

APC*	ATM*	AXIN2	BAP1	BARD1	BMPR1A	BRCA1*	BRCA2*
BRIP1	CDH1	CDK4	CDKN2A	CHEK2*	EPCAM*	FLCN	GREM1*
HOXB13	MITF	MLH1*	MLH3	MSH2*	MSH3	MSH6*	MUTYH
NBN	NF1	NTHL1	PALB2*	PMS2*	POLD1	POLE	POT1
PTCH1	PTEN*	RAD51C	RAD51D	SMAD4	STK11*	SUFU	TP53*

\* Genes que incluyen análisis de variaciones en el número de copia.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE GENES

- Genes con evidencia fuerte o moderada relacionada con desarrollo de la enfermedad.
- Genes recogidos en Guías de manejo médico específico establecidas o publicadas.
- Genes relacionados con síndromes que pueden causar cáncer hereditario.

## TIPOS DE CÁNCER RELACIONADOS CON CADA GEN

	APC*	ATM*	AXIN2	BAP1	BARD1	BMPR1A	BRCA1*	BRCA2*	BRIP1	CDH1	CDK4	CDKN2A	CHEK2*	EPCAM**	FLCN	GREM1*	HOXB13	MITF	MLH1*	MLH3	MSH2*	MSH3	MSH6*	MUTYH	NBN	NF1	NTHL1	PALB2*	PMS2*	POLD1	POLE	POT1	PTCH1	PTEN*	RAD51C	RAD51D	SMAD4	STK11*	SUFU	TP53*
Mama	●				●		●	●	●	●			●						●	●	●		●	●	●								●	●	●			●	●	
Ginecológico					●		●	●	●					●					●	●	●	●	●	●				●	●				●	●	●			●	●	
Próstata		●					●	●	●					●	●				●	●	●	●	●		●			●	●							●			●	●
Colorrectal	●	●	●	●		●							●	●		●			●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	●					●	●		●	●
Gástrico	●						●			●				●					●	●	●	●	●	●	●											●	●		●	●
Pancreático	●	●					●	●	●				●	●					●	●	●	●	●				●	●								●	●		●	●
Piel				●				●			●	●	●	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●				●			●	●	●			●	●	●	●

\* Genes que incluyen análisis de variaciones en el número de copia.

\*\* Análisis de del/dupl específica en extremo 3'

## RECOMENDACIONES PARA REALIZAR myCancerRisk

Existen numerosas guías de asociaciones internacionales que incluyen recomendaciones para el estudio genético de cáncer, en función del historial personal y familiar del individuo.

- NCCN: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- ACMG: <https://www.nature.com/articles/gim2014147.pdf>  
<https://www.nature.com/articles/s41436-019-0586-y.pdf>
- SEOM: <https://seom.org/publicaciones/publicaciones-seom/cancer-hereditario/207453-3-edicion-libro-seom-de-cancer-hereditario>
- SGO: <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/11/SGO-Position-Statement-Genetics.pdf>

## POSICIÓN DE VERITAS

El avance tecnológico y la bajada del coste del estudio genético hace que cada vez más asociaciones médicas recomienden realizar el estudio genético a cualquier paciente con historia personal de cáncer.

Una objeción recurrente entre los expertos es la dificultad para acceder a una consulta de asesoramiento genético. Veritas elimina esta barrera y hace accesible el asesoramiento genético, ya que cuenta con un servicio de video-consulta que permite dar este asesoramiento, con independencia de donde se encuentre el especialista o el paciente.

Por estos motivos Veritas recomienda la realización de myCancerRisk en:

- Pacientes que hayan sido diagnosticados con cáncer
- Personas con familiares de primer grado con cáncer antes de los 50 años
- Personas con historial familiar de cáncer en varios miembros de la familia que sugiera un componente hereditario

*Pacientes que no tengan antecedentes personales ni antecedentes familiares claros de cáncer y quieran conocer su riesgo de cáncer hereditario, Veritas recomienda myGenome y myCancerRisk en casos concretos.*

## PUBLICACIONES RECIENTES SOBRE RECOMENDACIONES DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON CÁNCER

### American Society of Breast Surgeons (2019)

Las guías consenso de la *American Society of Breast Surgeons* para la realización de prueba genética en cáncer de mama hereditario indican que las “pruebas genéticas deben ofrecerse a todos los pacientes con cáncer de mama”.

(<https://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-019-07549-8>)

### St. Gallen International Consensus Guidelines (2019)

En el último congreso St. Gallen, varios miembros del comité comparten la creencia de que en un futuro próximo se recomendará el análisis genético de forma universal a todas las paciente con cáncer de mama.

(<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2960978-6>)

Ann Surg Oncol (2019) 26:3025–3031  
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8>

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

### Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons

The American Society of Breast Surgeons recently reviewed the use of genetic testing for patients with breast cancer. An expert panel from a variety of backgrounds reviewed the current literature related to genetic testing and produced an updated consensus statement that the board of directors approved. This is now the official updated position statement of the American Society of Breast Surgeons (Table 1). Our leadership concluded that we must change our official recommendations for genetic testing such that **genetic testing should be made available to all interested patients diagnosed with breast cancer.**

## PUBLICACIONES RECIENTES SOBRE RECOMENDACIONES DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO EN POBLCIÓN GENERAL

### Healthy Nevada Project

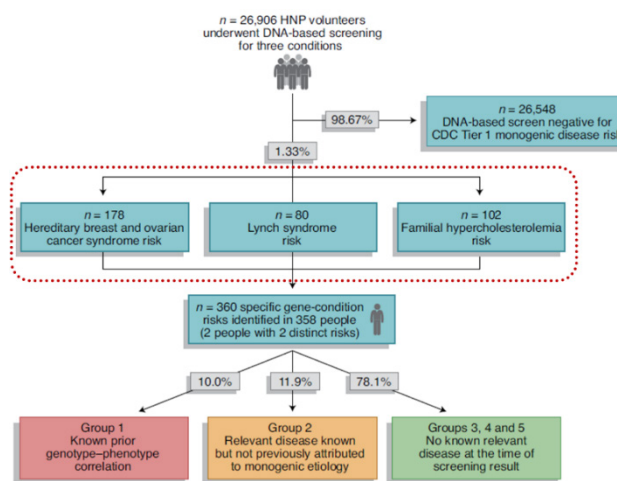
El CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos) cuenta con un grupo de trabajo que revisa la idoneidad de realizar pruebas genéticas específicas, estableciendo 3 niveles. Hay tres patologías hereditarias autosómicas dominantes de nivel 1, que presentan la mayor frecuencia de portadores en la población general, para las cuales la detección e intervención temprana tienen un impacto positivo en la salud pública:

- Cáncer de mama y ovario hereditario
- Síndrome de Lynch
- Hipercolesterolemia familiar

Generalmente, el estudio genético de estas enfermedades se realiza únicamente en aquellos casos que presenten antecedentes personales o familiares, por etnia u otras características demográficas.

El **Healthy Nevada Project** ha realizado el estudio genético de estas 3 enfermedades en una población de cribado.

- Se identificaron variantes patogénicas y probablemente patogénicas en 358 de 26.906 participantes (1,33%).
- El 90% de los portadores de una variante de riesgo no habían sido identificados previamente
- Solo el 25,2% tenían constancia de antecedentes familiares.
- De los 358 individuos con variantes de riesgo, más del 70% de los casos tenían asociación con cáncer hereditario.



El estudio concluye que el cribado genético de enfermedades frecuentes, incluido cáncer hereditario, en la población general podría identificar portadores de variantes genética de riesgo, que de otra manera no serían identificados.

(<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0982-5>; <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1017-y>)

## GENES DEL PANEL – CRITERIOS DE INCLUSIÓN: NIVEL DE EVIDENCIA Y/O GUÍAS CLÍNICAS

Los genes del panel han sido seleccionados por su nivel de evidencia en relación con la enfermedad y la descripción de un manejo médico específico en función del resultado.

Gen	Guías de manejo médico específico establecidas o publicadas (ej. NCCN)	Nivel de evidencia gen-enfermedad
APC	✓	DEFINITIVA
ATM	✓	DEFINITIVA
AXIN2	✓	MODERADA
BAP1		DEFINITIVA
BARD1	✓	DEFINITIVA
BMPR1A	✓	DEFINITIVA
BRCA1	✓	DEFINITIVA
BRCA2	✓	DEFINITIVA
BRIP1	✓	DEFINITIVA
CDH1	✓	DEFINITIVA
CDK4		DEFINITIVA
CDKN2A		DEFINITIVA
CHEK2	✓	DEFINITIVA
EPCAM	✓	DEFINITIVA
FLCN		DEFINITIVA
GREM1	✓	FUERTE
HOXB13		MODERADA / FUERTE
MITF		DEFINITIVA / FUERTE
MLH1	✓	DEFINITIVA
MLH3	✓	MODERADA
MSH2	✓	DEFINITIVA
MSH3	✓	LIMITADA
MSH6	✓	DEFINITIVA
MUTYH	✓	DEFINITIVA
NBN	✓	FUERTE
NF1	✓	DEFINITIVA
NTHL1	✓	MODERADA
PALB2	✓	DEFINITIVA
PMS2	✓	DEFINITIVA
POLD1	✓	DEFINITIVA
POLE	✓	DEFINITIVA
POT1		DEFINITIVA
PTCH1	✓	DEFINITIVA
PTEN	✓	DEFINITIVA
RAD51C	✓	DEFINITIVA
RAD51D	✓	DEFINITIVA
SMAD4	✓	DEFINITIVA
STK11	✓	DEFINITIVA
SUFU	✓	DEFINITIVA
TP53	✓	DEFINITIVA

**GENES DEL PANEL – RIESGO A LO LARGO DE LA VIDA**

Gen	Principal cáncer asociado – Riesgo a lo largo de la vida	Otros cánceres asociados
<i>APC</i>	Cáncer colorrectal – 70%-100%	Cáncer gástrico, pancreático
<i>ATM</i>	Cáncer de mama – 30%	Cáncer pancreático, próstata, colorrectal
<i>AXIN2</i>	Cáncer colorrectal	
<i>BAP1</i>	Cáncer colorrectal – 5%	Melanoma y otros tipos asociados
<i>BARD1</i>	Cáncer de mama y ovario	
<i>BMPR1A</i>	Cáncer colorrectal – 38-68% Cáncer del trato gastrointestinal superior (estómago, páncreas e intestino delgado) – 21%	
<i>BRCA1</i>	Cáncer de mama – 46-87% Cáncer de ovario – 39-63%	Cáncer de próstata, pancreático
<i>BRCA2</i>	Cáncer de mama – 38-84% Cáncer de ovario – 16-27% Cáncer de próstata – 20% Cáncer de páncreas – 2-7%	Melanoma
<i>BRIP1</i>	Cáncer de ovario – 4-12%	Cáncer de mama, próstata, otros
<i>CDH1</i>	Cáncer gástrico – 70% (hombres) / 56% (mujeres) Cáncer de mama – 39-52%	Cáncer colorrectal
<i>CDK4</i>	Melanoma	
<i>CDKN2A</i>	Cáncer pancreático – 58% Melanoma – 30-67%	
<i>CHEK2</i>	Cáncer de mama – 31%	Cáncer de próstata, colorrectal
<i>EPCAM</i>	Cáncer colorrectal – 75% (hombres) / 74% (mujeres) Cáncer de endometrio – 12-55% Cáncer de próstata – hasta el 30%	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Lynch
<i>FLCN</i>	Carcinoma de células renales – 14-35% Cáncer de piel	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Birt-Hogg-Dubé
<i>GREM1</i>	Cáncer colorrectal	
<i>HOXB13</i>	Cáncer de próstata – 33-60%	
<i>MITF</i>	Melanoma	Cáncer renal
<i>MLH1</i>	Cáncer colorrectal – 27-74% (hombres) / 22-53% (mujeres) Cáncer de endometrio – 14-54% Cáncer de próstata – 9-30% Cáncer de mama – 5-18% Cáncer de ovario – 4-20%	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Lynch
<i>MLH3</i>	Cáncer colorrectal Cáncer de endometrio	
<i>MSH2</i>	Cáncer colorrectal – 27-74% (hombres) / 22-53% (mujeres) Cáncer de endometrio – 14-54% Cáncer de próstata – 9-30% Cáncer de mama – 5-18% Cáncer de ovario – 4-20%	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Lynch

Gen	Principal cáncer asociado – Riesgo a lo largo de la vida	Otros cánceres asociados
<i>MSH3</i>	Cáncer colorrectal	
<i>MSH6</i>	Cáncer colorrectal – 22% (hombres) / 10% (mujeres) Cáncer de endometrio – 16-26% Cáncer de ovario – 22%	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Lynch
<i>MUTYH</i>	Cáncer colorrectal – 80-90% Cáncer de ovario – 6-14% Cáncer de mama – 12-25%	Otros tipos de cáncer
<i>NBN</i>	Cáncer de mama – 30%	Cáncer de próstata
<i>NF1</i>	Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST) – hasta el 6% Feocromocitoma – hasta el 5%	Cáncer de mama, otros tipos de cáncer
<i>NTHL1</i>	Cáncer colorrectal	Otros tipos de cáncer
<i>PALB2</i>	Cáncer de mama – 33-58%	Cáncer de ovario, páncreas, próstata
<i>PMS2</i>	Cáncer colorrectal – 20% (hombres) / 15% (mujeres) Cáncer de endometrio – 15%	Otros tipos de cáncer asociados al síndrome de Lynch
<i>POLD1</i>	Cáncer colorrectal	Otros tipos de cáncer
<i>POLE</i>	Cáncer colorrectal	Otros tipos de cáncer
<i>POT1</i>	Melanoma	Cáncer colorrectal, otros tipos de cáncer
<i>PTCH1</i>	Carcinoma basocelular nevoide – 92%	Otros cánceres asociados al síndrome de Gorlin
<i>PTEN</i>	Cáncer de mama – 25-50% Cáncer de endometrio – 28% Cáncer colorrectal – 9% Carcinoma de célula renal – 35% Melanoma – 5%	Otros cánceres asociados al síndrome de Cowden
<i>RAD51C</i>	Cáncer de ovario – 6% Cáncer de mama	
<i>RAD51D</i>	Cáncer de ovario – 13,5% Cáncer de mama	Cáncer de próstata
<i>SMAD4</i>	Cáncer colorrectal – 38-68% Cáncer del trato gastrointestinal superior (estómago, páncreas e intestino delgado) – 21%	
<i>STK11</i>	Cáncer de mama – 32-54% Cáncer colorrectal – 39% Cáncer de ovario – 21% Cáncer de páncreas – 11-36% Cáncer de estómago – 29%	Otros cánceres asociados al síndrome de Peutz-Jeghers
<i>SUFU</i>	Carcinoma basocelular nevoide	Otros cánceres asociados al síndrome de Gorlin
<i>TP53</i>	Cáncer de mama – ≤79%	Otros cánceres asociados al síndrome de Li-Fraumeni

## BIBLIOGRAFÍA

### APC

- Leoz ML, et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015 Apr 16;8:95-107
- Jasperson KW, et al. *APC-Associated Polyposis Conditions*. GeneReviews, 1998. Last Update: February 2, 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345>
- Bianchi LK, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;6(2):180-5.
- Half E, et al. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Oct 12;4:22.
- Neklason DW, et al. American founder mutation for attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;6(1):46-52.

### ATM

- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Sep;13(9):581-8.
- Sriramulu S, et al. A review of ATM gene in hereditary transfer of colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2019 Jan 15;89(4):463-469.
- Roberts NJ, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2012 Jan;2(1):41-6.
- Robinson D, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1215-1228.

### AXIN2

- Lammi L, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet*. 2004 May;74(5):1043-50
- Beard C, et al. Phenotypic confirmation of oligodontia, Colorectal polyposis and cancer in a Family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Fam Cancer*. 2019 Jul;18(3):311-315.

### BAP1

- Rai K, et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet*. 2016 Mar;89(3):285-94.

### BARD1

- De Brakeleer S, et al. Cancer predisposing missense and protein truncating BARD1 mutations in non-BRCA1 or BRCA2 breast cancer families. *Hum Mutat*. 2010 Mar;31(3):E1175-85.
- Couch FJ, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):304-11.
- Norquist BM, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):482-90.

### BMPR1A

- Brosens LAA, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-967.
- Syngal S, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62.
- Haidle JL, et al. Juvenile Polyposis Syndrome. GeneReviews, 2003. Last Update: March 9, 2017. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469)

### BRCA1

- Petrucelli N, et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)

### BRCA2

- Petrucelli N, et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)

### BRIP1

- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.
- Rafnar T, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet*. 2011 Oct 2;43(11):1104-7.

### CDH1

- Petrucelli N, et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)
- Kaura P, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. GeneReviews. Last Update: March 22, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139)
- Lo W, et al. Associations of CDH1 germline variant location and cancer phenotype in families with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). *J Med Genet* 2019;0:1-10

## CDK4

- Puntvoll HE, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet* 2013;50:264–270
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Skin Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2019 May 24. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/)

## CDKN2A

- Bishop DT, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jun 19;94(12):894-903.
- McWilliams RR, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2011 Apr;19(4):472-8.
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Skin Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2019 May 24. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/)

## CHEK2

- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.
- Wu Y, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *The Prostate*. 2018;78(8):607-615.

## EPCAM

- Kempers MJ, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):49-55.
- Kohlmann W, et al. Lynch syndrome. *GeneReviews*. Last Update: April 12, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211)
- Kastrinos F, et al. The risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1790-5.
- Raymond VM, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1713-8.

## FLCN

- Sattler EC, et al. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *PLoS One*. 2018 Dec 26;13(12):e0209504.
- Toro JR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *GeneReviews*. 2006. Last Update: August 7, 2014. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522)

## GREM1

- Jaeger E, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet*. 2012 May 6;44(6):699-703.
- Tomlinson I. The Mendelian colorectal cancer syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(6):690-2.

## HOXB13

- Ewing CM, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12; 366(2): 141–149.
- MacInnis RJ, et al. Population-based estimate of prostate cancer risk for carriers of the HOXB13 missense mutation G84E. *PLoS One*. 2013;8(2):e54727.
- Karlsson R, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):169-76.
- Kote-Jarai Z, et al. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):756-61.

## MITF

- Bertolotto C, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*. 2011;19;480(7375):94-8.
- Yokoyama S, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*. 2011;480(7375):99-103.
- PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Skin Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2019 May 24. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65895/)

## MLH1

- Wendy Kohlman, et al. Lynch syndrome. *GeneReviews*. Last Update: April 12, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211)

## MLH3

- Korhonen MK, et al. The First Functional Study of MLH3 Mutations found in Cancer Patients. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2008;47:803-809
- Taylor NP, et al. MLH3 mutation in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2006;66(15):7502-8.
- Lorans M, et al. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17(2):e293-e305.
- Duraturo F, et al. Coexistence of MLH3 germline variants in colon cancer patients belonging to families with Lynch syndrome-associated brain tumors. *J Neurooncol*. 2016 Sep;129(3):577-578.
- Rohlin A, et al. Expanding the genotype-phenotype spectrum in hereditary colorectal cancer by gene panel testing. *Fam Cancer*. 2017



Apr;16(2):195-203.

- Olkinuora A, et al. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genet Med*. 2019 Aug;21(8):1868-1873.

## **MSH2**

- Wendy Kohlmann, et al. Lynch syndrome. *GeneReviews*. Last Update: April 12, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211)

## **MSH3**

- Adam R, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 2016 Aug; 99(2): 337-351
- Lorans M, et al. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17(2):e293-e305.
- Rohlin A, et al. Expanding the genotype-phenotype spectrum in hereditary colorectal cancer by gene panel testing. *Fam Cancer*. 2017 Apr;16(2):195-203.
- Chung DC. Genetic Testing and Early Onset Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):788-789.

## **MSH6**

- Wendy Kohlmann, et al. Lynch syndrome. *GeneReviews*. Last Update: April 12, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211)
- Das S, et al. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J Urol*. 2019;202(2):223-230.
- Bujanda L and Herreros-Villanueva M. Pancreatic Cancer in Lynch Syndrome Patients. *J Cancer*. 2017; 8(18): 3667–3674.

## **MUTYH**

- Maartje Nielsen, et al. MUTYH-Associated Polyposis. *GeneReviews*. Last Update: September 24, 2015. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219)

## **NBN**

- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.
- Concannon P and Gatti R. Nijmegen Breakage Syndrome. *GeneReviews*, 1999. Last Update: February 2, 2017. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176)

## **NF1**

- Lodish MB, et al. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2010), 439-49.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1. *GeneReviews*, 1998. Last Update: June 6, 2019. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109)

## **NTHL1**

- Broderick P, et al. Validation of recently proposed colorectal cancer susceptibility gene variants in an analysis of families and patients- a systematic review. *Gastroenterology* 2017;152(1): 75-77.
- Weren RD, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* (2015). 668-71.

## **PALB2**

- Antoniou AC, et al. Breast-Cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497-506.
- Graffeo R, et al. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(3):393-410.
- Eeles R, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014 Jan;11(1):18-31.
- Yang C, et al. Characterization of a novel germline PALB2 duplication in a hereditary breast and ovarian cancer family. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(3):447-456.
- Slater EP, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*. 2010;78(5):490-4.
- Jones S, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*. 2009; 324:217.

## **PMS2**

- Kohlmann W and Gruber SB. Lynch syndrome. *GeneReviews*. Last Update: April 12, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211)
- Das S, et al. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J Urol*. 2019;202(2):223-230.
- Bujanda L and Herreros-Villanueva M. Pancreatic Cancer in Lynch Syndrome Patients. *J Cancer*. 2017; 8(18): 3667–3674.

## **POLD1**

- Bellido F, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. 2016;18(4):325-32.

## **POLE**

- Bellido F, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. 2016;18(4):325-32.

## **POT1**

- Calvete O, et al. The wide spectrum of POT1 gene variants correlates with multiple cancer types. *European Journal of Human Genetics*. 2017;25:1278–1281.
- Wilson TL. A new POT1 germline mutation-expanding the spectrum of POT1-associated cancers. *Fam Cancer*. 2017;16(4):561-566.
- Shen E, Xiu J, Lopez GY, et al. POT1 mutation spectrum in tumour types commonly diagnosed among POT1-associated hereditary cancer syndrome families. *J Med Genet*. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106657.

## **PTCH1**

- Lo Muzio L, et al. Clinical utility gene card for: Gorlin Syndrome-update 2013. *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, doi:10.1038/ejhg.2012.299.
- Evans DG, et al. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *GeneReviews*, 2002. Last Update: March 29, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151)

## **PTEN**

- Petrucelli N, et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)
- Eng C, et al. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *GeneReviews*, 2001. Last Update: June 2, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488)

## **RAD51C**

- Song, H. et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J. Clin. Oncol*. 2015;33:2901–2907.
- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.

## **RAD51D**

- Song, H. et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J. Clin. Oncol*. 2015;33:2901–2907.
- Pritchard CC, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
- Tung N, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-8.

## **SMAD4**

- Brosens LAA, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965–967.
- Syngal S, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62.
- Haidle JL. et al. Juvenile Polyposis Syndrome. *GeneReviews*, 2003. Last Update: March 9, 2017. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469)

## **STK11**

- McGarrity TJ. et al. Peutz-Jeghers Syndrome. *GeneReviews*, 2001. Last Update: July 14, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266)
- Petrucelli N. et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)

## **SUFU**

- Smith MJ, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlyn Syndrome-Associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol*. 2014 Nov; 32:36 ;4155-4161.
- Evans DG, et al. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *GeneReviews*, 2002. Last Update: March 29, 2018. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151)

## **TP53**

- Schneider K, et al. Li-Fraumeni Syndrome. *GeneReviews*, 1999. Last Update: April 11, 2013. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311)
- Petrucelli N, et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*, 1998. Last Update: December 15, 2016. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247)

