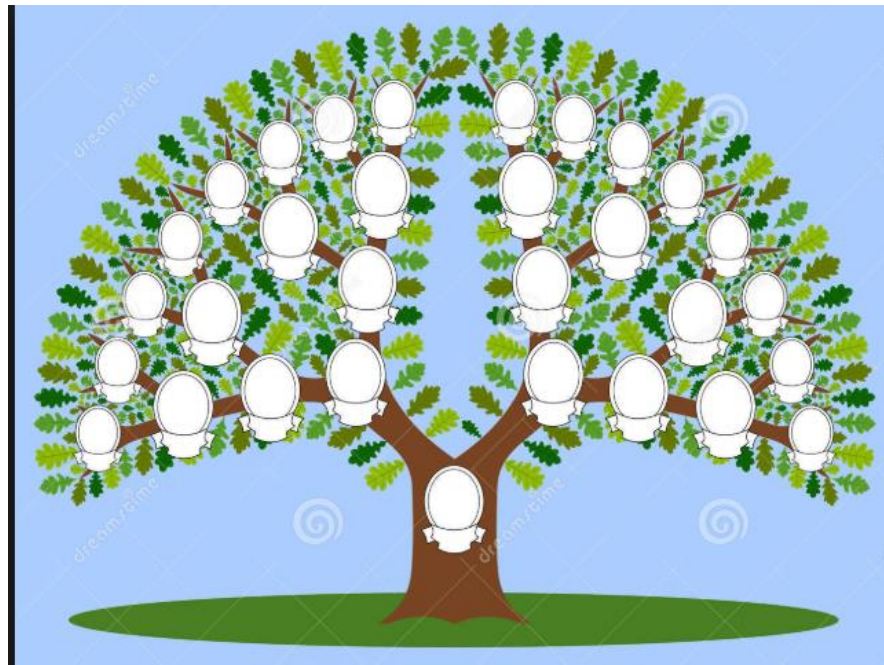
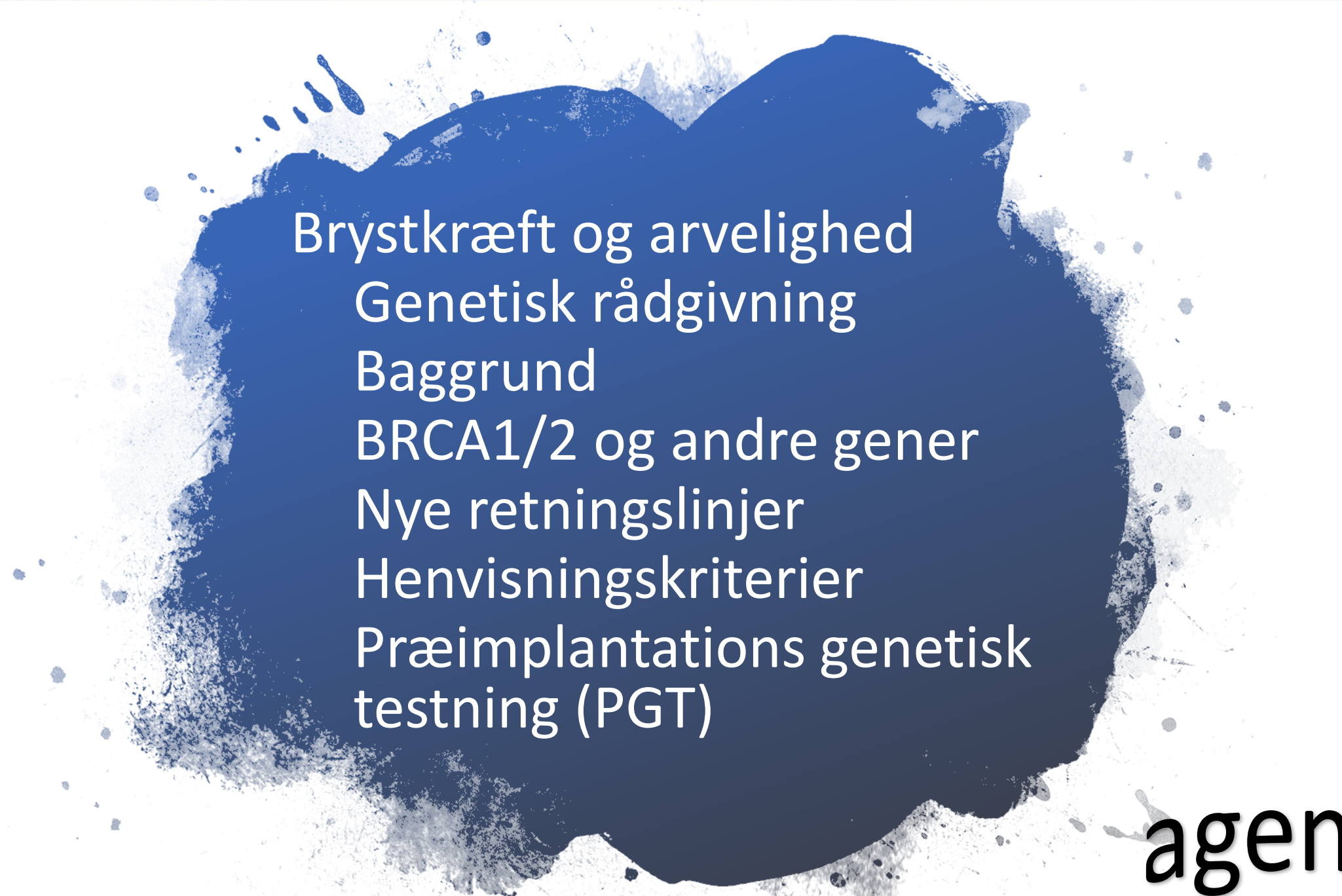


Nye anbefalinger for BRCA udredning og risikovurdering



Karin Wadt,
Overlæge, Ph.d.
Klinisk lektor
Klinisk Genetisk Klinik
Rigshospitalet

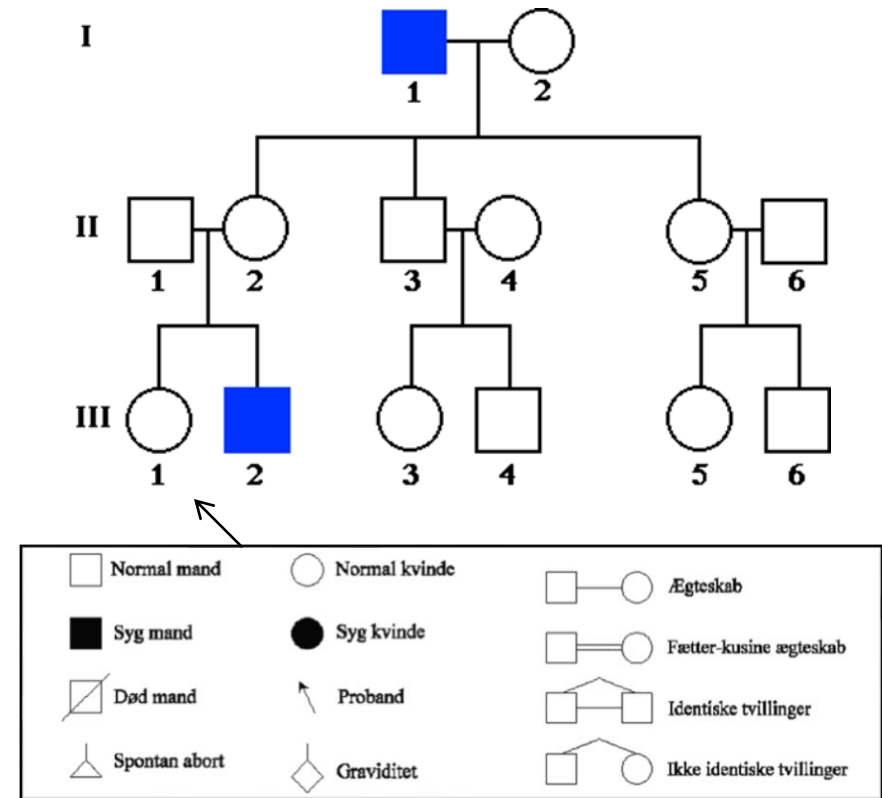


Brystkræft og arvelighed
Genetisk rådgivning
Baggrund
BRCA1/2 og andre gener
Nye retningslinjer
Henvisningskriterier
Præimplantations genetisk
testning (PGT)

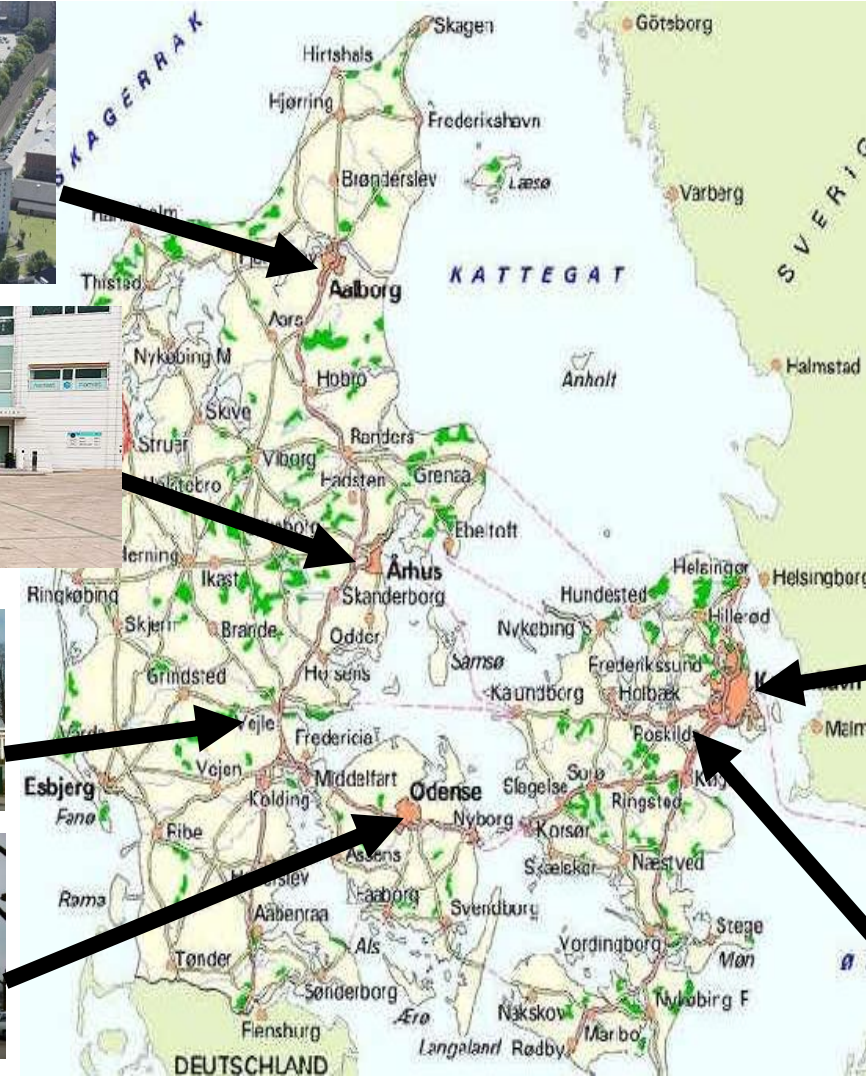
agenda

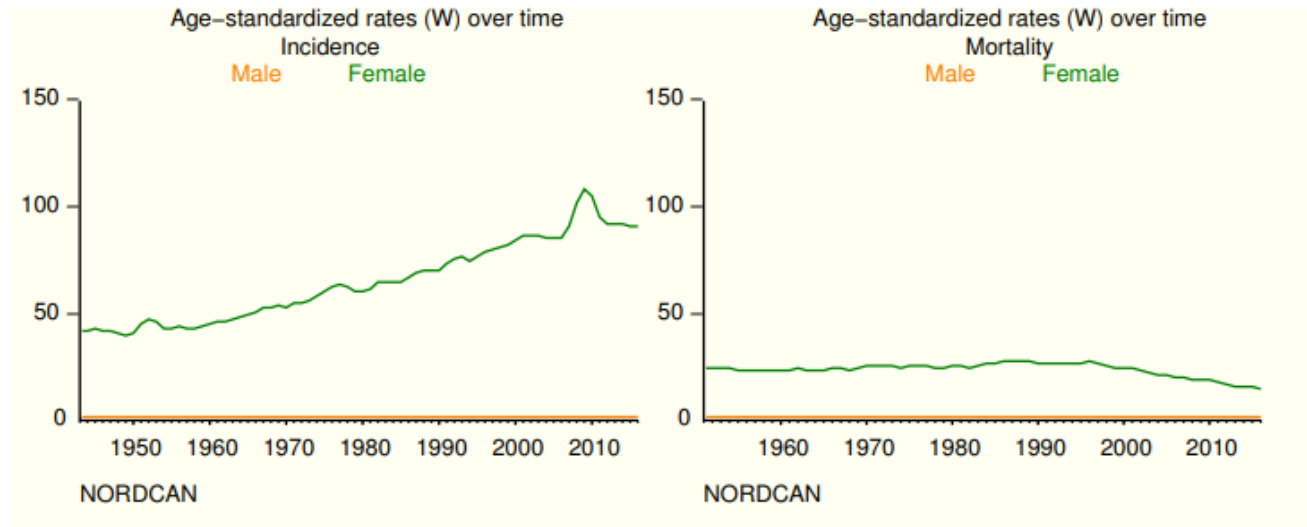
Optegning af stamtræ

- Familieanamnesen vigtig
- Tilfælde af sygdom forsøges verificeres
- Landsdækkende stamtræsprogram: Pass-Pedigree
- Tæt samarbejde med diverse registre
- (DBCG-, HNPCC-, vHL-, registret etc)

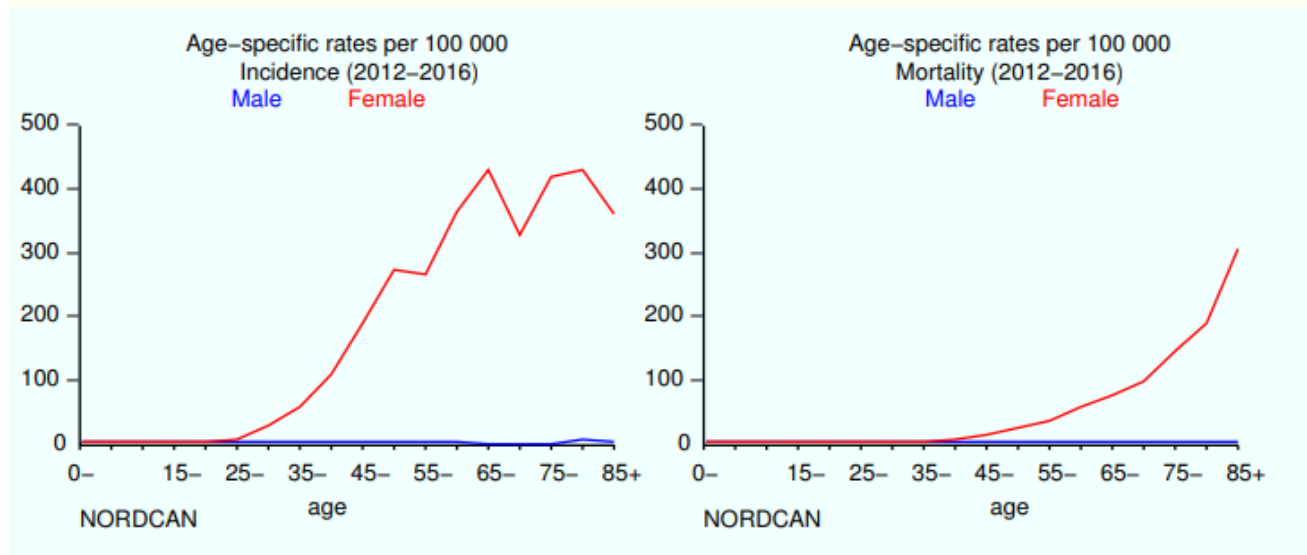



Genetiske rådgivningscentre





39 mænd/år
4694 kvinder/år





Disponerende faktorer til mamma-cancer:

- **Miljømæssige/ikke-genetiske faktorer:** Tætheden af kirtelvævet, menarche, menopause, alder ved første fødsel, amning, p-piller, hormonsubstitution, alkoholforbrug, vægt.
- **Familiær disposition:** Slægtninge med mamma-cancer, alder ved sygdomsdebut, køn, kontralateral mamma-cancer. (313 SNPs)
- **Monogen disposition:** Højpenetrante gener (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53*). Co-segregerer, reduktion af risiko ved negativ prædiktiv gen-test. Moderat til lav-penetrante gener: *CHEK2* og *ATM*.

Hopper, 2018

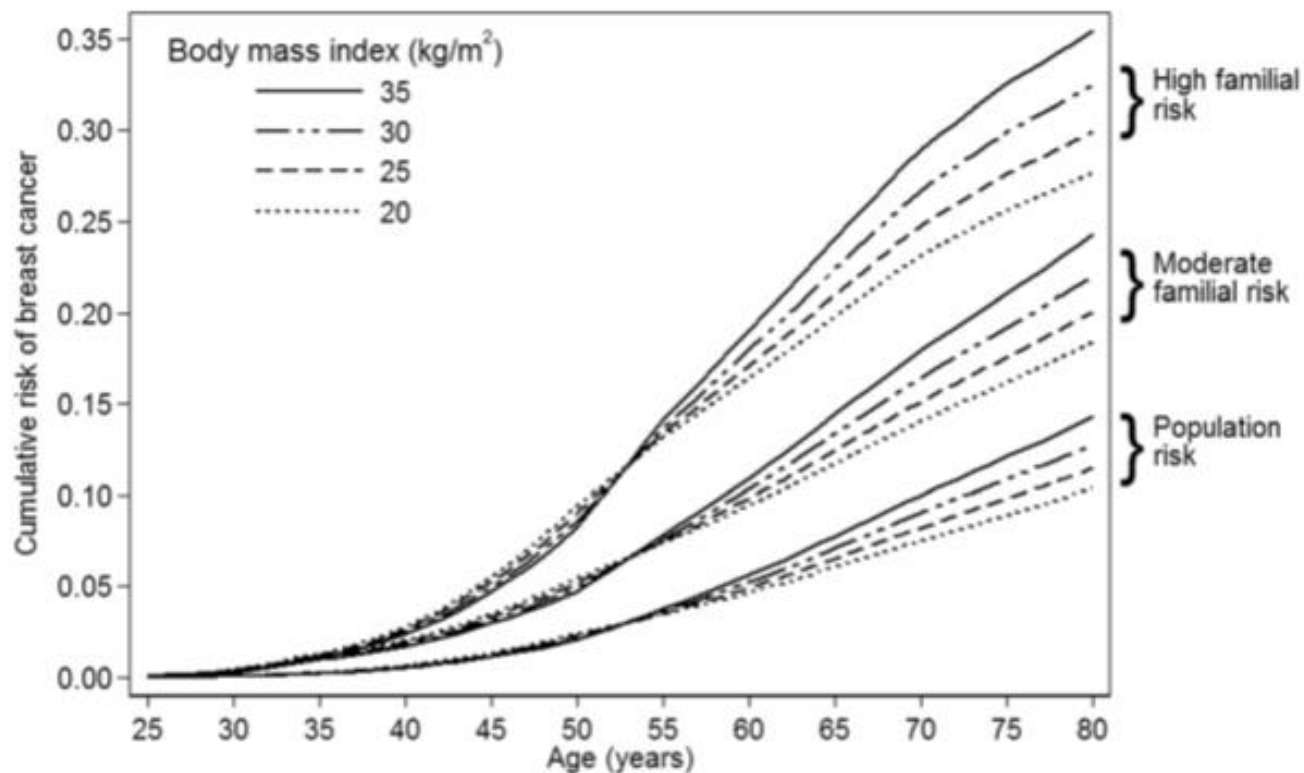
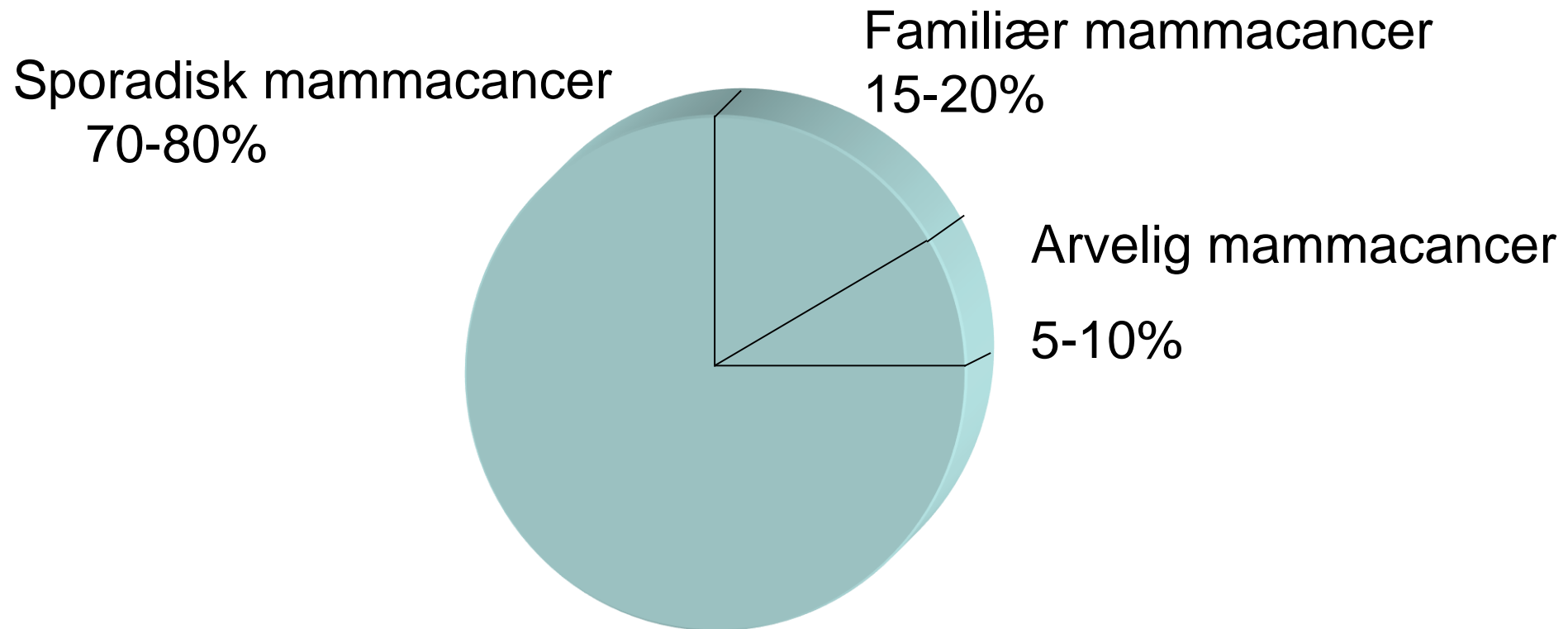


Fig. 3 Predicted age-specific cumulative risk (from birth) of breast cancer, based on model V (see Table 3), by body mass index and familial risk at baseline, where moderate familial risk is equivalent to having one affected first-degree relative and high familial risk is equivalent to having two affected first-degree relatives

Mammacancer



Breast-cancer susceptibility genes

Lavpenetrante alleler (88-313 SNPs)

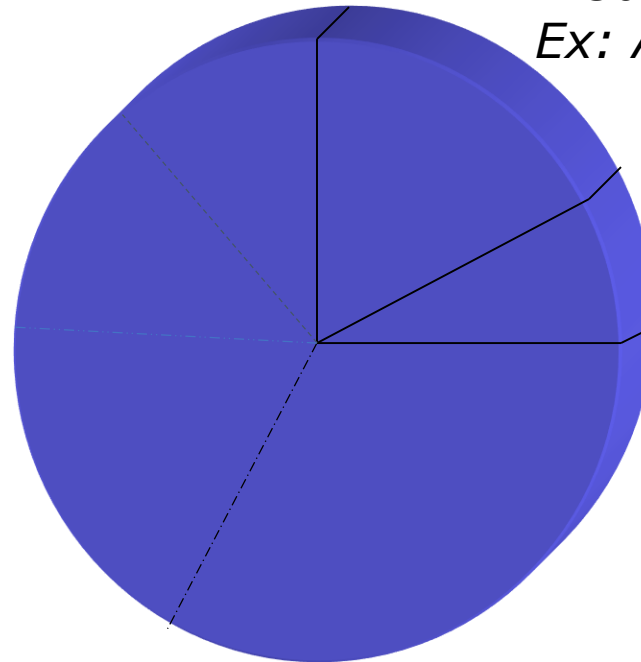
Ex: FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, (8q), (2q), CASP8

Moderatepenetrante gener

Ex: ATM, BRIP1, CHEK2

Højpenetrante gener

Ex: BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CDH1, STK11



Li et al, 2017

Mavaddat et al 2019

Arvelige cancersyndrome

Autosomal dominant

Hereditary Breast-Ovarian Cancer HBOC

Arvelig brystkræft

Cowden syndrom

Familær colonpolypose (FAP)

Gorlin syndrom

Lynch syndrom

Li-Fraumeni syndrom

Hereditær Diffus Ventrikelcancer

Malignt melanom syndrom

Okulært MM, kutant MM og mesoteliom

Peutz Jegher syndrom

Neurofibromatose

Prostatacancer syndromer

Retinoblastom

von Hippel Lindau sygdom

Autosomal recessiv

Ataxia telangiectasia

Bloom syndrom

Cockayne syndrom

Fanconi anæmi

Nijmegen breakage syndrom

Severe combined immuno deficiency
(SCID)

Werner syndrom

Xeroderma pigmentosum

MYH polypose

Kønsbunden recessive

Wiscott Aldridge syndrom

Arvelige cancersyndrome

Autosomal dominant

Hereditary Breast-Ovarian Cancer HBOC

Arvelig brystkræft

Cowden syndrom

Familær colonpolypose (FAP)

Gorlin syndrom

Lynch syndrom

Li-Fraumeni syndrom

Hereditær Diffus Ventrikelcancer

Malignt melanom syndrom

Okulært MM, kutant MM og mesoteliom

Peutz Jegher syndrom

Neurofibromatose

Prostatacancer syndromer

Retinoblastom

von Hippel Lindau sygdom

Autosomal recessiv

Ataxia telangiectasia

Bloom syndrom

Cockayne syndrom

Fanconi anæmi

Nijmegen breakage syndrom

Severe combined immuno deficiency
(SCID)

Werner syndrom

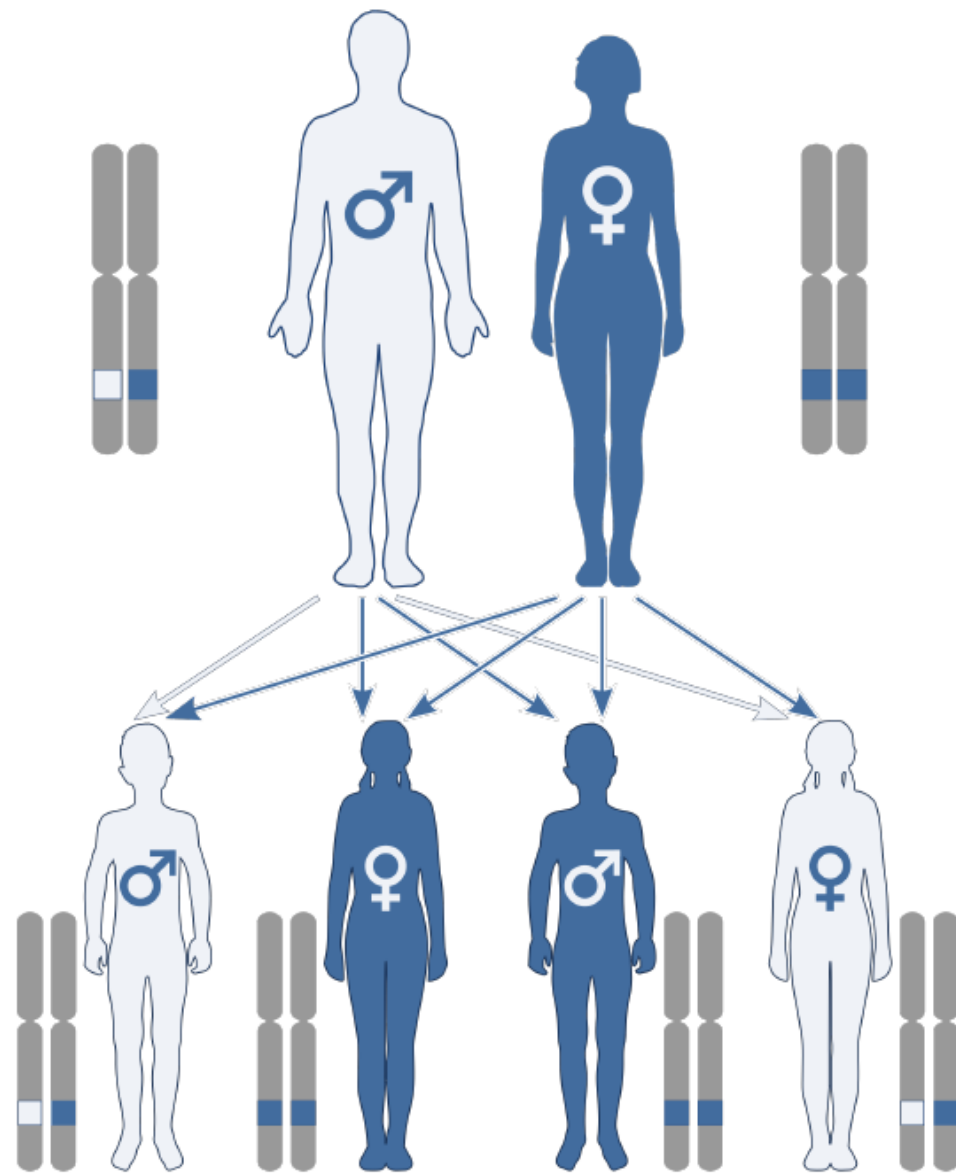
Xeroderma pigmentosum

MYH polypose

Kønsbunden recessive

Wiscott Aldridge syndrom

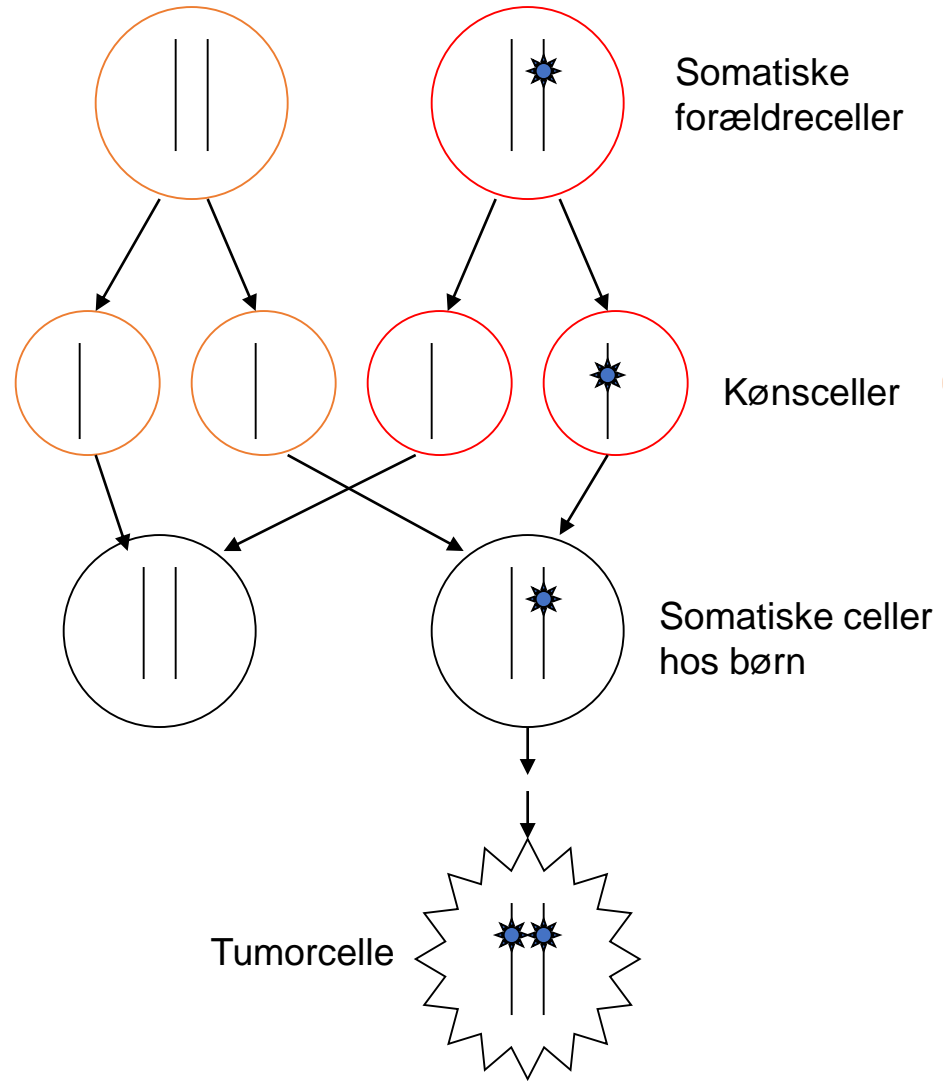
Autosomal dominant arvegang



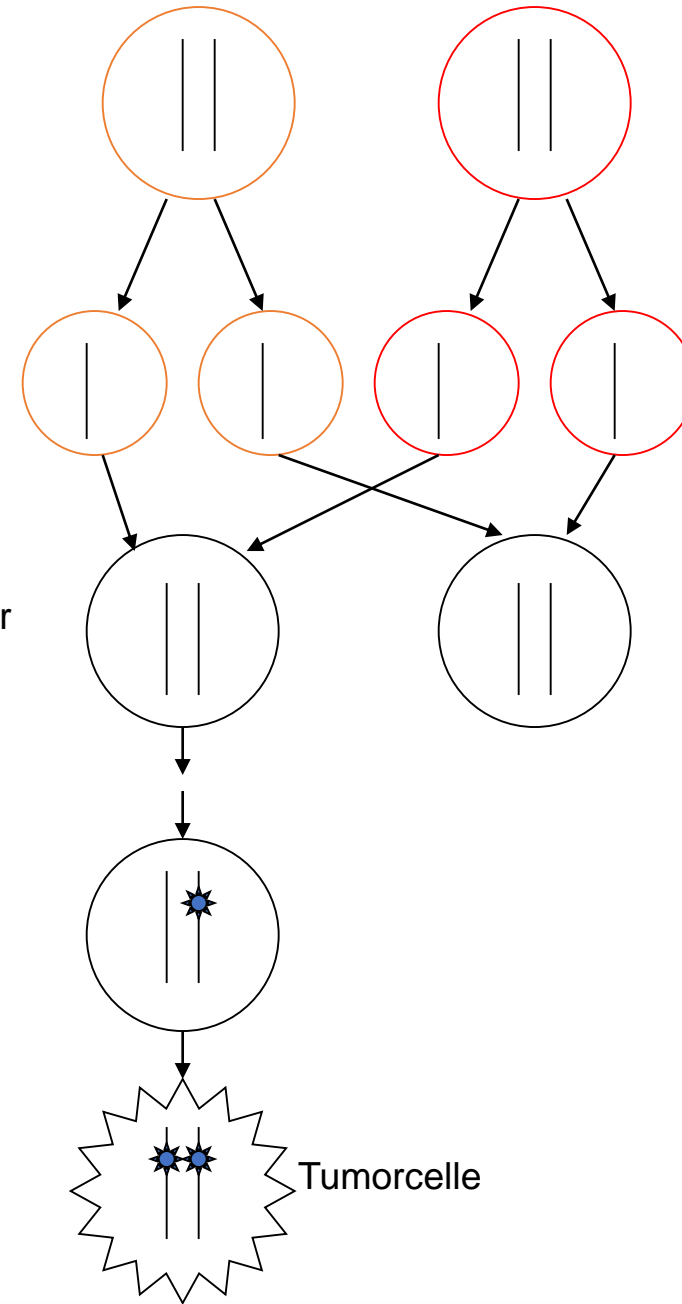
□ Syg/bærer 50%

■ Rask/ikke bærer 50%

Arvelig cancer - germline mutation



Sporadisk cancer - somatisk mutation



BRCA1/2

3% af kvinder med brystkræft

20% af kvinder med brystkræft
(ER-negative, normal HER2 ekspresion)

10-17% af kvinder med
æggestokkræft

3 ud af 1000 danskere

Cancer livstidsrisiko BRCA1/2

BRCA1:

Mammacancer: 57-80%

Ovariecancer: 40-50%

Salpinxcancer

Bilateral mammacancer

BRCA2:

Mammacancer: 45-70%

Ovariecancer: 11-25%

Bilateral mammacancer

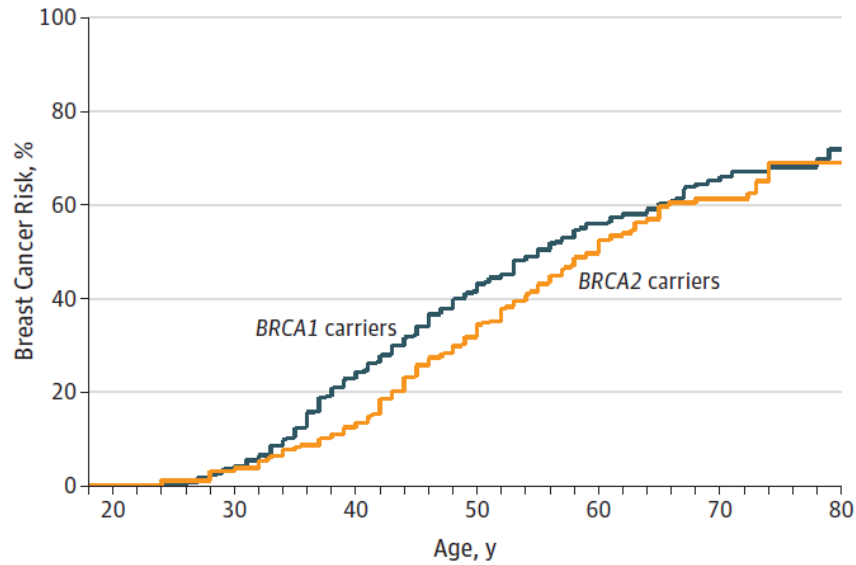
Mandlig mammacancer

Prostata, pancreas,
thyreoidea, larynx, GI-
cancer

BRCA1 og BRCA2

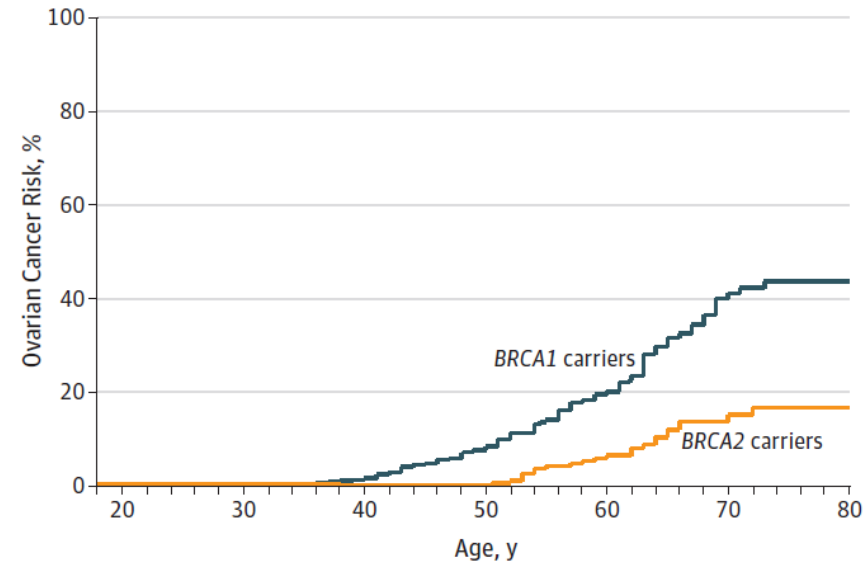
Figure 2. Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers

A Cumulative risk of first breast cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



No. at risk		20	30	40	50	60	70	80
<i>BRCA1</i>	53	340	404	273	138	41	13	
<i>BRCA2</i>	30	160	267	204	110	35	21	

B Cumulative risk of ovarian cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



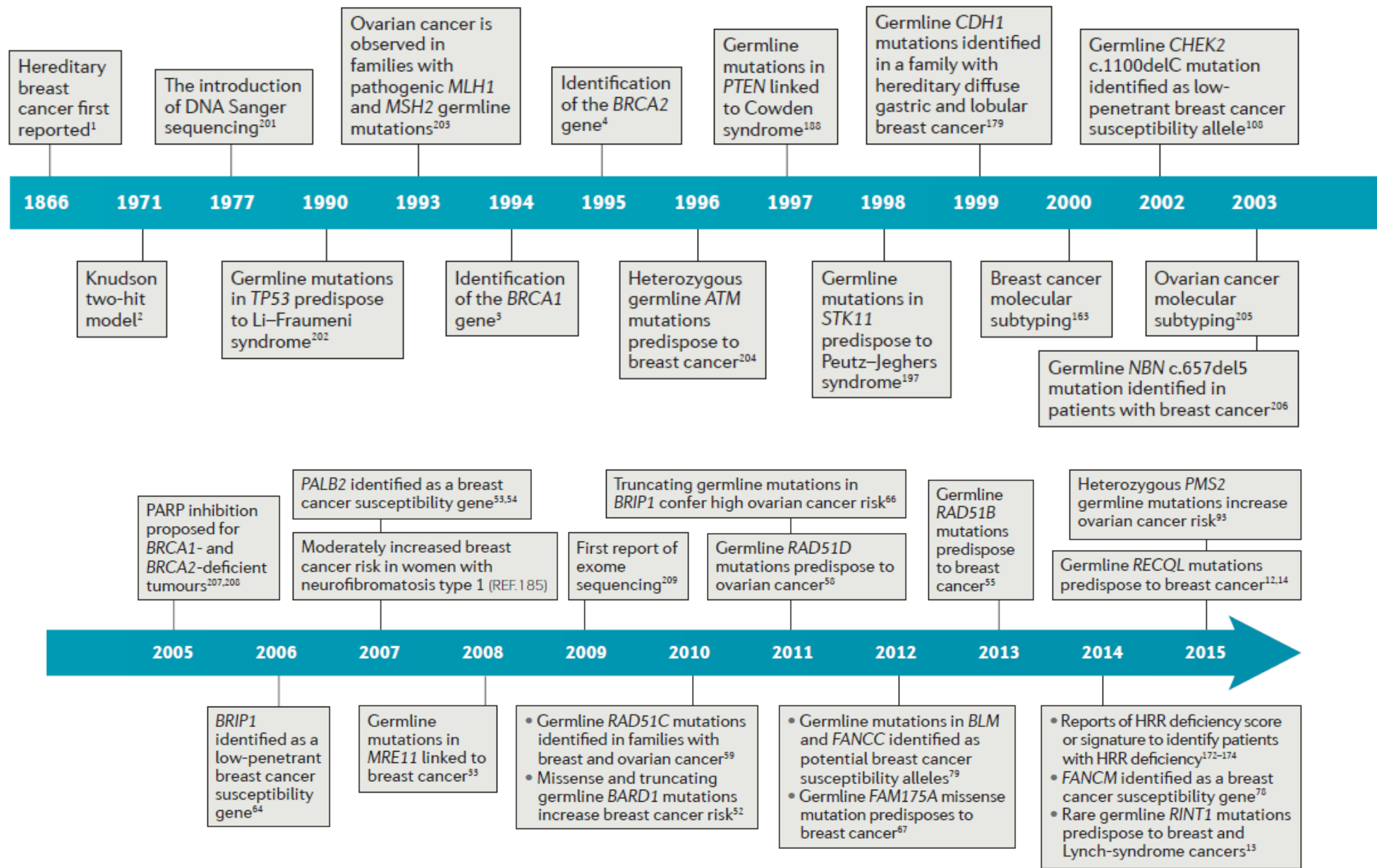
53	420	544	243	131	54	23
30	190	371	230	157	59	28

Kaplan-Meier estimates of cumulative risks of breast and ovarian cancers. In the breast cancer analysis, women were censored at risk-reducing bilateral mastectomy. In the ovarian cancer analysis, women were censored for risk-reducing salpingo-oophorectomy. Number at risk indicates the number

of women who remained at risk at the end of the 10-year age category (eg, in panel A, there were 138 women with *BRCA1* mutations still at risk of breast cancer at the end of the age 50-60 years period). The earliest follow-up started at age 18 years.

Geno-fænotypekorrelation vedrørende mammacancer
 ð se specifikke guidelines på DSMGs hjemmeside

Gen	Gennemsnitlig debutalder ved c. mam	Karakteristika ved mammacancer	Risiko for andre cancerformer ðwww.dsmg.dk, kliniske-guidelines	Kumuleret sygdomsrisiko ved 70 år, *ved 80 år (95% konfidensinterval)
BRCA1	42 år	70% af tumorerne er et IDC, ER-negativ og med normal HER2-ekspression. IDC med medullær uddifferentiering ses oftere.	HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom	C. mam.: 60 % (44 %-75 %) Kontralateral c. mam.: 83% (69%-94 %) C. ovarii: 59 % (43 %-76 %) ¹⁶
BRCA2	47 år	Tumor er oftest et IDC, ER-positiv og med normal HER2-ekspression	HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom	C. mam.: 55 % (41 %-70 %) Kontralateral c. mam.: 62 % (44 %-80 %) C. ovarii: 17 % (8 %-34 %) ¹⁶
CDH1	53 år ¹⁷	Tumor er et ILC	Hereditary diffuse gastric cancer Diffust spredende ventrikel cancer.	*C. mam.: 42 % (35 %-51 %) ¹⁸ Risikoen for kontralateral c. mam. er uafklaret.
PALB2	49 år	Tumor er oftest et IDC og er i 30% af tilfældene ER-negativ og med normal HER2-ekspression	Risikoen for andre cancerformer er uafklaret	C. mam. uden familiær forekomst: 33 % (25 %-44 %) ¹⁹ C. mam. med betydende familiær forekomst: 58% (50 %-66 %) ¹⁹
PTEN	38, 46 år ^{20 21}	Tumor er oftest et IDC ²⁰	Cowden syndromð Thyroidea-, endometrie-colon- og renalcancer, samt melanom og benigne tumors.	C. mam.: 85 % (71 %-99 %) ²¹
STK11	37 år	-	Peutz-Jegher syndromð Gastrointestinalcancer, pancreascancer og cancer i kvindelige kønsorganer ²²	C. mam.: 45 % (27 %-68 %) ²³
TP53	35 år	Tumor er oftest et IDC med HER2 overekspression	Li-Fraumeni syndromð Risiko for sarcom, cerebral tumor og adrenocorticalt carcinom	*C. mam.: 79% *Kontralateral c. mam.: 31% ²⁴





- Ved relevant genetisk udredning af en familie og **ikke påvist højrisiko genforandring**, vurderes risikoen for mamma- og ovariecancer separat i en familie.

Vurdering af risiko for mamma-cancer uden påvist gen-forandring:

- Familier uden påvist gen-forandring:
Individuel risikovurdering vha BOADICEA med udgangspunkt i kvinden

BOADICEA

- University of Cambridge, Genetic Epidemiology

- **The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm**
- 2785 familier, heraf 537 med BRCA1 eller BRCA2 patogene varianter
- Valideret prospektivt i flere andre kohorter
- (AUC 0,7-0,8) E/O 0.92
- Residual familiær forekomst vurderes via polygen komponent
- Mulighed for at indsættes danske incidens rater for brystkræft

Definition af risikogrupper

	Ikke væsentlig øget risiko	Moderat øget risiko	Væsentlig øget risiko
<i>10 års intervalrisiko fra 40-50 år</i>	Mindre end 3%	Mellem 3 og 8 %	8% eller derover
<i>Kumulerede risiko fra 20-80 år</i>	Mindre end 20%	Mellem 20 og 30 %	30% eller derover

Nationalt gen panel
(Genetisk udredning)

Brystkræft gen-panel:

BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, TP53, STK11

Tilvalg: CDH1

Ovarie cancer gen-panel:

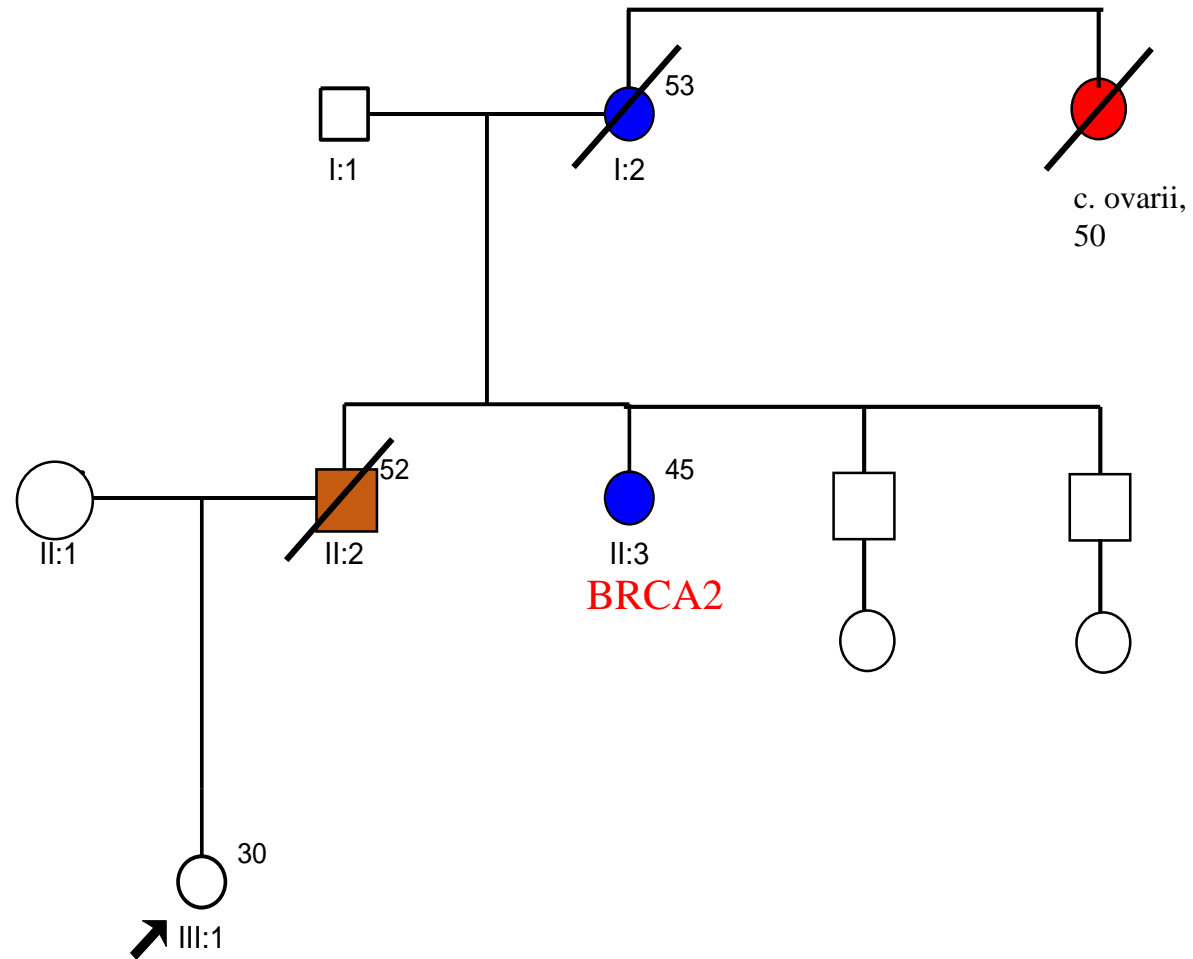
*BRCA1, BRCA2, Lynch syndrom
generne, RAD51C, RAD51D, BRIP1,
STK11*

Hvis Sertoli-leydig cell ovarie tumor:
DICER1

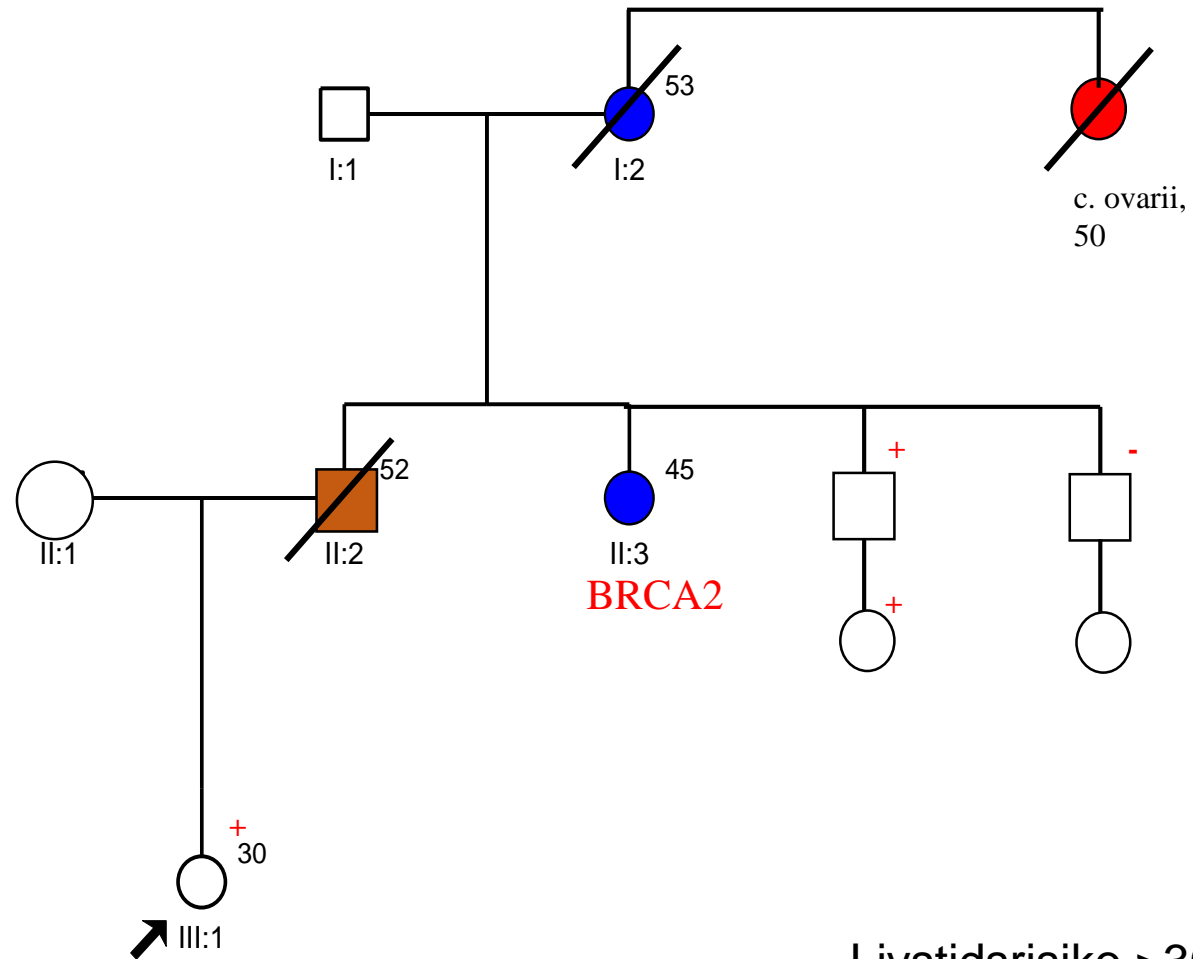
Genetisk testing

- **Identifikation af families sygdomsdisponerende genvariant:**
- Diagnostisk
- Behandling
- Prædiktiv gentest slægtninge:
 - -mutation: populations cancerisiko
 - +mutation: høj cancerisiko - follow up
- **Hvis sygdomsdisponerende genvariant ikke påvises:**
 - stamtræ basis for risikovurdering
 - follow up af alle nære slægtninge

Ex. 1 arvelig mammacancer



Ex. 1 arvelig mammacancer



Surveillance for kvinder med en BRCA-genforandring

- Fra 25 år: BRCA1: Årlig MR af mammae med gadolinium
- Fra 30 år: BRCA1/2
 - MR af mammae med gadolinium kontrast
 - Årlig klinisk mammografi
 - Enkelt gynækologisk undersøgelse (vaginal ultralydsscanning og måling af CA-125)
- Anbefaling af PBSO efter endt reproduktion (høj evidens)
- Mulighed for profylaktisk mastektomi og rekonstruktion

Effektivitet af prof. mastektomi

	Antal BRCA1/2-positive kvinder	Mean follow-up år	RR reduktion %
Hartmann USA (1999) 2001	26	14	90-100
Meijers-Heijboer NL 2001	139	3	100
Rebbeck USA 2004	480	6	95-100
Domchek USA 2010	247/1372	3	0% vs. 7%
Skytte DK 2011	96/211	7,7	3% vs. 8%

Forebyggende operationer i raske BRCA1/2-bærere DK

Prof. mastektomi: 50%
Gnsn. alder: 37,5 år (37/38)

Prof. BSO: 75%
Gnsn. alder: 43 år (40/46)

10 års follow up

Tabel 3: Radiologisk surveillanceprogram for kvinder med øget disposition til mammacancer, samt angivelse af mulighed for risikoreducerende mastektomi.

Surveillance i forhold til risikoprofil og kvindens alder							
Alder	Moderat øget risiko ^a	Væsentlig øget risiko for mammacancer ^Ω					
		Ej påvist patogen variant	<i>PALB2, STK11 og PTEN</i>	<i>CDH1</i> **	<i>TP53</i> ***	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
20-24	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	-	-
25-29	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	-
30-39	-	Årlig klinisk mammografi*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*
40-49	Årlig klinisk mammografi*	Årlig klinisk mammografi*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*
50-69	Screenings-mammografi hvert 2. år	Screenings-mammografi*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae*
70+	-	-	Screenings-mammografi hvert 2. år*	Individuel vurdering*	Individuel vurdering*	Screenings-mammografi Hvert 2.år *	Screenings-mammografi Hvert 2. år*
Mulighed for risikoreducerende mastektomi							

*Relevant undersøgelsesmodalitet angives på baggrund af radiologens kliniske vurdering, hvor blandt andet tæthed af kirtelvæv indgår. **Altid lobulær mammacancer, som dårligt erkendes ved mammografi og UL-mammae; *** Personer med *TP53* variant er særligt følsomme for radioaktiv stråling; ^a Intervalrisiko fra 40-50 år $\geq 3\%$ og $\leq 8\%$ **eller** 20-80 års kumuleret risiko ≥ 20 og $<30\%$; ^Ω Intervalrisiko fra 40-50 år $>8\%$ **eller** 20-80 års kumuleret risiko $\geq 30\%$.

Henvisningskriterier

- en kvinde med mammacancer påvist **før 40-årsalderen**
- en kvinde med mammacancer påvist i alderen **40-50 år**, som ikke allerede er undersøgt for genvarianter i *BRCA1* og *BRCA2* med normalt resultat
- en kvinde med mammacancer påvist **før 60-årsalderen**, hvor tumorvævet er ER-negativt og HER2 er uamplificeret (tidligere trippel negativ)
- en kvinde med **bilateral mammacancer**
- en kvinde med ovariecancer uanset alder og histologisk type
- \geq to førstegradsslægtninge med mammacancer
- en mand med mammacancer

Hvem skal henvises

Afficerede

Uafficerede

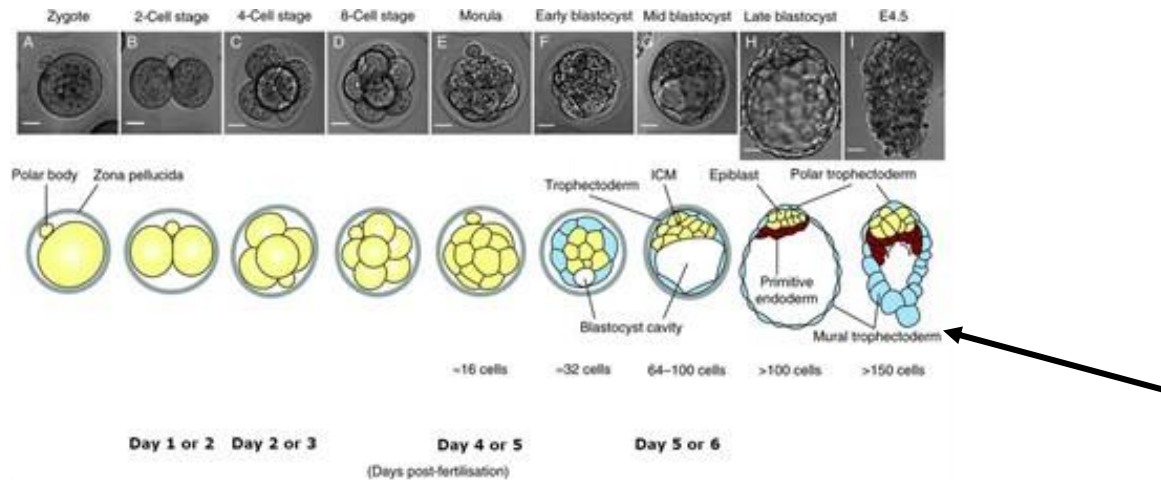
1. gr.slægtninge (søskende, børn, evt. mor)
2. gr.slægtninge via mand (børnebørn, niecer, evt. fastre)

Omklassificering:

Kvinder, uden gen-forandring, som ønsker profylaktisk bilateral mastektomi, eller PBSO.

Den pågældende kvinde bliver omklassificeret, og information til kvinden om ny vurdering, og hvem det ellers kunne være relevant for i familien. Kun ved fund af patogen genvariant opsøgende kontakt til familiemedlemmer andre KGA.

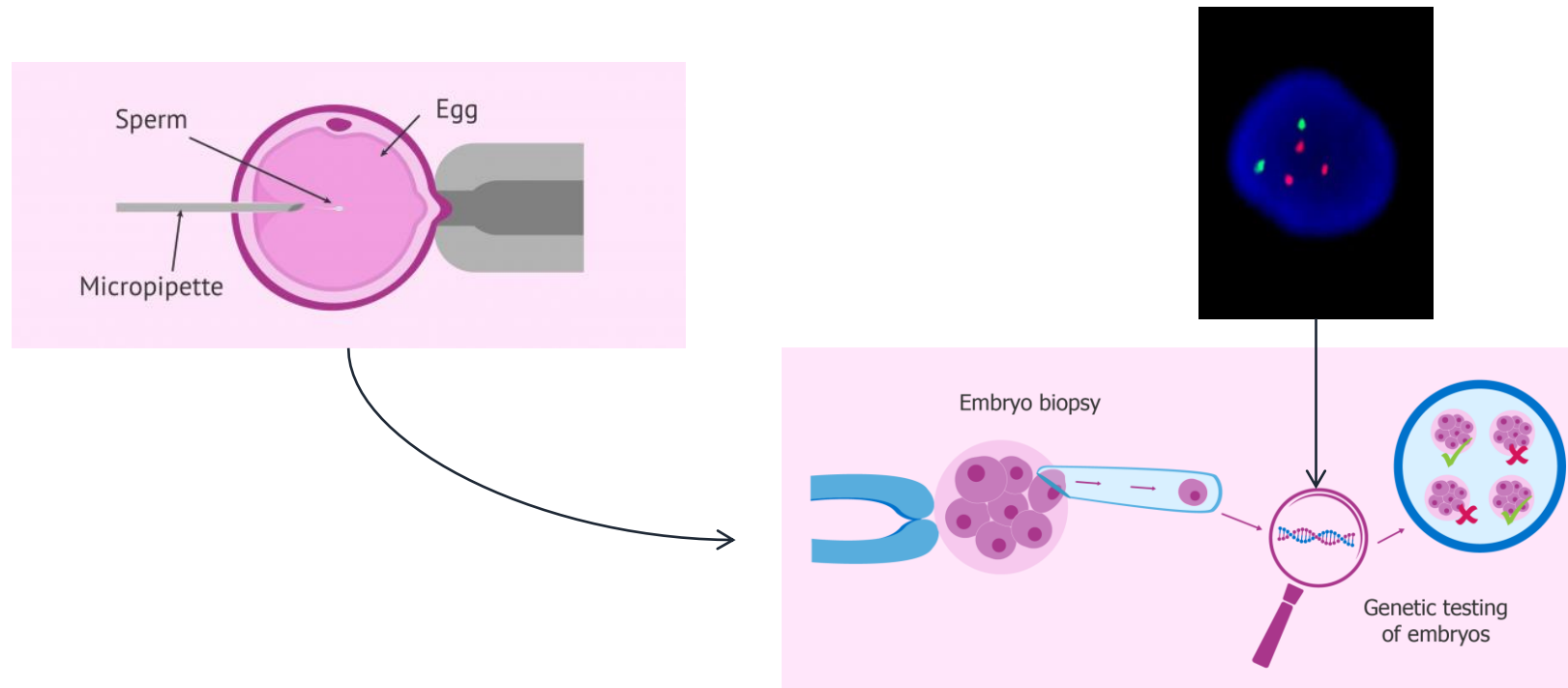
Begreber- embryologi



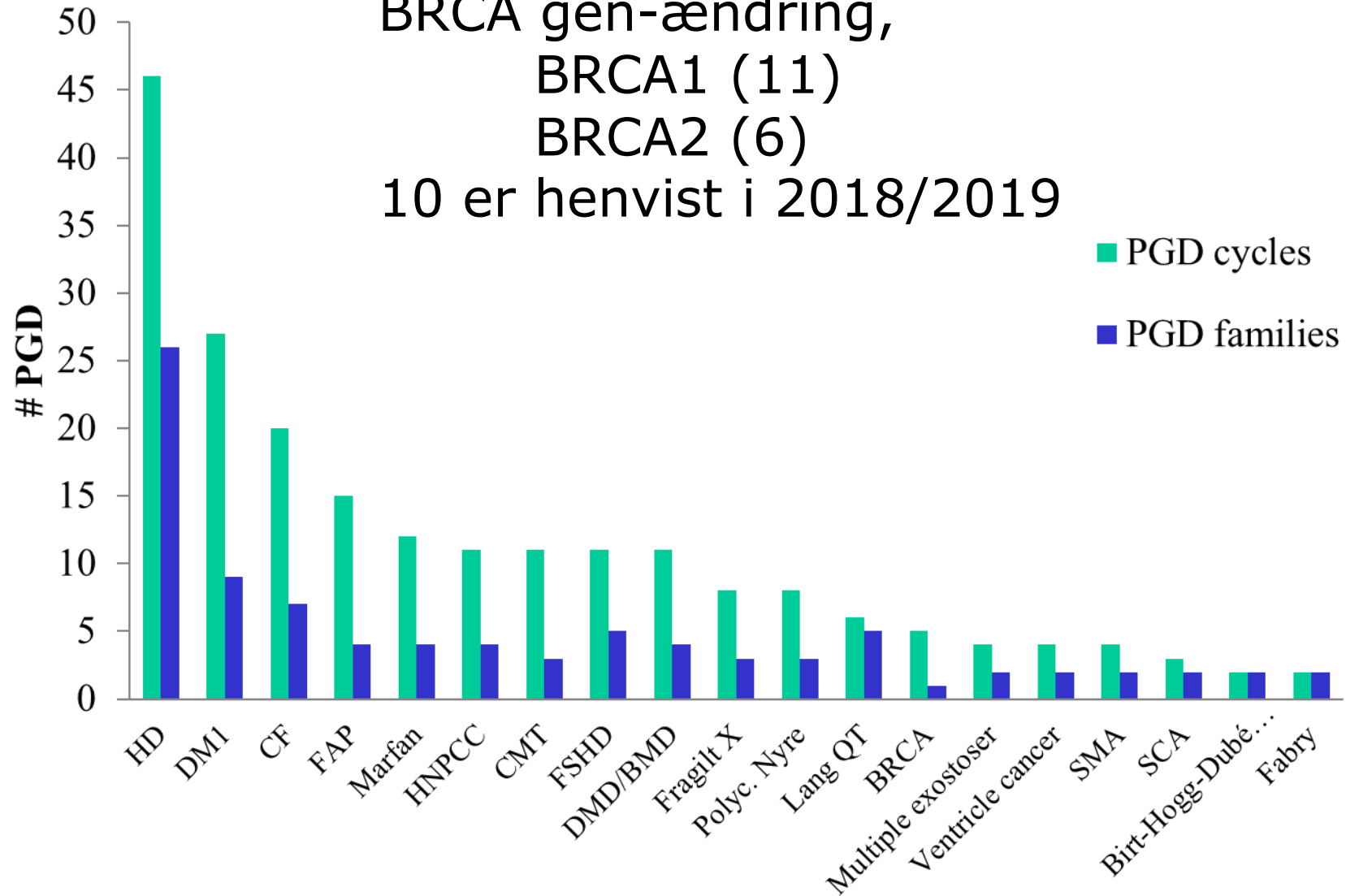
- Præimplantations genetisk test - ægsortering
- Undersøgelse af befrugtede ægs arvemateriale ved biopsi
- Formålet er at sortere en bestemt genetisk afvigelse fra INDEN graviditeten opnås
- Kan tilbydes par med kendt risiko for genetisk sygdom (monogen sygdom eller kromosomfejl) som alternativ til fx naturlig graviditet med prænatal diagnostik
- Kræver IVF (reagensglasbefrugtning)

Ægsortering – PGT (tidl. kaldet PGD)

- Siden 2000 har Fertilitetsklinikken/Klinisk genetisk klinik tilbudt ægsortering
- Aktuelt ca 1 års ventetid



I alt 17 familier henvist med
 BRCA gen-ændring,
 BRCA1 (11)
 BRCA2 (6)
 10 er henvist i 2018/2019



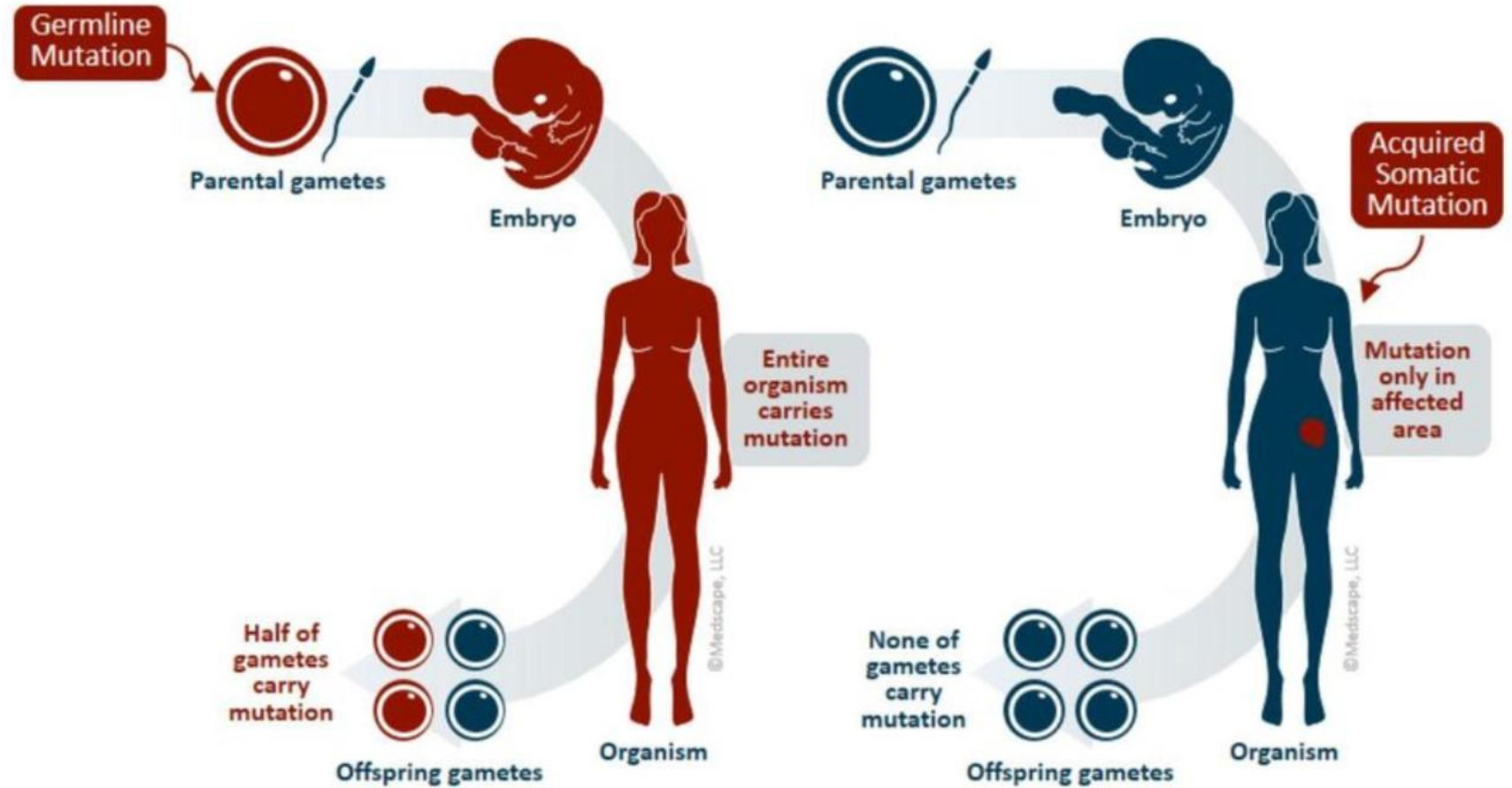
Numbers of most commonly tested single gene disorders in 2008 - 2017
 Kristin Rós Kjartansdottir, Noelia Rodrigez



HETEROZYGOATS

Germline vs Somatic Mutations

Somatic/
germline



Germline mutations are inherited and found in all cells.
Somatic mutations are not inherited and are found within the tumor.