

BRCA mutationer og brystkræft

DBCGs Genetiske udvalg
Anne-Marie Gerdes (formand)

Kapitel 19: Opdateringer

- Henvisningskriterier
- Klinisk opfølgning i andre kapitler
- Webgenetik forbedrede data vedr. BRCA-analyser

At genetisk udredning og rådgivning tilbydes i familier hvori der forekommer mindst en af følgende:

- en kvinde med påvist cancer mammae før 40 års alderen
- en kvinde, som både har fået påvist cancer mammae og cancer ovarii
- en kvinde med cancer mammae før 60 års alderen hvor tumor er ER og HER2 negativ eller har "basal-like" genekspression
- en kvinde med bilateral cancer mammae
- en kvinde med cancer ovarii
- to 1°slægtninge med påvist cancer mammae før 50 års alderen og/eller cancer ovarii.
- tre 1°slægtninge med påvist cancer mammae.
- en mand med påvist cancer mammae
- familier hvor der er påvist en mutation, der giver øget risiko for udvikling af cancer mammae og/eller cancer ovarii.

At genetisk risikovurdering resulterer i klassifikation af familier i følgende kategorier:

- **Mutationspositive (HBOC, + mutation)**
- **Høj risiko for cancer mammae og cancer ovarii (HBOC, - mutation)**
- **Høj risiko for cancer mammae (HBC, høj risiko)**
- Ved følgende cancersyndromer ses betydeligt øget risiko for cancer mammae:
Cowden syndrom, Li-Fraumeni syndrom, Peutz-Jeghers syndrom, Hereditær Diffus Gastric Cancer
- **Moderat risiko for cancer mammae (FBC, moderat risiko)**

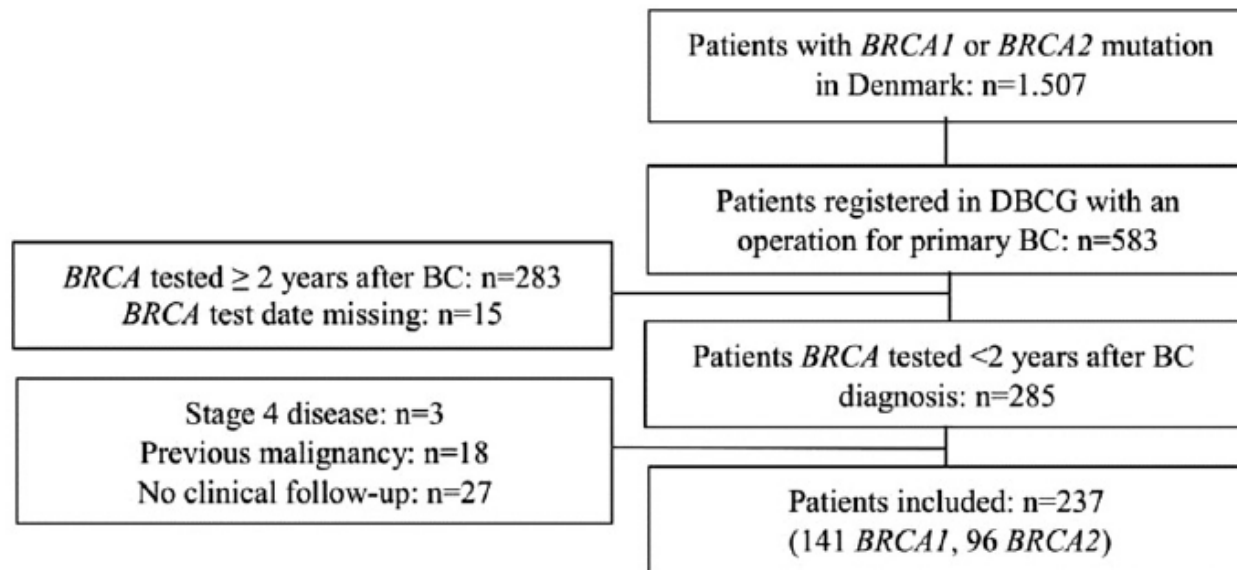
Kapitel 19

Under udarbejdelse

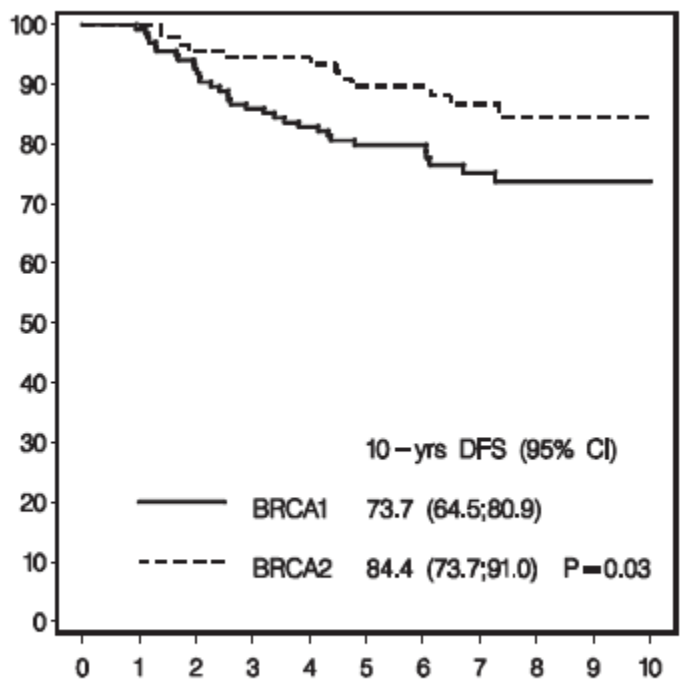
- Risikovurdering: eksempler
 - 2 nære slægtninge med ovariecancer
 - HBOC uden mutation:
 - Høj risiko BC?
 - OC risiko og kontrol?
- Genpaneler: national konsensus om indhold

Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG

I. M. H. Soenderstrup, A. V. Laenkholt, M. B. Jensen, J. O. Eriksen, A. M. Gerdes, T. V. O. Hansen, T. A. Kruse, M. J. Larsen, I. S. Pedersen, M. Rossing, M. Thomassen & B. Ejlersen

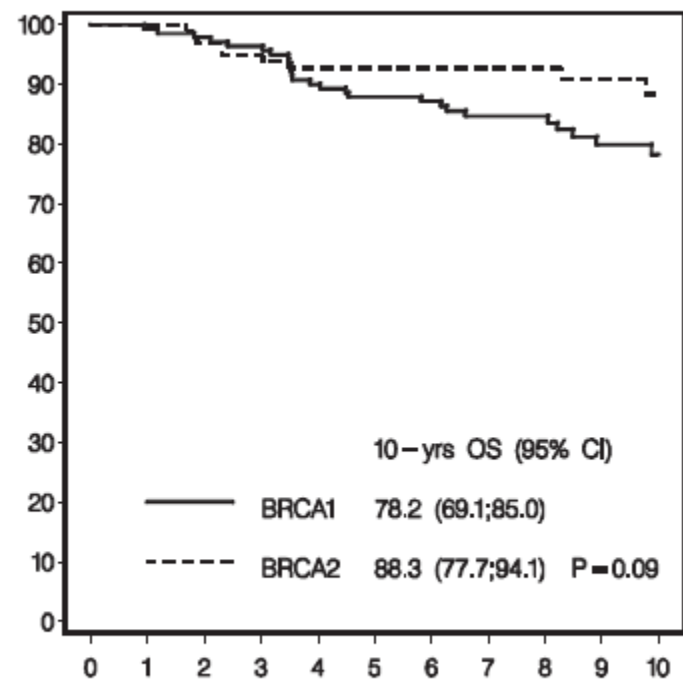


(a) Disease-Free Survival (%)



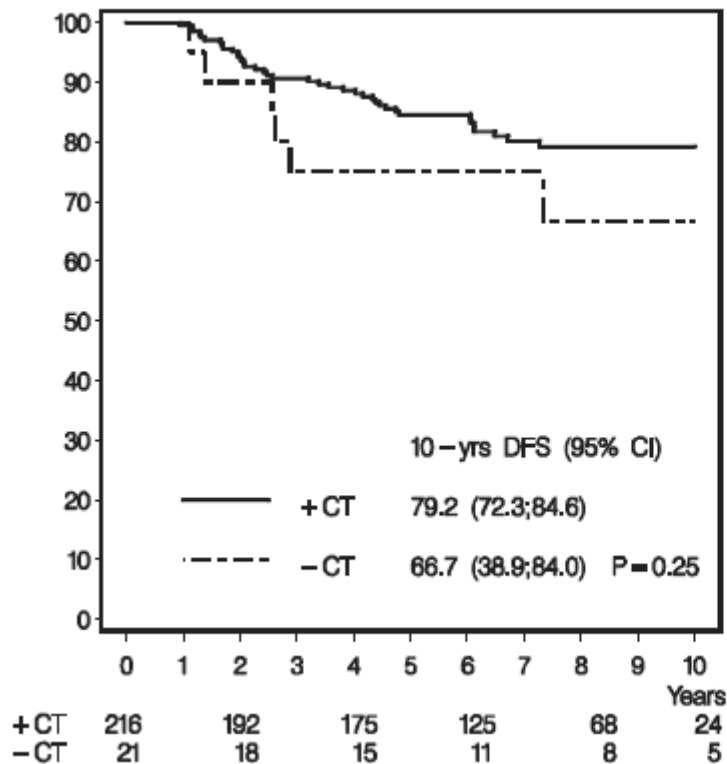
BRCA1	141	125	109	74	41	14
BRCA2	96	85	81	62	35	15

(b) Overall Survival (%)

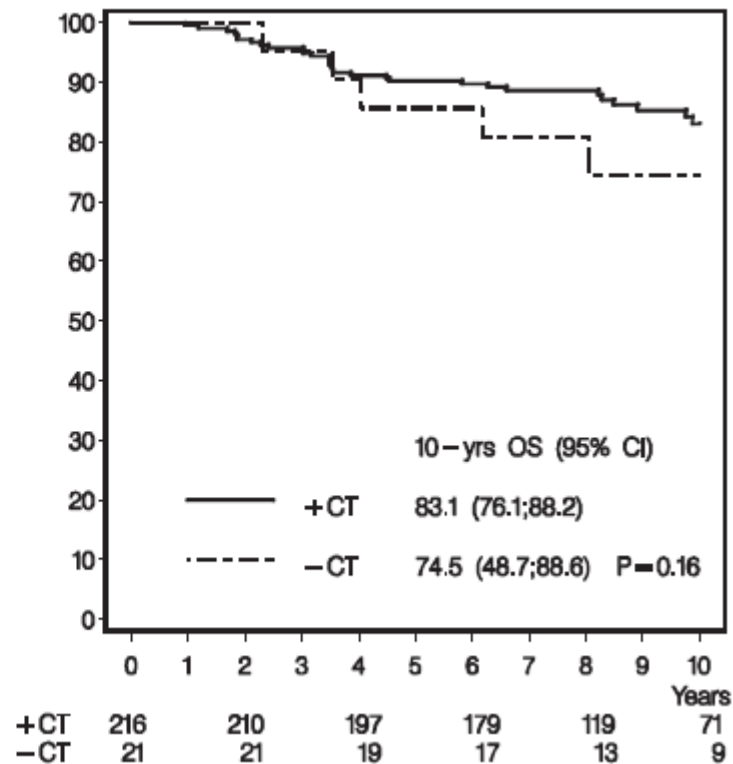


BRCA1	141	138	127	113	76	47
BRCA2	96	93	89	83	56	33

(c) Disease-Free Survival (%)



(d) Overall Survival (%)



Cancer udover BC	BRCA1 (141)	BRCA2 (96)
Ovarie	2	0
Lunge	0	1
GI	2	1
Melanom	2	0
Ukendt type	1	0
I alt	7	2

Konklusioner

- BRCA1-bærere kortere DFS sm. BRCA2-bærere
- Risikoreducerende kontralateral mastektomi >50% reduktion i risiko for død
NB. Opererede ptt. er yngre
- Risikoreducerende BSO forbedrede ikke overlevelse
- Kemoterapi resulterede ikke i dårligere overlevelse
- Prospektiv opgørelse med central review af ER og HER2 status
- Ingen opl. om stamtræ eller mutation (lokalisering og type)

A Danish national effort of BRCA1/2 variant classification

Inge Søkilde Pedersen, Ane Y. Schmidt, Birgitte Bertelsen, Anja Ernst, Christian Liebst Toft Andersen, Torben Kruse, Maria Rossing & Mads Thomassen

Table 1. Proportion of variant classes.

Variant classification	ClinVar (ENIGMA)		DBKG	
	Number	Percentage	Number	Percentage
C1-benign	164	17%	167	18%
C2-likely benign	61	6.5%	211	22%
C3-uncertain significance	–	–	268	28%
C4-likely pathogenic	–	–	17	1.8%
C5-likely pathogenic	199	21%	282	30%
Not Classified by ENIGMA by 29 June 2017.	521	55%	–	–

Eksempler på reklassifikation:


- BRCA1: c.594-2A>C

Først tolket som patogen pga. exon 10 skipping

Senere vist, at når varianten optræder i cis med c.641A>G produceres 20-30% in-frame naturligt forekommende isoform $\lambda_{9,10}$ som har tumor suppressiv funktion

- BRCA1: c.5094+3A>G

Classification of the spliceogenic *BRCA1* c.4096+3A>G variant as likely benign based on cosegregation data and identification of a healthy homozygous carrier

Anna Byrjalsen¹ , Ane Y. Steffensen², Thomas v. O. Hansen², Karin Wadt¹ & Anne-Marie Gerdes¹

Nye initiativer:

BRCA1/2-screening tilbydes i dag til alle patienter med ovariecancer.

Skal BRCA1/2-screening tilbydes til alle – eller udvalgte grupper af – patienter med brystkræft?

Undergruppe i DBCGs Genetiske udvalg:

Annabeth Høgh Petersen, KGA Vejle

Anne-Bine Skytte, KGA Aarhus

Anne-Vibeke Lænkholm, Patologi Slagelse

Bent Ejlersen, Onkologi RH

Charlotte Lautrup, KGA Aalborg

Helle Hvid, Kirurgi Aalborg

Ilse Vejborg, Radiologi RH

Inge Søkilde Pedersen, AfMD Aalborg

Karin Wadt, KGA RH

Liselotte Christensen, MOMA Aarhus

Lone Sunde, KGA Aarhus

Lotte Krogh, KGA OUH

Mads Thomassen, KGA OUH

Maria Rossing, Genomisk Medicin RH

Susanne Boonen, KGA Roskilde

Thomas Dyrsø Jensen, KGA Vejle

Anne-Marie Gerdes, KGA RH

Professor Nazneen Rahman
Head of Division of Genetics and Epidemiology
Institute of Cancer Research
UK



An EU Charter for BRCA Testing in Cancer Patients

European Peer to Peer Roundtable
12th October, Barcelona

MCGplus BRCA testing criteria

Simple cancer-based + family history criteria with 10% mutation detection rate

1. Ovarian cancer
2. Breast cancer ≤ 45 years
3. Bilateral breast cancer, both ≤ 60 years
4. Triple-negative breast cancer
5. Male breast cancer
6. Breast cancer + parent, child or sibling with any of the above criteria

Using MCGplus criteria ~125,000 breast/ovarian cancer patients eligible for BRCA testing/year across 10 key European countries

MCGplus BRCA criteria

1. Ovarian cancer
2. Breast cancer, ≤ 45 years
3. Bilateral breast cancer, both ≤ 60 years
4. Triple-negative breast cancer
5. Male breast cancer
6. Breast cancer + parent, child or sibling with any of the above criteria

Country	# BRCA tests /year
Germany	29,234
UK	26,575
Italy	21,868
France	19,952
Spain	11,179
Netherlands	5,402
Belgium	4,096
Sweden	2,746
Denmark	2,190
Norway	1,327

