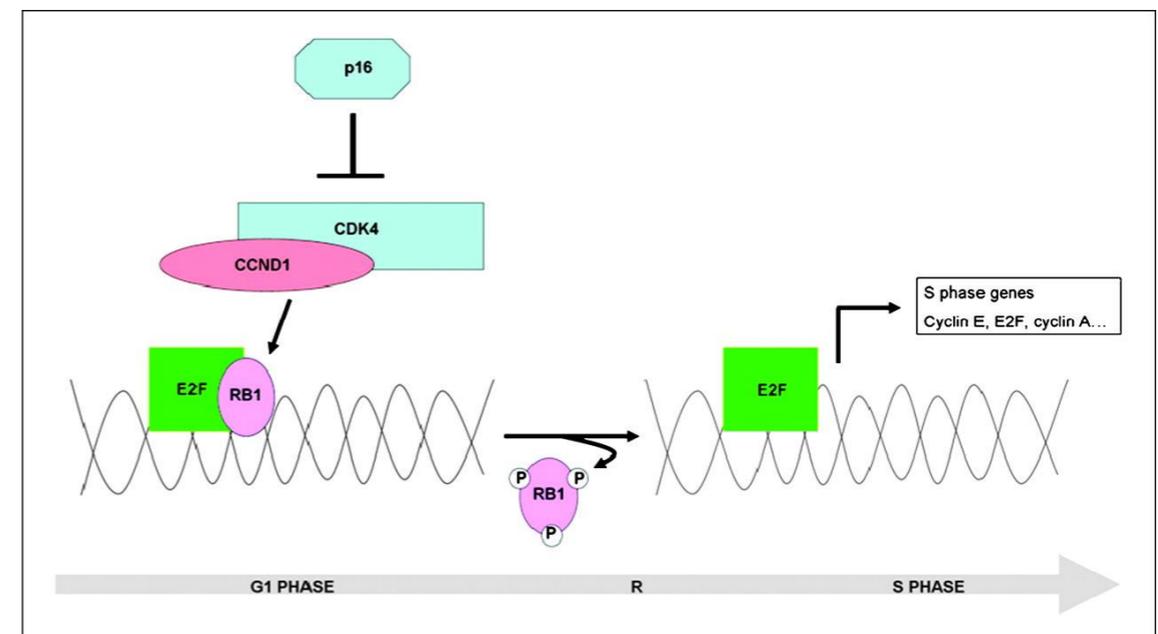
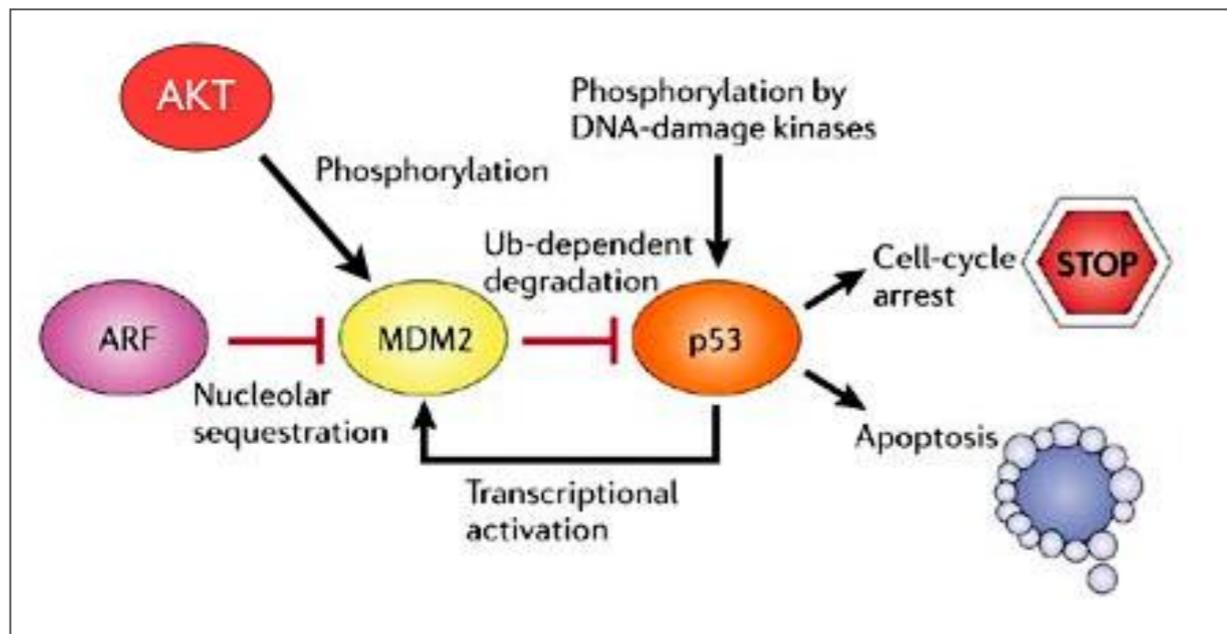
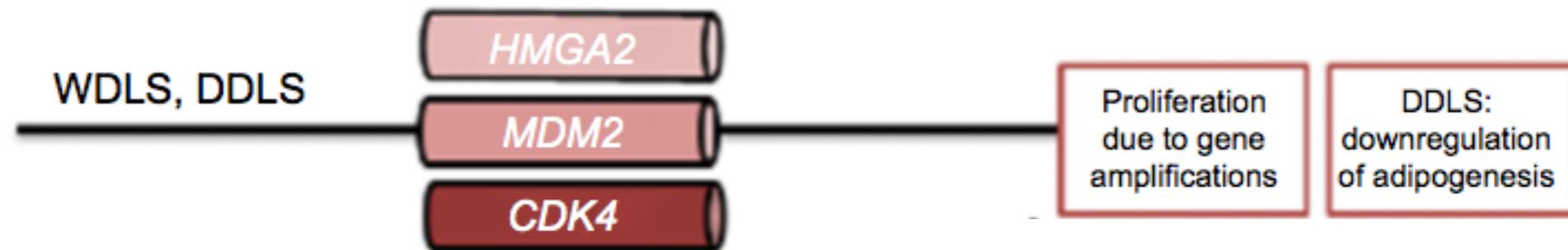


Amplificazione di MDM2

Il riscontro di amplificazione permette la diagnosi differenziale con lipomi benigni, liposarcoma mixoide o con altri tipi di sarcoma.

Amplificazione dei geni *MDM2* e *CDK4* nei ALT/WDLPS e DDLPS

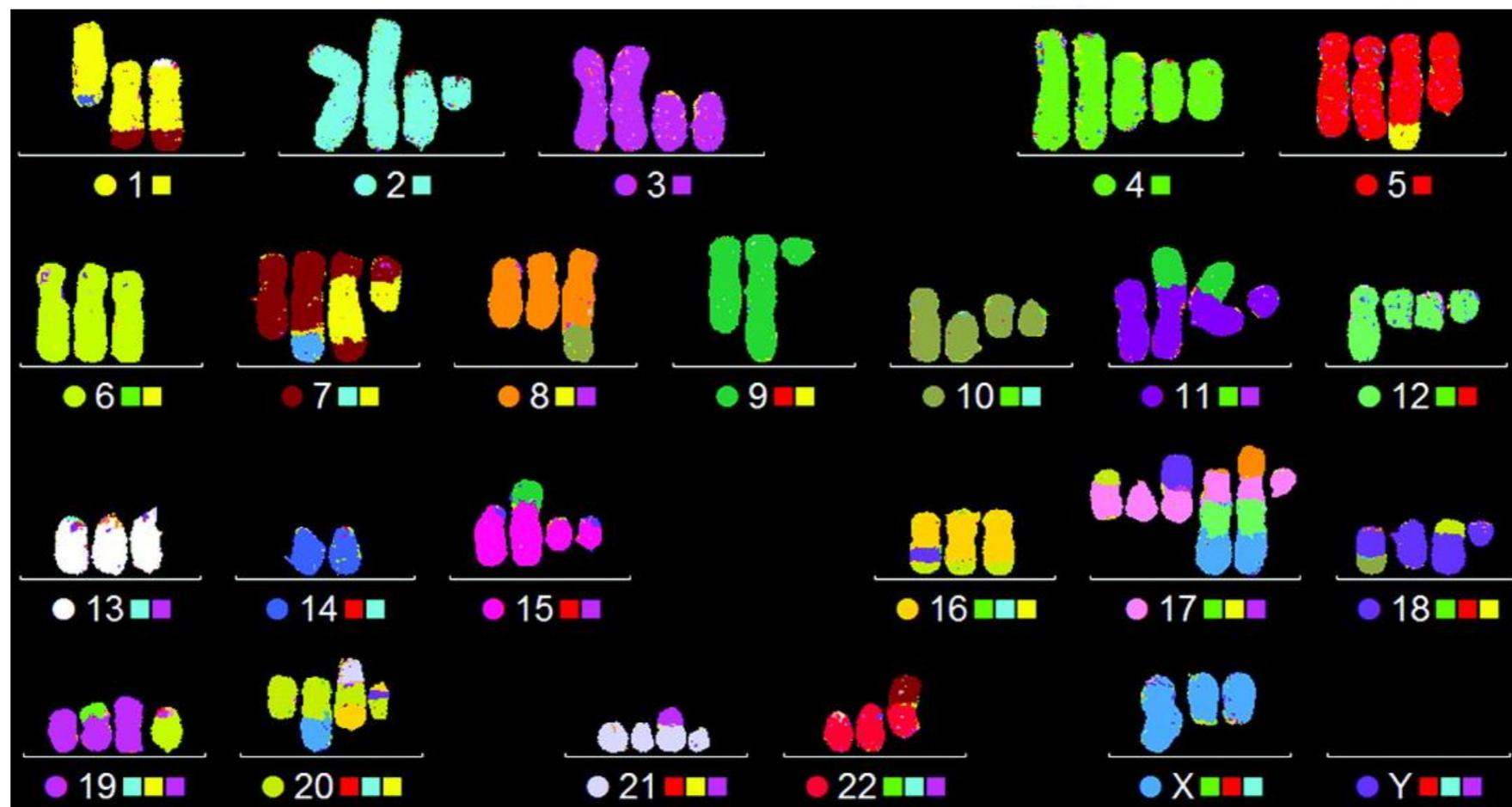
Il riscontro di entrambe le amplificazioni di *MDM2* e *CDK4* si associa ad elevato rischio di ricorrenza locale (47% VS 12,5% in caso di sola amplificazione di *MDM2*)



In fase di attivazione nuovi trial clinici con *CDK4* inhibitors.

Liposarcoma Pleomorfo (PLS)

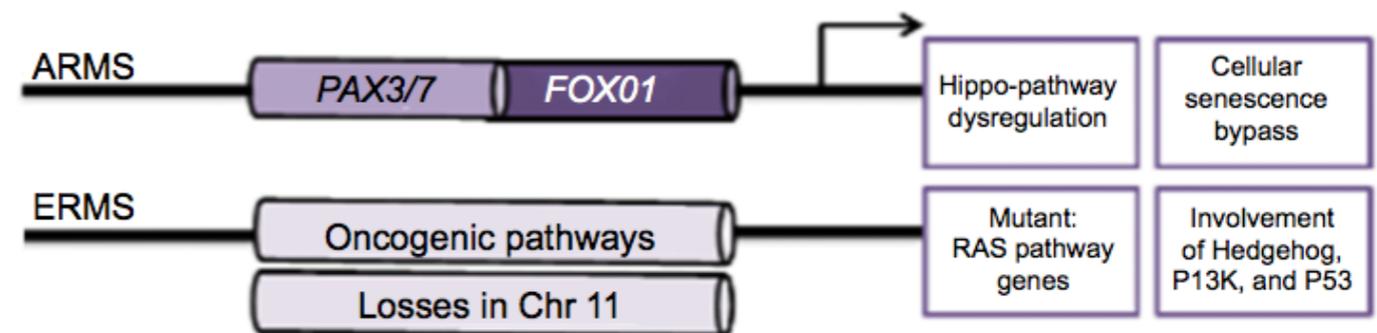
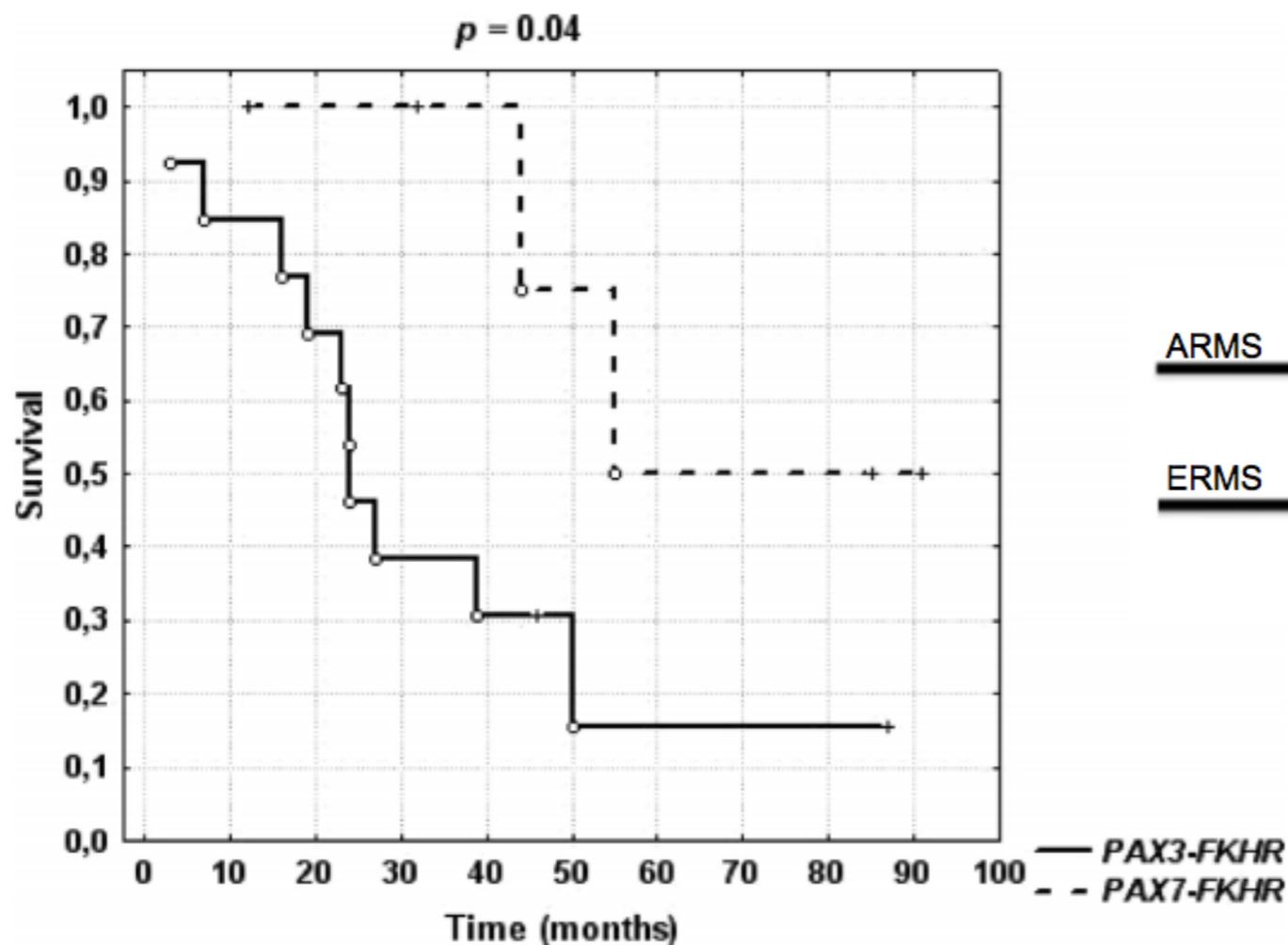
Liposarcoma Pleomorfo (PLS): istotipo meno frequente (5% di tutti i LS). Localizzazione in genere retroperitoneale o negli arti inferiori. Tumore molto aggressivo con propensione alla metastatizzazione. Presenta caratteristiche istologiche inusuali, con lipoblasti pleomorfi a diversi gradi di differenziazione.



Alterazioni ricorrenti: amplificazione 13q31-13q32, *CCND1*, *CCND2*, *MYB*, *MDM2*, *GLI1* e *CDK4*.

Rabdomiosarcoma embrionale (ERMS) ed alveolare (ARMS)

I Rabdomiosarcomi sono tumori di origine muscolare clinicamente molto aggressivi. Il ***rabdomiosarcoma embrionale (ERMS)*** ed il ***rabdomiosarcoma alveolare (ARMS)*** rappresentano i sottotipi più diffusi. Nel 75% dei ARMS si osserva la traslocazione $t(2;13)(q35;q14)$ con fusione il geni *PAX3-FOXO1*, mentre nel 10% la $t(1;13)(p36;q14)$ con fusione dei geni *PAX7-FOXO1*.



Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Raro tumore della cute (1/200.000), localizzato in genere sul tronco o sugli arti. Invade i tessuti circostanti ma raramente metastatizza. Si caratterizza per la traslocazione $t(17;22)(q21;q13)$ con fusione dei geni *COL1A1* e *PDGFRB*.

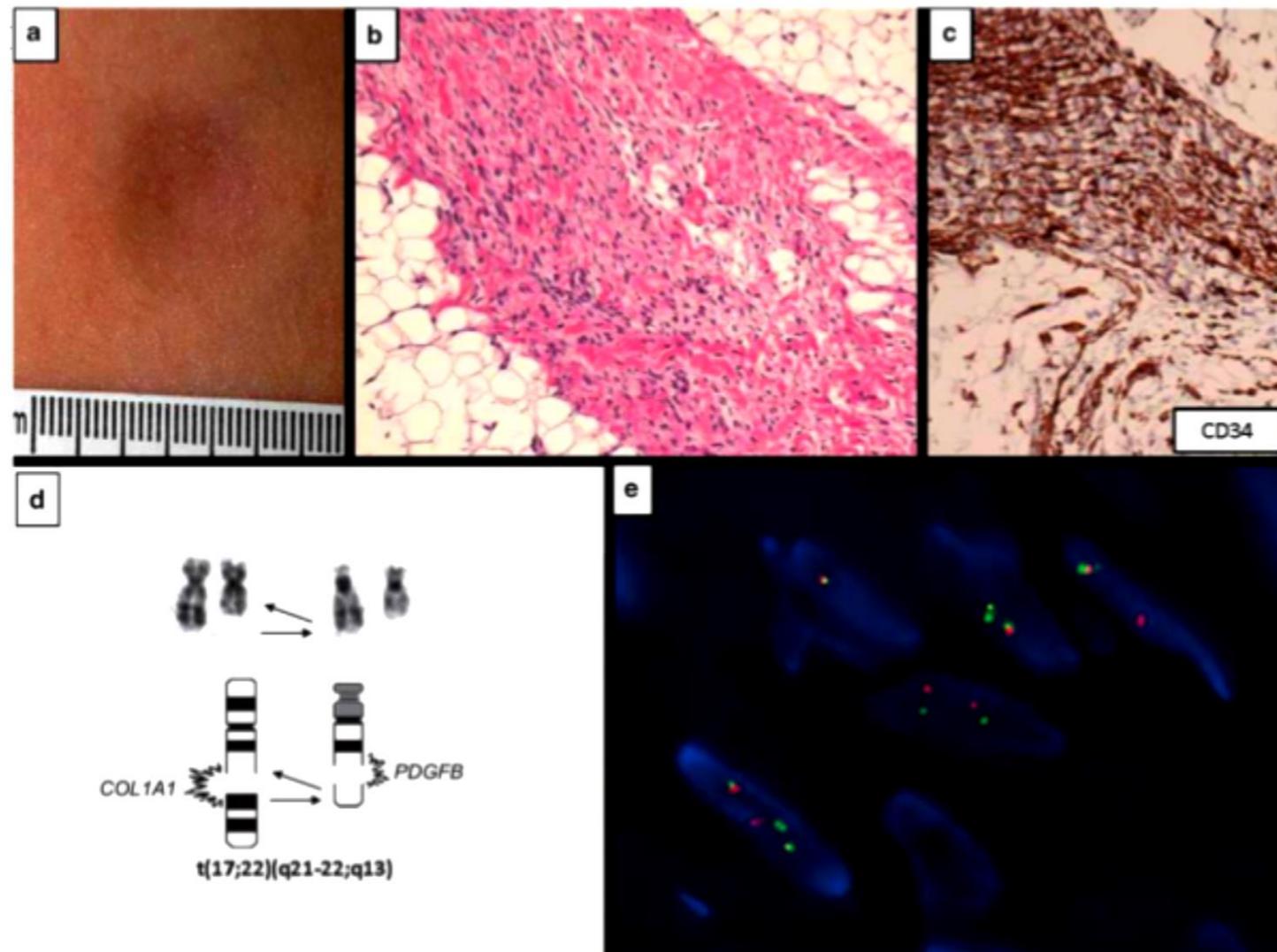
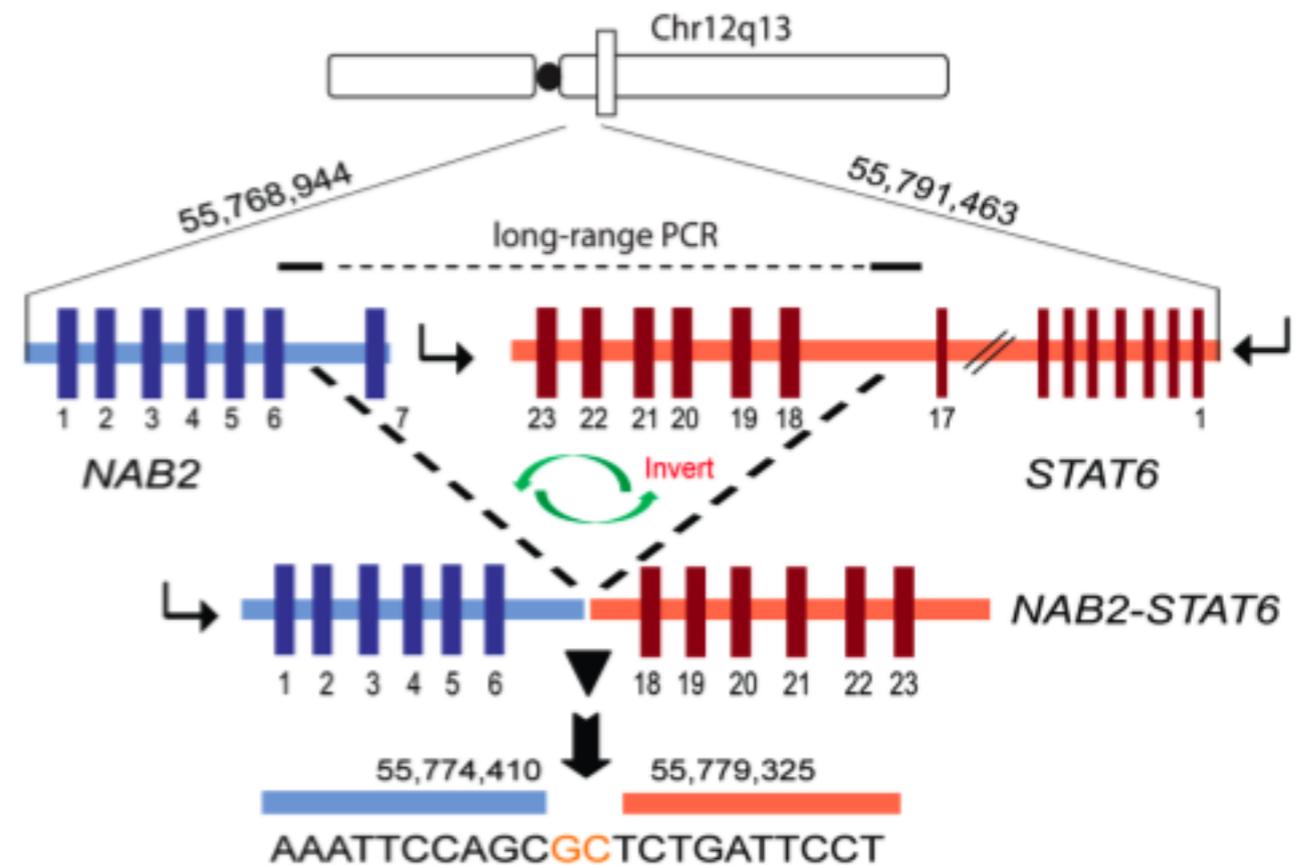
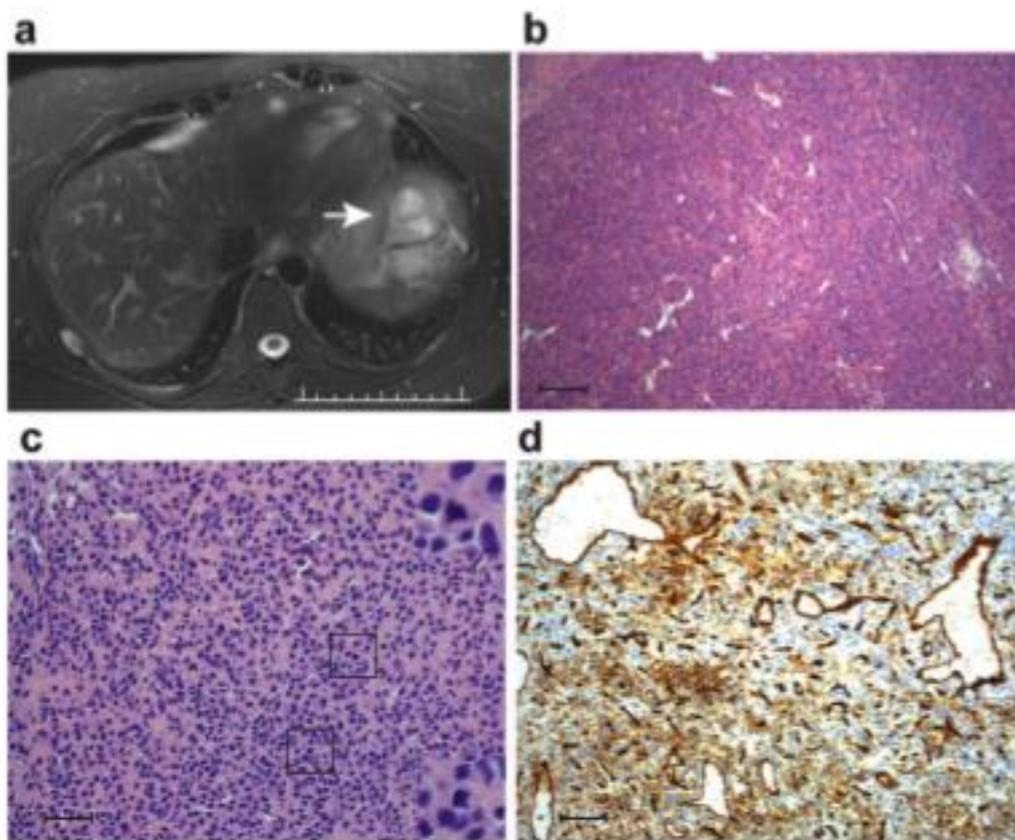


Figure 5 (a) Example of a depressed plaque characterizing the clinical presentation of this DFSP arising in a child with ADA-SCID (courtesy of Drs Fabio Candotti and Robert Sokolic, National Institutes of Health). (b) DFSP invading the subcutaneous tissue. (c) CD34 immunoreactivity. (d) Partial karyotype and schematic illustrating the 17;22 translocation of DFSP. (e) FISH analysis with a custom-designed, dual color, dual fusion probe set spanning the *COL1A1* and *PDGFB* loci. Juxtaposed red/green (or yellow) signals represent the *COL1A1-PDGFB* fusion.

Responsivo al trattamento con inibitori tirosin-chinasici (IMATINIB).

Tumore Fibroso Solitario (SFT)

Raggruppa un ampio spettro di tipi di tumori benigni che possono insorgere praticamente in qualsiasi regione del corpo. Circa il 15-20% dei casi presenta un quadro clinico più aggressivo, con recidiva locale o metastasi a distanza, in genere difficili da trattare. Si caratterizza una inversione in 12q13 con fusione dei geni *NAB2* e *STAT6*.



La fusione *NAB2-STAT6* si osserva nel 100% dei casi di SFT, ma **NON** può essere evidenziata mediante analisi FISH .

Malignant	Translocation or other	Fusion gene(s) or other
Synovial sarcoma	t(X;18)(p11.2;q11.2)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i> <i>SS18L1-SSX1</i>
Epithelioid sarcoma	t(X;20)(p11.2;q13.3) 22q11.2 anomalies + 8q, often as i(8)(q10)	<i>SMARCB1</i>
Alveolar soft part sarcoma	der(17)t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPSCR1-TFE3</i>
Clear cell sarcoma of soft tissue	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
Extraskelletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q12;q22)	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF15-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i>
Extraskelletal Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(q22;q12) t(17;22)(q21;q12) t(2;22)(q36;q12) t(16;21)(p11;q22) t(2;16)(q36;p11)	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i> <i>EWSR1-ETV1</i> <i>EWSR1-ELAF</i> <i>EWSR1-FEV</i> <i>FUS-ERG</i> <i>FUS-FEV</i> ←
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>
Embryonal rhabdomyosarcoma	Loss or UPD of 11p15.5 + 2, + 8, + 11, + 12, + 13, + 20	<i>IGF2</i> , <i>H19</i> , <i>CDKN1C</i> and <i>HOTS</i>
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35) t(2;2)(q35;p23) t(2;8)(q35;q13) t(8;13)(p12;q13)	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i> <i>PAX3-FOXO4</i> <i>PAX3-NCOA1</i> <i>PAX3-NCOA2</i> <i>FOXO1-FGFR1</i>
Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma Dedifferentiated liposarcoma	Supernumerary ring or giant rod marker chromosome(s) containing amplified sequences of 12q14-15	<i>MDM2</i> amplification ± <i>CDK4</i> amplification and other frequently co-amplified genes <i>HMGA2</i> , <i>YEATS4</i> , <i>CPM</i> , <i>FRS2</i>
Myxoid/round cell liposarcoma	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i> ←
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q21.3;q13) or r(17;22)	<i>COL1A1-PDGFB</i>
Extrapleural solitary fibrous tumor	12q13 rearrangements	<i>NAB2-STAT6</i>
Inflammatory myofibroblastic tumor	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;2)(p23;q35) t(2;11)(p23;p15) t(2;4)(p23;q21) inv(2)(p23q35) t(2;12)(p23;p11)	<i>TPM3-ALK</i> <i>TPM4-ALK</i> <i>CLTC-ALK</i> <i>RANBP2-ALK</i> <i>ATIC-ALK</i> <i>CARS-ALK</i> <i>SEC31A-ALK</i> <i>ATIC-ALK</i> <i>PPFIBP1-ALK</i>

Geni promiscui nella patogenesi tumorale

PARTNER of *EWSR1*

ZNF384

ATF1, CREB1

ATF1, CREB1

ATF1, CREB1

WT1

NR4A

EIAF, ERG, ETV1, FLI1, FEV, NFATC2, PATZ1, SMARCA5, SP, ZNF278

CREB3L1

ATF1

DDIT3

ATF1, CREB1

CREB3L1

ATF1

YY1

POU5F1

POU5F1

PBX1, POU5F1, ZNF44, ATF1

TUMOR

Acute leukemia

Angioimatoid fibrous histiocytoma

Clear cell sa.

Clear cell sarcoma-like tu. GI tract

Desmoplastic small round cell tu.

Extrascheletal myxoid condrosarcoma

Ewing sa.

Low grade fibromyxoid sa.

Malignant melanoma

Myxoid liposarcoma

Primary pulmonary mixoid sa.

Sclerosing epithelioid fibrosarcoma

Hyalinising clear cell ca. salivary gland

Mesothelioma

Mucoepidermoid ca. a salivary gland

Skin hydroadenoma

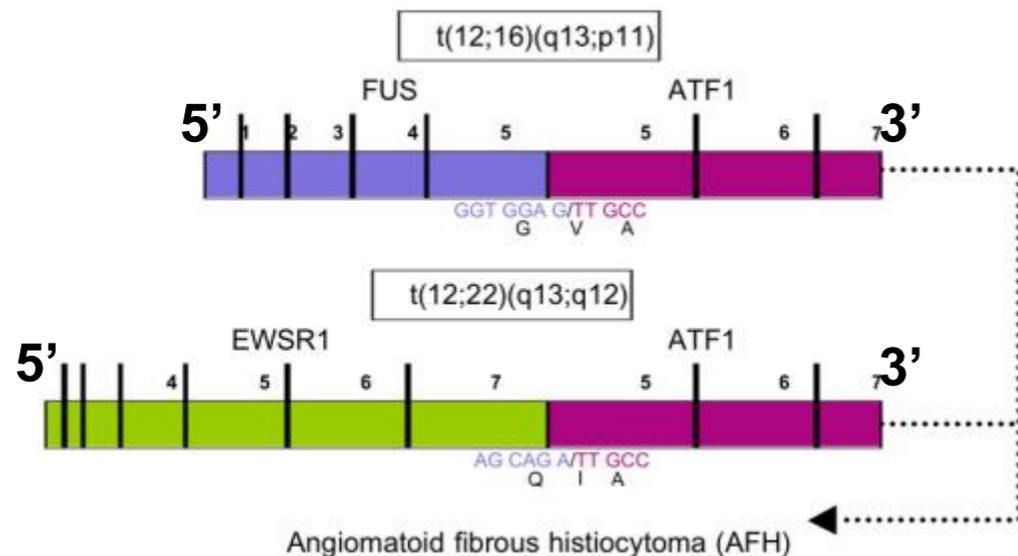
Myoepithelioma soft tissue

Epithelial lineage; Hematological lineage; Mesenchymal lineage; Mesenchymal and Epithelial lineage; ca. = carcinoma; sa. = sarcoma; tu. = tumor

Figure 1 Promiscuity of the *EWSR1* gene in malignancy.

La presenza del riarrangiamento del gene *EWSR1* non è quindi tumore-specifica, ma deve essere contestualizzata con il quesito diagnostico posto dal patologo.

Geni promiscui nella patogenesi tumorale



Gene in 5' : potente promotore trascrizionale (EWSR1, FUS)

Gene in 3' : dominio di legame al DNA (definisce il profilo trascrizionale tumore specifico)

NPM	ALK	Anaplastic B-NHL
CLTC	ALK	Anaplastic B-NHL
MYH9	ALK	Anaplastic B-NHL
SQSTM1	ALK	Anaplastic B-NHL
TPM3	ALK	Anaplastic B-NHL, myofibroblastic tumor
TPM4	ALK	Anaplastic B-NHL, myofibroblastic tumor
SEC31A	ALK	Anaplastic B-NHL, myofibroblastic tumor
EML4	ALK	Adenocarcinoma NSCLC

Gene in 5' : proteina ad espressione ubiquitaria

Gene in 3' : dominio catalitico di un recettore tirosin chinasi (ALK, ROS1, NTRK)

Geni promiscui nella patogenesi tumorale

PARTNER of ALK	TUMOR
<i>ALO17, ATC, MYH9, MSN, NPM1, RNF213, TFG, TPM3</i>	Anaplastic large cell lymphoma
<i>ELM4</i>	Breast cancer
<i>EML4</i>	Colon cancer
<i>A2M</i>	Fetal lung interstitial tu.
<i>ATC, CARS, CLT1, TPM3, TPM4, RANPB2, SEC31A</i>	Inflammatory myofibroblastic tu.
<i>VCL</i>	Medullary kidney ca.
<i>RANBP2</i>	Myeloproliferative disorders
<i>ELM4, C2orf44, HIP1, K1F5B, TGF, TRP, ROS1</i>	Non-small cell lung ca.
<i>TPM4</i>	Oesophageal squamous cell ca.
<i>FNI</i>	Ovarian stromal sa.
<i>TPM3</i>	Systemic Histiocytosis
<i>CLTC, NPM1, SEC31A, SQSTM1</i>	Subgroup DLBCL
<i>EML4, STRN</i>	Thyroid ca.
PARTNER of BCOR	TUMOR
<i>RARA</i>	Acute leukemia
<i>ZC3H7B</i>	Endometrial stromal sa.
<i>CCNB3</i>	Sarcoma Ewing-like
PARTNER of ETV6	TUMOR
<i>ABL1, ACSL1, ACSL6, ARNT, CHIC2, JACK2, MN1, NCOA2, NTRK3, PAX5, PDGFRA, PDGFRB, RUNX1, TTL</i>	Acute leukemia
<i>NTRK3</i>	Congenital mesoblastic lymphoma
<i>NTRK3</i>	Infantile fibrosarcoma
<i>NTRK3</i>	Secretory breast ca.
<i>NTRK3</i>	Secretory ca. of salivary gland
<i>NTRK3</i>	Thyroid ca.
PARTNER of FGFR (FGFR-Member)	TUMOR
<i>TACC3, BAIAP2L1(FGFR3)</i>	Bladder ca.
<i>ERLIN2 (FGFR1); AFF3, CASP7, CCDC6 (FGFR2)</i>	Breast ca.
<i>CEP110 (FGFR1)</i>	Mieoproliferative syndrome
<i>BAG4 (FGFR1); BICC1, TACC3, CIT, KIAA1967(FGFR2)</i>	Non-small cell lung cancer
<i>TACC1(FGFR1); TACC3(FGFR3)</i>	Glioblastoma
<i>BICC1(FGFR2)</i>	Metastatic colangiocarcinoma
<i>SLC45A3 (FGFR2)</i>	Prostate ca.
<i>OFD1(FGFR2)</i>	Thyroid ca.

Epithelial lineage; Hematological lineage; Mesenchymal lineage; Neuroepithelial lineage; ca. = carcinoma; sa.= sarcoma; tu. = tumor

Figure 2 Promiscuity of the ALK, BCOR, ETV6, FGFR genes in malignancy.

Geni promiscui nella patogenesi tumorale

PARTNER of NCOA2	TUMOR
<i>ETV6, MYSTR3</i>	Acute leukemia
<i>PAX3</i>	Alveolar rabdomyosarcoma
<i>AHRR, GTF21</i>	Angiofibroma
<i>HEY1</i>	Chondrosarcoma
PARTNER of PHF1	TUMOR
<i>RARA</i>	Acute promyelocytic leukemia
<i>CCNB3</i>	Ewing sarcoma-like
<i>ZC3H7B</i>	Endometrial stromal sa.
PARTNER of RET	TUMOR
<i>BCR, FGFR1OP</i>	Chronic myelomonocytic leukemia
<i>CCDC6, KIF5B, NCOA, CUX1</i>	Non-small cell lung cancer
<i>CCD6, ELKS, Golgas, HOOK3, NCOA4, KTN1, RFG9, PCMI, PRKAR1A, TRIM24, TRIM27, TRIM33</i>	Thyroid papillary ca.
PARTNER of TFE3	TUMOR
<i>ASPSCR1</i>	Alveolar soft part sa.
<i>YAP1</i>	Epithelioid haemangioepithelioma
<i>RREB1</i>	Inflammatory myofibroblastic tu.
<i>PSF</i>	Perivascular epithelioid cell tu.
<i>ASPSCR1, PRCC, PSF, NonO, CLTC</i>	Xp11-renal cell ca.

Epithelial lineage; Hematological lineage; Mesenchymal lineage; ca. = carcinoma; sa.= sarcoma; tu. = tumor

Figure 3 Promiscuity of the NCOA2, PHF1, RET, TFE3 genes in malignancy.

Algoritmo diagnostico

