



Vem ska ha en cancertgenetisk utredning? - De breda panelernas era

Anna Öfverholm

Enhetsöverläkare

Cancergenetiska mottagningen, VO Klinisk genetik och genomik

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Doktorand, Inst för kliniska vetenskaper, avd för onkologi

Göteborgs Universitet

Jävsdeklaration: Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden att rapportera

Anna Öfverholm

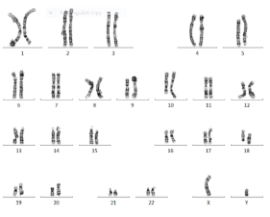
Enhetsöverläkare

Cancergenetiska mottagningen, VO Klinisk genetik och genomik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

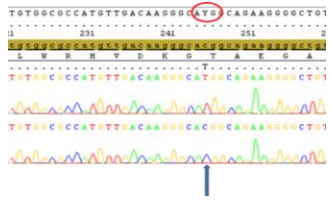
Doktorand, Inst för kliniska vetenskaper, avd för onkologi
Göteborgs Universitet



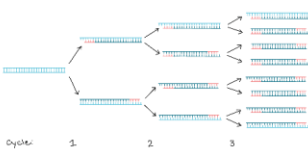
Kromosomanalys
ca 5-10 Mb upp till
hela kromosomer



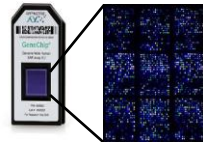
Sangersekvensering



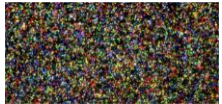
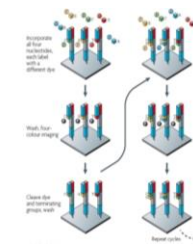
PCR – nya
tekniker möjliga



Gendos-array
ca 5-100 kb



Next
generation
sequencing



1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

1970-tal: Henry Lynch beskriver förekomst av familjär ärftlig cancer

1994: BRCA1 identifieras

1996: Ca.gen mottagning i Gbg startas

2000-tal: Fler gener, fler syndrom

2010-tal: Genpaneler

- ✓ **Behandlingsstyrande för patienten**
- ✓ **Kliniskt relevant förhöjd livstidsrisk för patienten och i familjen**



Terapistyrande



Riskreducerande kirurgi



Frisk med risk

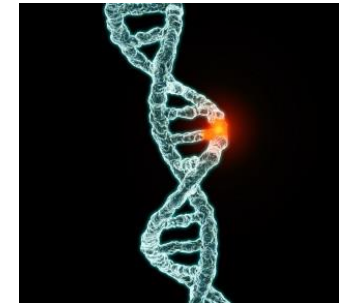


Bredare utredningar

Diagnoser:

- Misstänkt ärftlig bröstcancer**
(*BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2* (trunkerande),
ATM (trunkerande), *MSH2* (trunkerande))
- Misstänkt ärftlig äggstockscancer**
(*BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D*)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP**
(*MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1*)
- Misstänkt kolonpolypos**
(*APC, SMAD4, BMPRII, MUTYH, STK11, PTEN, POLE, POLD1*)
- Malignt melanom**
(*CDKN2A, CDK4, BAP1*)
- Anpassad analys (ange gener):**

Anamnes och status:



HBOC - BRCA1 och BRCA2

- ✓ samtliga kvinnor med ovarialcancer (ej borderline)
 - reflextestning på tumörmaterial
 - eller efter ärftlighetsanamnes
- ✓ kvinna med bröstcancer ≤ 40 år
- ✓ kvinnan har släkting med bröstcancer ≤ 50 år, FGS eller AGS
- ✓ kvinnan har två släktingar med bröstcancer eller ovarialcancer där en insjuknandeålder för bröstcancer är ≤ 60 år, FGS eller AGS

Diagnoser:
<input type="checkbox"/> Misstänkt ärftlig bröstcancer (BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2 (trunkerande), PTEN, APC, MSH1, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
<input type="checkbox"/> Misstänkt ärftlig äggstockscancer (BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
<input type="checkbox"/> Misstänkt Lynch syndrom / PPAP (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1)
<input type="checkbox"/> Misstänkt kolonpolypos (APC, SMAD4, PTEN, SHK11, PTEN, POLE, POLD1)
<input type="checkbox"/> Malignt melanom (CDKN2A, CDK4, BAP1)
<input type="checkbox"/> Anpassad analys (ange gener):

<u>Anamnes och status:</u>

Eller se VP Bröstcancer 2020 ver 3.0

HBOC – BRCA1 och BRCA2

Bröstcancer hos bärare av sjukdomsassocierade varianter upp till 80 års ålder till 72 % (95 % KI 65–79 %) för BRCA1 respektive 69 % (95 % KI 61–77 %) för BRCA2. För **äggstockscancer** uppskattades den till 44 % (95 % KI 36–53 %) respektive 17 % (95 % KI 11–25 %)

Manlig bröstcancer: Risken för manlig bröstcancer är förhöjd hos BRCA2-mutationsbärare och uppgår vid 80 års ålder till cirka 7 % [149]. Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare med bröstcancer än hos sporadiska fall (++++). I ett antal retrospektiva och prospektiva studier har den kumulativa incidensen, 10–20 år efter den initiala canceren, redovisats till 25–40 % för bärare av sjukdomsassocierade varianter. Den stora prospektiva studien som citeras ovan anger incidensen av kontralateral bröstcancer vid BRCA1 till 40 % (95 % KI 35–45 %) och för BRCA2 till 26 % (95 % KI 20–33 %). Det finns studier som antyder att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en riskfaktor för kontralateral bröstcancer hos bärare av patogena varianter i BRCA1 och BRCA2, men resultaten är inte helt entydiga härvidlag

En nyligen publicerad metaanalys anger att män med mutation i BRCA1 och BRCA2 har en ökad risk för **prostatacancer**, vilket i första hand beror på en ökad risk associerat med sjukdomsassocierade varianter i BRCA2 [162]. Ett flertal studier bekräftar att män med BRCA2- mutation har en förhöjd risk avseende i synnerhet tidigt prostatacancerinsjuknande jämfört med andra män (++++) [204–206]. Det vetenskapliga underlaget avseende ökad risk för prostatacancer vid BRCA1- mutation är tydligen svagare (+) [207]. Män med BRCA2- mutation ska rekommenderas PSA-screening från 40 års ålder, se Nationellt Vårdprogram för prostatacancer [208]. En ökad risk för pankreascancer är beskriven hos bärare av sjukdomsassocierad variant i BRCA2 [163]. Den absoluta risken är dock låg, och nytta av screeningåtgärder är inte etablerad

Diagnoser:

- Misstänkt ärtlig bröstcancer**
(BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2 (trunkerande), PTEN, APC, SMAD4, MSH1, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
- Misstänkt ärtlig äggstockscancer**
(BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP**
(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1)
- Misstänkt kolonpolypos**
(APC, SMAD4, MSH1, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, PTEN, POLE, POLD1)
- Malignt melanom**
(CDKN2A, CDK4, BAP1)
- Anpassad analys (ange gener):**

Anamnes och status:

Lynchs syndrom - *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

- ✓ kvinnor med livmoderkroppscancer vid < 50 års ålder och misstanke om MSI (analys av MMR-protein)
- ✓ kvinnan har släkting med livmoderkropps-, kolorektal- eller äggstockscancer

Diagnoser:

- Misstänkt ärftlig bröstcancer
(*BRCA1, BRCA2, TP53, PALB3, CHEK2* (trunkorande),
ATM, PTEN, MMR1, MMR2)
- Misstänkt ärftlig äggstockscancer
(*BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D*)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP
(*MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1*)
- Misstänkt kolonpolypos
(*APC, SMAD4, PTEN, MMR1, MMR2, MSH2, MSH6, SIK1, PTEN, POLE, POLD1*)
- Malignt melanom
(*CDKN2A, CDK4, BAP1*)
- Anpassad analys (ange gener):

Anamnes och status:

Lynchs syndrom - *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

Table 3.

Cancer Risks by Gene in Individuals with Lynch Syndrome by Age 70 Years Compared to the General Population

Cancer Location	General Population Risk by Age 74 ¹	Cancer Risk by Age 70 ^{2,3}							
		<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	<i>EPCAM</i>
		F	M	F	M	F	M	F&M	F&M
Any	20%	78%	64%	77%	71%	62%	28%	22%	
Colorectum	2% ⁴	44%	53%	42%	46%	20%	12%	3%	75% ⁵
Endometrium	1% ⁴	35%		46%		41%		13%	12% ⁵
Ovary	0.7%	11%		17%		11%		3%	
Stomach	1%								
Small bowel	<1%	8%	16%	10%	16%	2%	4%	4%	
Ureter, kidney	<1%	3%	4%	13%	16%	6%	2%		
Urinary bladder	<1%	3%	5%	7%	9%	1%	4%		
Prostate	4%		7%		16%		5%	5%	
Brain	<1%	2%	1%	2%	4%	1%	2%		
Breast	5% ⁴	11%		13%		11%		8%	

Diagnoser:

- Misstänkt ärftlig bröstcancer
(*BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2* (trunkerande),
ATM, PTEN, MMR1, MMR2, MSH1, MSH2, MSH6, MSH3, MSH4, MSH5, MSH6, MSH7, MSH8, MSH9, MSH10, MSH11, MSH12, MSH13, MSH14, MSH15, MSH16, MSH17, MSH18, MSH19, MSH20, MSH21, MSH22, MSH23, MSH24, MSH25, MSH26, MSH27, MSH28, MSH29, MSH30, MSH31, MSH32, MSH33, MSH34, MSH35, MSH36, MSH37, MSH38, MSH39, MSH40, MSH41, MSH42, MSH43, MSH44, MSH45, MSH46, MSH47, MSH48, MSH49, MSH50, MSH51, MSH52, MSH53, MSH54, MSH55, MSH56, MSH57, MSH58, MSH59, MSH60, MSH61, MSH62, MSH63, MSH64, MSH65, MSH66, MSH67, MSH68, MSH69, MSH70, MSH71, MSH72, MSH73, MSH74, MSH75, MSH76, MSH77, MSH78, MSH79, MSH80, MSH81, MSH82, MSH83, MSH84, MSH85, MSH86, MSH87, MSH88, MSH89, MSH90, MSH91, MSH92, MSH93, MSH94, MSH95, MSH96, MSH97, MSH98, MSH99, MSH100)
- Misstänkt ärftlig äggstockscancer
(*BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D*)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP
(*MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1*)
- Misstänkt kolonpolyps
(*APC, SMAD4, MMR1, MMR2, MSH1, MSH2, MSH6, MSH7, MSH8, MSH9, MSH10, MSH11, MSH12, MSH13, MSH14, MSH15, MSH16, MSH17, MSH18, MSH19, MSH20, MSH21, MSH22, MSH23, MSH24, MSH25, MSH26, MSH27, MSH28, MSH29, MSH30, MSH31, MSH32, MSH33, MSH34, MSH35, MSH36, MSH37, MSH38, MSH39, MSH40, MSH41, MSH42, MSH43, MSH44, MSH45, MSH46, MSH47, MSH48, MSH49, MSH50, MSH51, MSH52, MSH53, MSH54, MSH55, MSH56, MSH57, MSH58, MSH59, MSH60, MSH61, MSH62, MSH63, MSH64, MSH65, MSH66, MSH67, MSH68, MSH69, MSH70, MSH71, MSH72, MSH73, MSH74, MSH75, MSH76, MSH77, MSH78, MSH79, MSH80, MSH81, MSH82, MSH83, MSH84, MSH85, MSH86, MSH87, MSH88, MSH89, MSH90, MSH91, MSH92, MSH93, MSH94, MSH95, MSH96, MSH97, MSH98, MSH99, MSH100*)
- Malignt melanom
(*CDKN2A, CDK4, BAP1*)
- Anpassad analys (ange gener):

Anamnes och status:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

POLE och POLD1

Polymerase Proofreading–Associated syndrome (PPAP)

Diagnoser:

- Misstänkt ärftlig bröstcancer**
(*BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2* (trunkerande),
ATM, PTEN, MMR1, MMR2, MSH1, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
- Misstänkt ärftlig äggstockscancer**
(*BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D*)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP**
(*MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1*)
- Misstänkt kolonpolypos**
(*APC, SMAD4, PTEN, MMR1, MMR2, MSH1, MSH2, MSH6, EPCAM, SHK11, PTEN, POLE, POLD1*)
- Malignt melanom**
(*CDKN2A, CDK4, BAP1*)
- Anpassad analys (ange gener):**

Anamnes och status:

- ✓ Ovanligt cancersyndrom, >1% av CRC-familjer
- ✓ Förhöjd risk för CRC, adenom, endometriecancer och CNS-tumör

Cowdens syndrom - *PTEN*-hamartomsyndromet

- ✓ En sällsynt diagnos, prevalens 1/200 000
- ✓ kvinna med livmoderkroppscancer och bröstcancer eller sköldkörtel – cancer hos FGS eller AGS
- ✓ benigna men också maligna tumörer: mukokutana förändringar, kolonpolyper, makrocefali, funktionsvariation

Övriga gener - *RAD51C, RAD51D, BRIP1*

- ✓ Livstidsrisk: RAD51C 6%, RAD51D 14%, BRIP1 4-13%
- ✓ risken för ovarialcancer är liten innan >50 år
- ✓ ”individuell anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar”
- ✓ ”särskilt kvinnliga bärare som också har en nära släkting med äggstockscancer kan därför överväga profylaktisk SOEB från 50–55 års ålder, eller tidigare om ungt insjuknande finns i familjen”
- ✓ risken modifieras av andra lågpenetranta genetiska varianter ”SNP’s” dvs högre risk om kvinnliga släktingar också fått ovarialcancer

Diagnoser:

- Misstänkt ärftlig bröstcancer**
(*BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2* (trunkerande),
ATM, PTEN, NF1, NF2, APC)
- Misstänkt ärftlig äggstockscancer**
(*BRCA1, BRCA2, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, BRIP1, RAD51C, RAD51D*)
- Misstänkt Lynch syndrom / PPAP**
(*MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, POLE, POLD1*)
- Misstänkt kolonpolypos**
(*APC, SMAD4, PTEN, SHK11, PTEN, POLE, POLD1*)
- Malignt melanom**
(*CDKN2A, CDK4, BAP1*)
- Anpassad analys (ange gener):**

Anamnes och status:

Bubblare: *PALB2*

Finns med på bröstcancerpanelen (0.78%)

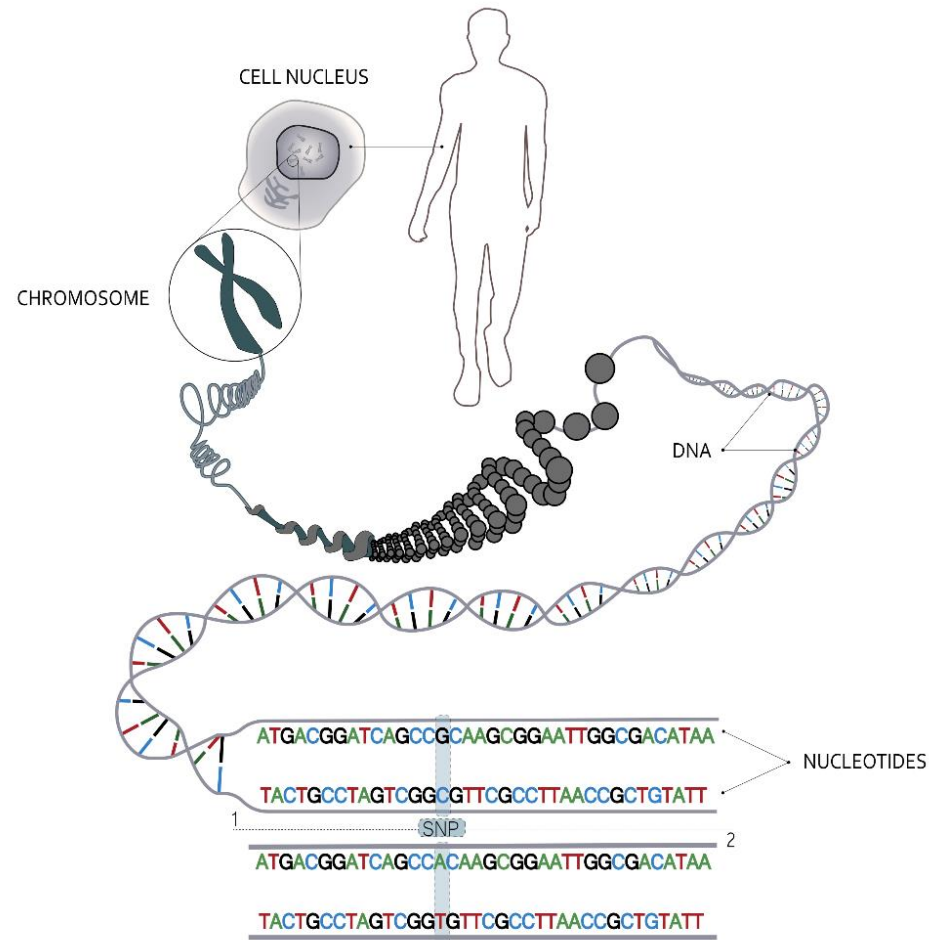
- ✓ Hos kvinnor med *PALB2* utan släkthistoria: kumulativa insjuknanderisken för bröstcancer vid 70 års ålder: 33 %
- ✓ Kvinnor med två FGS med bröstcancer: 58 %
- ✓ Hos kvinnor med *PALB2* utan släkthistoria: kumulativa insjuknanderisken för ovarialcancer vid 80 års ålder: 5% (95% CI: 2–10%) for a female with no family history of ovarian in first and second-degree relatives to 16% (95% CI: 8–28%)

Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
Marc Tischkowitz et al

Genomet

- ✓ 3 miljarder baspar
- ✓ 46 kromosomer
- ✓ 20 000 gener

Ca 8 000 kända sjukdomsgener –
en mutation tillräcklig för sjukdom

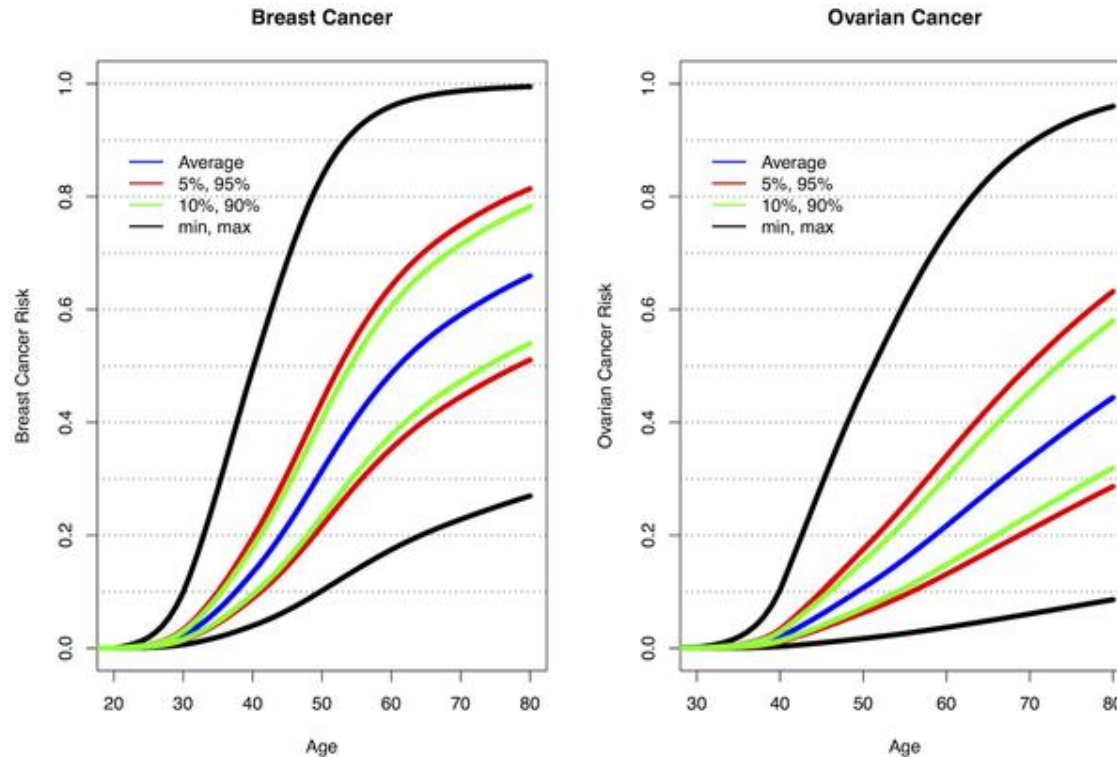


Tolkning av genetiska varianter

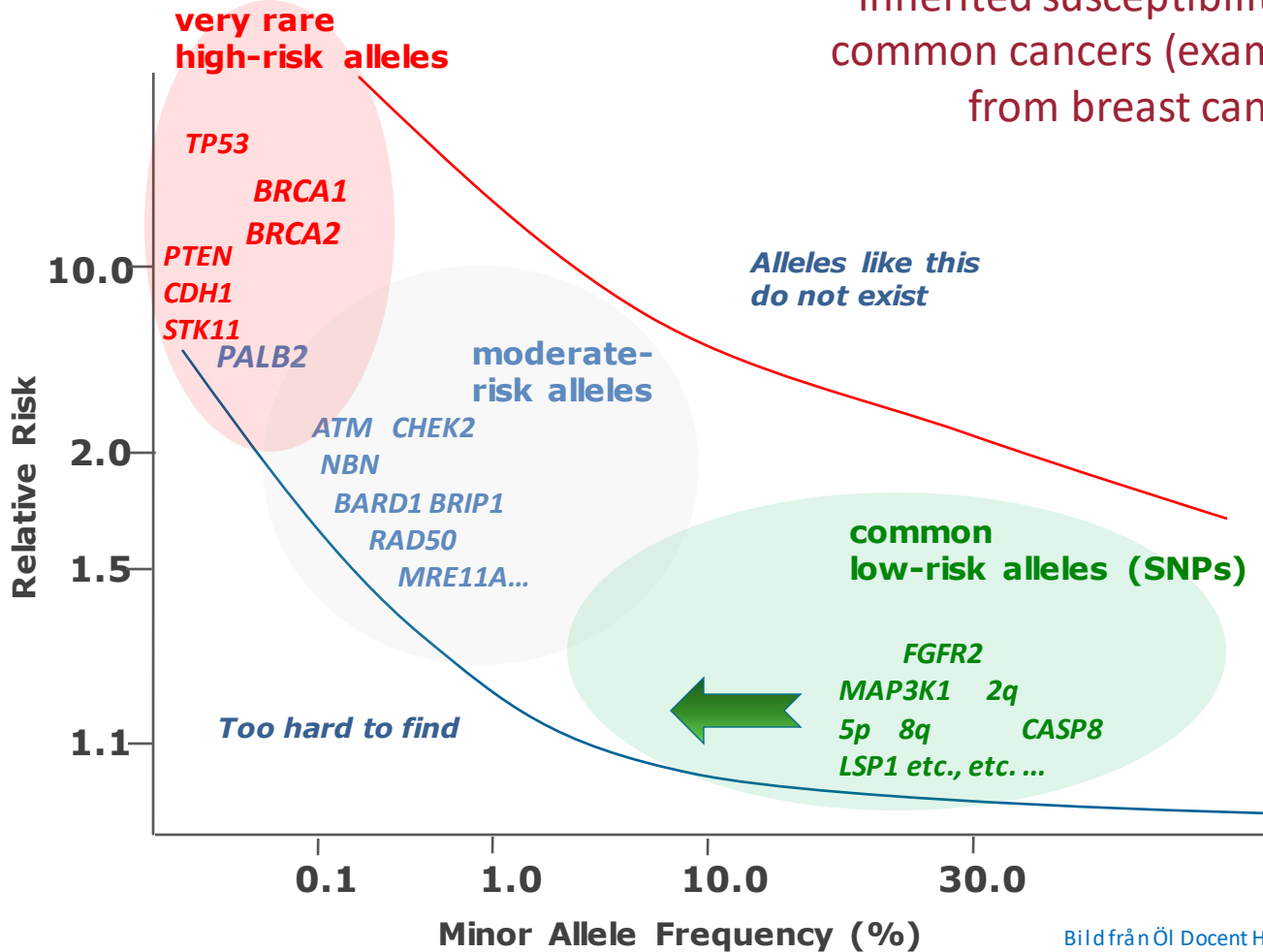
- ↑
- 5. Pathogenic**
- 4. Likely pathogenic**
3. Variant of Uncertain Significance (VUS)
- 2. Likely benign**
- ↓
- 1. Benign, normalvariation**

Genen stämmer med fenotypen	Deletär enligt <i>in silico</i> prediktion	Deletär enligt funktionella studier
Mycket ovanlig i den allmänna populationen	Bekräftad i vetenskapliga publikationer	Typ av mutation förenligt med diagnos
Rapporterad som patogen i databaser	Har hittats andra patienter hos oss	Segregerar med sjukdom i familjer

CIMBA: Breast and ovarian cancer absolute risks for *BRCA1* carriers by SNP profile



Inherited susceptibility to common cancers (example from breast cancer)

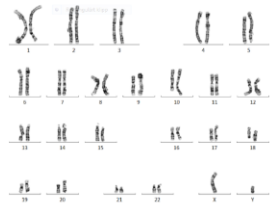


då

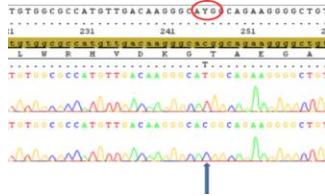
nu

sen

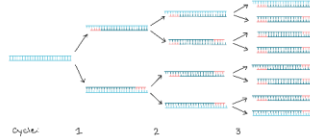
Kromosomanalys
ca 5-10 Mb upp till
hela kromosomer



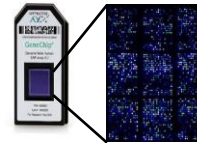
Sangersekvensering



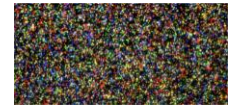
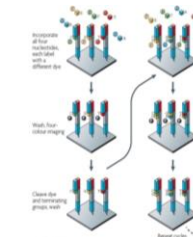
PCR – nya
tekniker möjliga



Gendos-array
ca 5-100 kb



Next
generation
sequencing



1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

1970-tal: Henry Lynch beskriver förekomst av familjär ärftlig cancer

1994: BRCA1 identifieras

1996: Ca.gen mottagning i Gbg startas

2000-tal: Fler gener, fler syndrom

2010-tal: Genpaneler

2020-tal: Genom-era? Alla testas? Riskprofiler?

