

## OncoNext™ RISK – Ovary/Uterus

### Cos'è il tumore?

Il **tumore**, oggi, può essere considerato una patologia a componente genetica caratterizzata da una crescita cellulare incontrollata. Le cellule del nostro corpo ricevono dei segnali che indicano loro quando crescere e moltiplicarsi e quando tale crescita deve arrestarsi. Nel tumore tali cellule, a causa di alterazioni del proprio patrimonio genetico, non rispondono ai segnali di controllo e crescono e si moltiplicano irregolarmente diffondendosi in diverse parti del corpo.

L'evento che determina l'alterazione della funzione dei geni viene definito "**mutazione**". Quando un gene subisce una mutazione per varie cause (biologiche, chimiche, fisiche), le informazioni che arriveranno alla cellula saranno improprie per le funzioni a cui è deputata.

### I tumori sono ereditari?

Le neoplasie sono per lo più patologie multifattoriali alla cui insorgenza partecipano fattori di rischio di tipo costituzionale e ambientale. La maggior parte dei tumori sono cosiddetti "**sporadici**", cioè si manifestano nella popolazione generale senza che ci siano elementi che facciano sospettare la presenza di un chiaro fattore predisponente su base genetica. In questo genere di tumori, le **alterazioni del DNA (mutazioni)** si sviluppano casualmente a livello delle cellule somatiche, cioè quelle cellule che costituiscono ogni organo ed apparato del nostro organismo. Queste mutazioni si originano nel DNA di un ristretto gruppo di cellule e determineranno l'errore genetico che si perpetuerà nelle discendenti di quelle cellule, le quali accumulandosi in un determinato organo si sostituiranno inizialmente al tessuto sano per poi diffondersi in altri organi vicini o a distanza (metastasi).

Esistono però delle forme di tumore che possono essere definite "**familiari**", in quanto le persone affette della famiglia presentano fra di loro uno stretto legame di parentela. La familiarità costituisce, senz'altro, un importante fattore di rischio, per lo più dovuto alla condivisione di fattori di rischio ambientali comuni (abitudini di vita, dieta, inquinanti, etc.), senza che vi sia una specifica alterazione genetica predisponente alla malattia.

Solo una piccola, anche se significativa, percentuale dei tumori sono cosiddetti "**ereditari**". Oggi si stima che circa il **10 % dei tumori colon-rettali** abbiano una componente **ereditaria**. In questi tumori le mutazioni del DNA insorgono a livello delle cellule germinali o riproduttive e quindi potranno essere trasmesse alla progenie. L'individuo avrà alla nascita quel difetto genetico su uno o più geni in tutte le cellule dell'organismo, e sarà quindi predisposto a sviluppare una neoplasia quando, nel corso della vita, altre mutazioni si sommeranno a quella predisponente.

Ogni persona all'atto del suo concepimento, acquisisce due copie di ciascun gene, una copia viene trasmessa dal padre ed una dalla madre: eventuali alterazioni geniche presenti nel patrimonio genetico dei genitori verranno pertanto trasmesse ai figli. Se uno dei genitori presenta una mutazione a livello di uno dei geni coinvolti nell'insorgenza di un determinato tumore (ereditario), **i figli possiedono il 50% di probabilità di ereditare quella mutazione**. Le persone che ereditano una mutazione germinale in questi geni nascono con una copia del gene mutata. Queste persone **non ereditano il tumore, ma solamente la predisposizione a sviluppare più facilmente quel tumore** rispetto alla popolazione generale.

### Il test OncoNext™ Risk Ovary/Uterus

**OncoNext™ Risk Ovary/Uterus** è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi genetica multipla **per valutare la predisposizione allo sviluppo del tumore cerebrale**. Il test, quindi, permette di identificare i pazienti a rischio di insorgenza della suddetta neoplasia attraverso l'analisi del loro DNA.

### Per chi è indicato il test OncoNext™ Risk Ovary/Uterus?

Il test di predisposizione genetica è indirizzato a quelle persone che ad una approfondita anamnesi familiare risultano con elevata e specifica incidenza di malattie neoplastiche nelle generazioni precedenti, e pertanto ad elevato rischio di essere portatori di mutazione germinale.

Si può sospettare una forma ereditaria di neoplasia quando in una famiglia vi sono:

- diversi soggetti affetti dallo stesso tipo di tumore o tumori correlati,
- soggetti affetti da tumori multipli,
- tumori insorti in età giovanile.

Il genetista, con il consenso informato della persona, deciderà se è indicato procedere con il test diagnostico di mutazione del DNA.

### Quali sono i benefici del test OncoNext™ Risk Ovary/Uterus?

La possibilità di individuare i soggetti a rischio di sviluppare una neoplasia rappresenta oggi il miglior metodo per giungere ad una diagnosi precoce del tumore e quindi per ridurre la mortalità in tale patologia.

I membri di famiglie ad alto rischio ereditario, ed in particolare chi è stato interessato direttamente da una neoplasia, può richiedere una consulenza genetica e discutere con il genetista circa la propria situazione clinico-genetica. Tale valutazione potrà promuovere il test genetico per accertare se il paziente è portatore di una mutazione che predispone allo sviluppo di un tumore specifico.

In caso di positività del test l'accertamento potrà essere esteso ai familiari del paziente, al fine di individuare i soggetti a rischio.

L'informazione ottenuta dal test genetico può apportare notevoli **benefici**, quali:

- L'identificazione dei membri di una famiglia che sono ad **alto rischio di sviluppare il tumore**;
- L'organizzazione di un adeguato **programma di controllo medico** riservato ai soggetti ad alto rischio, in maniera tale da facilitare la diagnosi precoce all'insorgenza del tumore;
- La conoscenza della possibilità di **trasmissione delle mutazioni geniche** alla progenie e l'individuazione dei soggetti figli, con mutazioni geniche germinali, ad alto rischio;
- La valutazione di eventuali indicazioni a terapie di **profilassi preventiva**.

### Come viene effettuato il test OncoNext™ Risk Ovary/Uterus?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA viene isolato dalle cellule nucleate ed **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)** utilizzando sequenziatori **ILLUMINA**, si sequenziano completamente, ad elevata profondità di lettura, **14 geni** (esoni e regioni introniche adiacenti,  $\pm 5$  nucleotidi) (Tabella 1) coinvolti nella maggior parte dei casi di predisposizione ereditaria allo sviluppo del tumore ovarico e uterino:

**BRCA1, BRCA2, BRIP1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.**

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'**avanzata analisi bioinformatica**, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

### Risultati ottenibili con il test OncoNext™ Risk Ovary/Uterus

**"POSITIVO" – Presenza di una o più mutazioni:** indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni responsabile della predisposizione ereditaria allo sviluppo del del tumore al Colon-retto o della Poliposi Adenomatosa Familiare, cioè presentano una copia del gene mutata. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test, fornendo una stima in termini probabilistici riguardo il rischio di sviluppare il tumore specifico, associato a quel tipo di mutazione riscontrata in un particolare gene.

Un risultato positivo non significa che il paziente ai cui è stata riscontrata una mutazione svilupperanno necessariamente il tumore, ma solamente che quel paziente ha una **predisposizione a sviluppare il tumore**, cioè possiede un **rischio**

**maggiore** rispetto ad una persona che non presenta la specifica mutazione. Infatti, non tutte le persone che sono portatrici di mutazione sviluppano la patologia neoplastica; sebbene queste mutazioni aumentano notevolmente il rischio di insorgenza del tumore, questo non si sviluppa finché la copia normale del gene corrispondente non viene soggetta a mutazione nel corso della vita.

Poiché ciascuna persona eredita due copie dello stesso gene, deve incorrere un evento mutazionale in ciascuna copia per sopprimere la funzione di quel gene; l'acquisizione di una nuova mutazione può quindi provocare direttamente l'insorgenza del tumore. L'identificazione di una mutazione predisponente permette di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati e di valutare l'opportunità di interventi preventivi. Permette inoltre di estendere l'esame ad altri familiari a rischio che desiderino eseguirlo. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere, all'interno di queste famiglie, i soggetti portatori della mutazione dai non portatori, identificando con precisione gli individui che presentano un elevato rischio di tumore e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della popolazione generale. In questo modo, i primi potranno essere avviati in maniera mirata a specifici programmi di sorveglianza, al fine di una diagnosi precoce, o di profilassi, mentre i secondi potranno essere indirizzati ai controlli previsti per la popolazione generale.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **OncoNext™ Risk Ovary/Uterus** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- **con significato patologico noto;**
- **con significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- **con significato incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.

**“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che il paziente ha rischio zero di sviluppare un tumore; queste persone possiedono lo stesso rischio di tumore riportato per la popolazione generale, ciò perché la maggior parte di questo genere di tumori si estrinseca in forma sporadica.

#### **Parametri utilizzati per la refertazione delle varianti genetiche**

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati in Tabella 1. Verranno refertate solo le mutazioni classificate come a significato patogenetico noto o con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nel database di riferimento Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornato alla data del prelievo. Inoltre, seguendo le

indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG), sono state considerate come patogenetiche o presunte patogenetiche solo le mutazioni con un valore di Minor Allele Frequency (MAF) <5% (1000 Genomes Project), riferibile come la frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.

### Target Coverage

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura (numero di *reads*) inferiore a 30X non vengono evidenziate dall'algoritmo di analisi bioinformatica.

### Accuratezza del test OncoNext™ Risk Ovary

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%. Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, di seguito descritti.

### Limiti del test OncoNext™ Risk Ovary

Questo esame valuta solo i geni elencati in Tabella 1, e non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre  $\pm 5$  nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti).

Un risultato "**NEGATIVO**" - **Assenza di mutazioni** per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame.

E' possibile che alcune zone del proprio DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati dagli esperti di GENOMA Group per garantire un'analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

## Riferimenti Bibliografici

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Fact Sheets. February 3, 2016. Available from: <http://seer.cancer.gov/>.
2. National Cancer Institute. February 3, 2016. Available from: <http://www.cancer.gov/>.
3. Walsh T, *et al.*, Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108(44):18032-7.
4. Pennington KP, *et al.* Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014. 20(3):764-75.
5. Pennington KP and Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012. 124(2):347-53.
6. Loveday C, *et al.* Germline *RAD51C* mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*. 2012. 44(5):475-6; author reply 476.
7. Loveday C, *et al.* Germline mutations in *RAD51D* confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*. 2011. 43(9):879-82.
8. Castera L, *et al.* Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2014. 22(11):1305-13.
9. Walsh T, *et al.* Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. 107(28):12629-33.
10. van der Groep P, *et al.* Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011. 34(2):71-88.
11. Walsh T and King M-C. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell*. 2007. 11(2):103-5.
12. Meindl A, *et al.* Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011. 108(19):323-30.
13. Antoniou A, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003. 72(5):1117-30.
14. Chen S and Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*. 2007. 25(11):1329-33.
15. Ford D, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998. 62(3):676-89.
16. Olivier M, *et al.* Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res*. 2003. 63(20):6643-50.
17. Tan MH, *et al.* Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res*. 2012. 18(2):400-7.
18. Hampel H. Genetic testing for hereditary colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009. 18(4):687-703.
19. Janavicius R. Founder *BRCA1/2* mutations in Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*. 2010. 1(3):397-412.
20. Ferla R, *et al.* Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Ann Oncol*. 2007. 18 Suppl 6:vi93-8.
21. Tulinius H, *et al.* The effect of a single *BRCA2* mutation on cancer in Iceland. *J Med Genet*. 2002. 39(7):457-62.
22. Tai YC, *et al.* Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007. 99(23):1811-4.
23. Thompson D, *et al.* Breast cancer linkage, cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002. 94(18):1358-65.
24. Folkins AK and Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*. 2013. 62(1):2-30.
25. Shannon KM Chittenden A. Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J*. 2012. 18(4):310-9.
26. Kote-Jarai Z, *et al.* *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011. 105(8):1230-4.
27. van Asperen CJ, *et al.* Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005. 42(9):711-9.
28. Hegde MR and Roa BB. Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Current Protocols in Human Genetics*. 2009. 61(Unit 10.12):10.12.1-10.12.28.
29. Capelle LG, *et al.* Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010. 138(2):487-92.
30. Bonadona V, *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011. 305(22):2304-10.
31. Engel C, *et al.* Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012. 30(35):4409-15.
32. Win AK, *et al.* Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2012. 30(9):958-64.
33. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2000. 37(11):828-30.
34. Starink TM, *et al.* The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986. 29(3):222-33.
35. Heald B, *et al.* Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of *PTEN* mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010. 139(6):1927-33.

36. Mester JL, *et al.* Papillary renal cell carcinoma is associated with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Urology*. 2012. 79(5):1187 e1-7.
37. Hwang SJ, *et al.* Germline *p53* mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003. 72(4):975-83.
38. Birch JM, *et al.* Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994. 54(5):1298-304.
39. Walsh T, *et al.* Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006. 295(12):1379-88.
40. Gonzalez KD, *et al.* Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with *p53* germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009. 27(8):1250-6.
41. McCuaig JM, *et al.* Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer*. 2012. 11(4):607-13.
42. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. *Obstet Gynecol*. June 2015. 125(6):1538-1543.
43. Slater EP, *et al.* *PALB2* mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*. 2010. 78(5): 490-4.
44. Casadei S, *et al.* Contribution of inherited mutations in the *BRCA2*-interacting protein *PALB2* to familial breast cancer. *Cancer Res*. 2011. 71(6): 2222-9.
45. Antoniou AC, *et al.* Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med*. 2014. 371(6): 497-506.
46. Tischkowitz MD, *et al.* Analysis of the gene coding for the *BRCA2*-interacting protein *PALB2* in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009. 137(3): 1183-6.
47. Jones S, *et al.* Exomic sequencing identifies *PALB2* as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*. 2009. 324(5924): 217.
48. Norquist BM, *et al.* Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Dec 30:1-9. [Epub ahead of print].
49. Damiola F, *et al.* Rare key functional domain missense substitutions in *MRE11A*, *RAD50*, and *NBN* contribute to breast cancer susceptibility: results from a breast cancer family registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*. 2014. 16(3): R58.
50. Seal S, *et al.* Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006. 38(11): 239-41.
51. Meindl A, *et al.* Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2010. 42(5): 410-4.
52. Song *et al.* Contribution of germline mutations in the *RAD51B*, *RAD51C*, and *RAD51D* genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol*. 2015. 33 (26): 2901-7.
53. Ramus *et al.* Germline mutations in the *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, and *NBN* genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015. 107(11).
54. Mu W, *et al.* Sanger Confirmation Is Required to Achieve Optimal Sensitivity and Specificity in Next-Generation Sequencing Panel Testing. *J Mol Diagn*. 2016. 18(6):923-932.



**Tabella 1:**

## OncoNext™ RISK

### Ovary-Uterus: Elenco dei geni analizzati e delle patologie neoplastiche correlate

	DISEASE NAME	PhenoMIM	GENE
1	Breast-ovarian cancer, familial, 1 Pancreatic cancer, susceptibility to, 4 (Breast, ovarian, male breast, prostate, pancreatic)	604370 614320	<b>BRCA1</b>
2	Breast-ovarian cancer, familial, 2 Pancreatic cancer Prostate cancer (Breast, ovarian, male breast, prostate, pancreatic)	612555 613347 176807	<b>BRCA2</b>
3	Breast cancer, early-onset (Breast, ovarian)	114480	<b>BRIP1</b>
4	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 8 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	613244	<b>EPCAM</b>
5	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 2 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	609310	<b>MLH1</b>
6	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 1 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	120435	<b>MSH2</b>
7	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 5 Endometrial cancer, familial Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	614350 608089	<b>MSH6</b>
8	Breast cancer, susceptibility to Pancreatic cancer, susceptibility to, 3 Breast, pancreatic	114480 613348	<b>PALB2</b>
9	Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 4 Colorectal, uterine, stomach, ovarian, small bowel, hepatobiliary, urinary tract, brain, pancreatic, sebaceous	614337	<b>PMS2</b>
10	Endometrial carcinoma, somatic Malignant melanoma, somatic Squamous cell carcinoma, head and neck, somatic Thyroid carcinoma, follicular, somatic Glioma susceptibility 2 Meningioma Prostate cancer, somatic Breast, uterine, kidney, thyroid, colorectal	608089 155600 275355 188470 613028 607174 176807	<b>PTEN</b>
11	Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 3 Breast, ovarian	613399	<b>RAD51C</b>
12	Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 4 Breast, ovarian	614291	<b>RAD51D</b>

<b>13</b>	Peutz-Jeghers syndrome Pancreatic cancer Testicular tumor, somatic Small bowel, colorectal, pancreatic, breast, ovarian	175200 260350 273300	<b>STK11</b>
<b>14</b>	Adrenal cortical carcinoma Breast cancer Colorectal cancer Hepatocellular carcinoma Li-Fraumeni syndrome Nasopharyngeal carcinoma Osteosarcoma Pancreatic cancer Basal cell carcinoma 7 Glioma susceptibility 1 Breast, sarcoma, brain, adrenocortical, leukemia, gastrointestinal, genitourinary	202300 114480 114500 114550 151623 607107 259500 260350 614740 137800	<b>TP53</b>