Genes , Mutations
&
Womens Family Cancer Syndromes

Dr. F. Solat

Clinical & Anatomical Pathologists

Characteristics

- A hereditary cancer syndrome is a genetic predisposition to certain types of cancer, often with onset at an **early age**.

- About **5% to 10%** of all cancers are part of a hereditary cancer syndrome result directly from mutations inherited from a parent.

- Many family cancer syndromes are caused by inherited mutations in **tumor suppressor genes.**

- Most hereditary cancer syndromes exhibit **autosomal dominant** inheritance

Certain things make it more likely that cancers in a family are caused by a family cancer syndrome, such as:

- Many cases of the same type of cancer
- Cancers occurring at younger ages than usual
- More than one type of cancer in a single person
- Cancers occurring in both of a pair of organs
- More than one childhood cancerin siblings
- Cancer occurring in many generations

Hereditary cancer syndromes related to women's cancer

- Breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome
  (BRCA1 and BRCA2 genes)
- Lynch syndrome
  (Mutation in any of several mismatch repair (MMR) genes, including (***MLH1***, ***MSH2***, ***MSH6***, ***PMS1***, **and** ***PMS2***)
- Li–Fraumeni syndrome
  (Inherited mutations in the ***TP53 & CHEK2 genes***)
- Cowden syndrome
  (Mutation in ***PTEN***)
- Peutz–Jeghers syndrome
  (Serine/ threonine kinase 11 **(*STK11*)** gene)

- Hereditary diffuse gastric cancer

  (CDH1 gene and the CTNNA1 gene)

- Familial adenomatous polyposis (FAP)

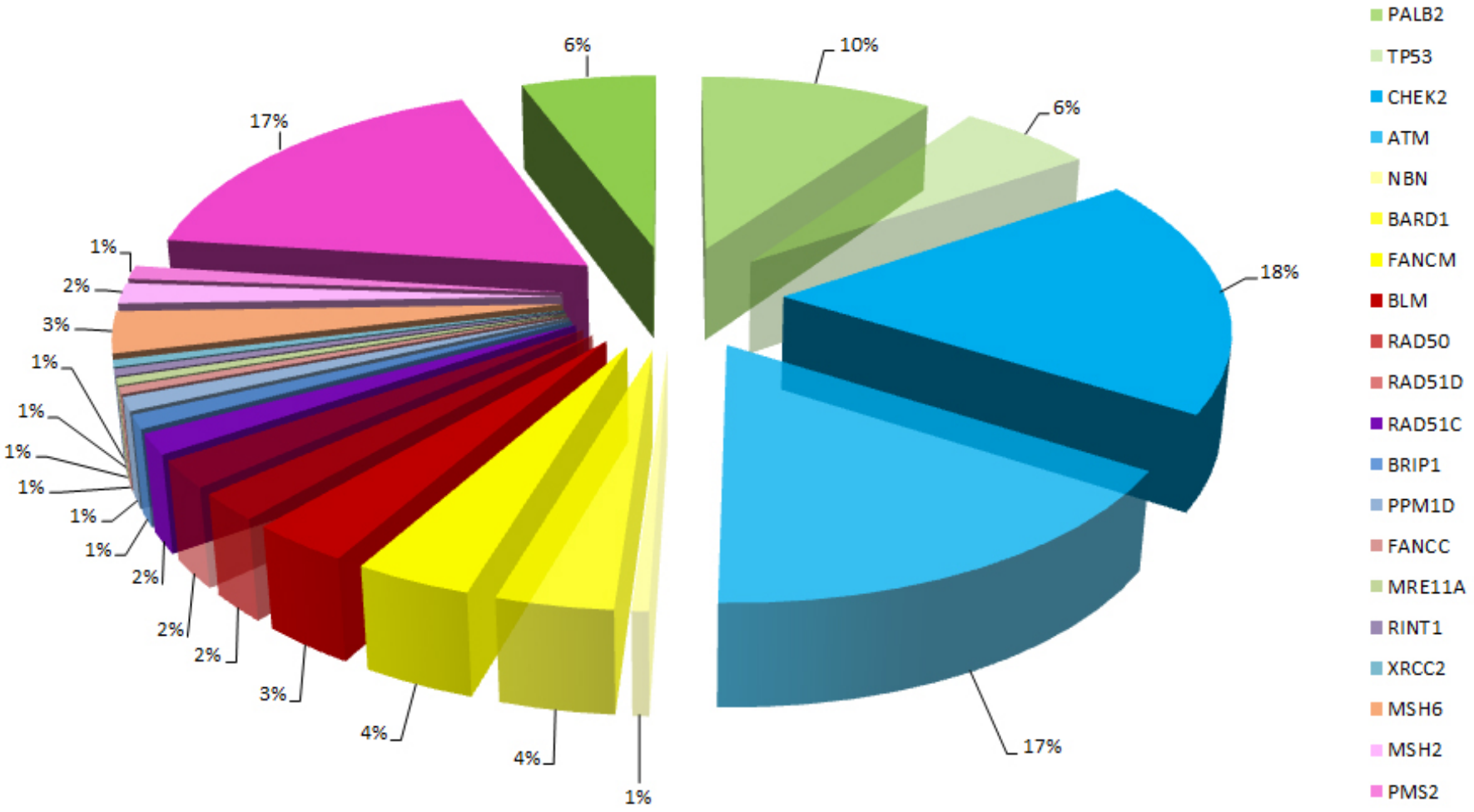
  (*APC* gene)

- Von Hippel-Lindau disease

  (*VHL* gene)

- Multiple endocrine neoplasias
  - MEN1 (***menin*** gene)
  - MEN2 (***RET*** gene)

The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes (other than *BRCA1* and *BRCA2*) to familial breast cancer risk (%)



According to: NPJ Breast Cancer, v.3; 2017. PMC5466608

- Panel testing of Breast Cancer patients who met the established criteria for hereditary Breast Cancer but who were negative for BRCA1/2 mutations provided additional relevant clinical information for approximately 11.5% of the families.

- Our findings indicate that next generation sequencing (NGS) is a powerful tool to investigative putative mutagenic v ariants among patients who meet the criteria for hereditary BC, but with negative results on BRCA1/2 testing

- Advances in sequencing technology have led to the introduction of panel testing in hereditary breast and ovarian cancer.

- The clinical validity of many of the genes on panel tests remains contentious and risk management guidelines are often lacking.

- Deleterious mutations confer different levels of cancer risks, with lack of sufficient evidence for clinical actionability in many of these new genes.

- Advances in sequencing technology led to the introduction of simultaneous multi-gene (panel) testing which is rapidly replacing sequential single-gene testing in public and commercial service laboratories.

- Panel testing for familial breast/ovarian cancer has a slightly increased diagnostic yield compared to conventional BRCA1/2 testing.

- There is a lack of consensus guidelines on panel testing, including eligibility criteria and clinical translation of results.

Selection Of Genetic Test/Panel According To Family History And Clinical Data

Breast ovarian cancer panel	ATM, BARD1,BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MEN1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2
Ovarian cancer panel	BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, NBN, PMS1, PMS2, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53
Endometrial cancer panel	BRCA1 , BRCA2, EPCAM , MLH1 , MSH2 , MSH6 , PMS2 , PTEN , STK11 , POLD1

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک

بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک

High-Risk Genes

بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
APC	Colorectal (up to 93%) Duodenal or periampullary (4-12%) Gastric Thyroid (up to 3%) Pancreatic Brain-medulloblastoma Liver-hepatoblastoma Desmoid tumors Gastrointestinal polyps

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
BMPR1A	Colorectal (up to 68%) Gastric (up to 21% if gastric polyps) Small bowel Pancreatic Gastrointestinal polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
BRCA1	Female breast (55-87%) Ovarian (39-59%) Pancreatic Fallopian tube Primary peritoneal Endometrial-serous

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
BRCA2	Female breast (33-84%) Ovarian (11-27%) Pancreatic (up to 7%) Melanoma Fallopian tube Primary peritoneal Endometrial-serous

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
CDH1	Gastric-diffuse Female breast-lobular (39-55%) Colorectal

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
CDKN2A	Melanoma (28-67%) Pancreatic (17%) Brain-astrocytoma

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
EPCAM	Colorectal (69-75%) Endometrial (12-55%) Ovarian Gastric Pancreatic Biliary tract Urinary tract-transitional cell Small bowel Brain Sebaceous neoplasms

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
FH	Renal-type II papillary (10-19%) Paraganglioma/Pheochromocytoma Leiomyomas-cutaneous and uterine

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
FLCN	Renal cancer and tumors (6-41%)

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
MLH1	Colorectal (34-46%) Endometrial (18-54%) Ovarian (10-20%) Gastric (6-20%) Urinary tract-transitional cell (1-4%) Pancreatic (1-4%) Biliary tract (2-3%) Small bowel (4-12%) Brain Sebaceous neoplasms

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
MSH2	Colorectal (37-48%) Endometrial (21-57%) Ovarian (10-24%) Urinary tract-transitional cell (8-20%) Gastric Pancreatic (1-4%) Biliary tract Small bowel (1%) Brain Sebaceous neoplasms

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
MSH6	Colorectal (20-44%) Endometrial (16-71%) Ovarian (1-13%) Gastric Pancreatic Biliary tract Urinary tract-transitional cell Small bowel Brain Sebaceous neoplasms

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
MUTYH	Colorectal (up to 80%) Duodenal (up to 4%) Gastrointestinal polyps

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
NF1	Neurofibromas Optic nerve gliomas (15%) Pheochromocytomas (1-13%) Malignant peripheral nerve sheath tumors (6- 16%) Brain tumors (2-3%) Female breast (up to 26%) Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
PALB2	Female breast (up to 58%) Pancreatic Ovarian

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
PMS2	Colorectal (11-20%) Endometrial (12-26%) Ovarian Gastric Pancreatic Biliary tract Urinary tract-transitional cell Small bowel Brain Sebaceous neoplasms

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
PTEN	Female breast (25-85%) Thyroid (3-38%) Endometrial (5-28%) Colorectal Renal Melanoma Gastrointestinal polyps L'hermitte-Duclos disease

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
SDHB	Paraganglioma/Pheochromocytoma Renal Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
SDHD	Paraganglioma/Pheochromocytoma Renal Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
SMAD4	Colorectal (up to 68%) Gastric (up to 21% if gastric polyps) Small bowel Pancreatic Gastrointestinal polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
STK11	Female breast (up to 54%) Colorectal (39%) Pancreatic (11-36%) Gastric (29%) Ovarian tumors (21%) Lung (7-17%) Small bowel (13%) Cervical (10%) Endometrial (9%) Gastrointestinal polyps

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
TP53	Female breast (85%) Soft tissue sarcoma Osteosarcoma Brain Hematologic malignancies-Acute leukemias among others, Adrenocortical carcinoma Overall risk for cancer: up to 95% in females

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
TSC1	Renal cancer (5%) and tumors Benign central nervous system tumors (subependymal nodules and subependymal giant cell strocytomas) Hamartomatous tumors (cardiac rhabdomyomas and angiomyolipomas)

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
TSC2	Renal cancer (5%) and tumors Benign central nervous system tumors (subependymal nodules and subependymal giant cell strocytomas) Hamartomatous tumors (cardiac rhabdomyomas and angiomyolipomas)

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
VHL	Renal-clear cell (up to 69%) Hemangioblastomas-retinal and central nervous system (50-80%), Pheochromocytomas (11- 19%) Pancreatic neuroendocrine tumors (8-17%) Endolymphatic sac tumors (up to 10%)

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک

Moderate Risk Genes

بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
ATM	Female breast (27-33%) Colorectal Ovarian Pancreati

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
BRIP1	Ovarian Female Breast

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
CHEK2	Female breast Colorectal Gastric Renal Thyroid

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
RAD51C	Ovarian Female breast

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
RAD51D	Ovarian Female breast

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک

Newer Genes

بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
AXIN2	Colorectal Colon polyps

بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
NBN	Female breast Non-Hodgkin lymphoma,

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
NTHL1	Colorectal Colon polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
POLD1	Colorectal Endometrial Colon polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
POLE	Colorectal Colon polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
SCG5/ GREM1	Colorectal Colon polyps

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیک
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳

Gene	Lifetime Cancer and/or Tumor Risks
SDHC	Paraganglioma/Pheochromocytoma Renal Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

مایسا
آزمایشگاه
پاتوبیولوژی و ژنتیت
بلوار سعادت آباد، نبش خیابان
۲۷ ، پلاک ۲۴ تلفن:۴۱۱۵۳۰

THANK YOU

Laboratory
Maysa