

Claudia Lundgren, Onkologkliniken Uppsala

2022-05-24

Stefanos Tsiaprazis, Klinisk Genetik

2023-02-23

Information om genetisk panelanalys för misstänkt ärftlig bröstcancer

För den praktiska handläggningen var god se hemsida för RCC Mellansverige webbplats (länk nedan). Där finns PM för handläggning, patientinformation, remissmall samt standardsvar vid negativ analys.

För specifik information om de ingående generna i panelen hänvisas till det nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10 ("Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för bröst- och äggstockscancer").

[Ärftlig bröstcancer - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/Arftlig-brustcancer-RCC-Kunskapsbanken)

Syfte med analysen:

Görs i behandlingsstyrande syfte. Föreligger medfödd sjukdomsassocierad förändring i någon av de generna som testas har det eller kan det ha betydelse för patientens aktuella bröstcancerbehandling alternativt för kontrollprogram efter avslutad behandling.

Vilka gener analyseras? *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*

Sammanfattande information om de gener som ingår i panelen:

Allmän information: De gener som analyseras bildar protein, som medverkar i reparation och kontroll av kroppens arvs massa. För varje gen finns två kopior, den ena är ärvd från mamma och den andra från pappa. Föreligger det en patogen variant (mutation) i någon av generna så finns det en genkopia med förändring och en genkopia utan förändring. Den kopian som har den sjukdomsassocierade förändringen kan inte bilda ett fungerande protein. Detta innebär en ökad risk för personen som är bärare av genförändringen att insjukna i viss cancersjukdom. Vilken cancersjukdom som personen har en ökad risk att insjukna i beror på vilken gen det gäller och om man är man eller kvinna. För kvinnor är den icke ärftliga livstidsrisken för bröstcancer drygt 11–12 % och den icke ärftliga livstidsrisken för äggstockscancer 1–2%. För män är den icke ärftliga livstidsrisken för prostatacancer ca 11-12%.

Kunskapen om våra gener är under ständig utveckling. De gener som ingår i panelanalysen är de gener som vi i dagsläget vet är förknippade med en starkt förhöjd livstidsrisk att insjukna i bröstcancer vid en medfödd mutation (*BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11* och *TP53*), samt gener som vid mutation är associerade med en måttligt förhöjd livstidsrisk att insjukna i bröstcancer (*ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C* och *RAD51D*).

Om en mutation påvisas, är den oftast nedärvd via någon förälder och om så är fallet så kan detta ha betydelse för den släktgrenens individer. Likaså har vart och ett av barnen till en person med mutation en 50 % sannolikhet vardera att ärva mutationen.

En fördjupad informationen till patienten och vilken betydelse detta kan ha för släktingar ges av personal på den onkogenetiska mottagningen, Klinisk genetik i Uppsala. För detta ändamål behövs en remiss skickas till mottagningen på Klinisk genetik i Uppsala.

Kort sammanfattning av de gener som ingår i bröstcancerpanelen:

BRCA1

Patogena varianter i denna gen ger en starkt förhöjd risk för kvinnor att insjukna i bröstcancer, den ger också en ökad risk för cancer i äggstockar och äggledare. Livstidsrisken för bröstcancer är 50-80% och för cancer i äggstockar/äggledare 30-60%. Män som är bärare av mutation har inte någon tydligt ökad risk för cancersjukdom.

BRCA2

Patogena varianter i denna gen ger en starkt förhöjd risk för kvinnor att insjukna i bröstcancer, den ger också en ökad risk för cancer i äggstockar och äggledare. Livstidsrisken för bröstcancer är 50-80% och för cancer i äggstockar/äggledare 10-25%. Män som är bärare av mutation har en livstidsrisk att insjukna i prostatacancer på 20-35%.

PALB2

Patogena varianter i denna gen ger en måttligt till starkt ökad risk för kvinnor att insjukna i bröstcancer. Livstidsrisken är 45-65% för bröstcancer och en något ökad risk för äggstockscancer (5% livstidsrisk, men risken kan vara högre vid samtidig familjehistoria för äggstockscancer).

TP53

Patogena varianter i denna gen är sällsynta men ger för kvinnor en mycket starkt förhöjd livstidsrisk att insjukna i bröstcancer. Förändringar i denna gen kan också vara kopplade till ökad risk för annan cancersjukdom både hos vuxna och hos barn. Förändringar i denna gen uppstår relativt ofta som *de novo*, vilket innebär att det kan saknas en släkthistoria för cancersjukdom.

CDH1

Patogena varianter i denna gen ger för kvinnor en relativt starkt förhöjd risk (39-52%) att insjukna i den så kallad lobulär bröstcancer. Samtidigt är mutationer i CDH1 även förknippade med en ökad risk (33-70%) för diffus ventrikelcancer hos både män och kvinnor.

PTEN

Patogena varianter i *PTEN* har kopplats till *PTEN* hamartoma tumor syndrome (PHTS) som bland annat innefattar Cowdens syndrom. I dessa familjer ses utöver en starkt förhöjd livstidsrisk (40-70%) för bröstcancer en tydligt ökad risk för sköldkörtelcancer och endometrie cancer, och en mer måttligt ökad risk för koloncancer. Patogena varianter i denna gen är sällsynta och ofta uppstår som *de novo*.

STK11

Patogena varianter i *STK11* kan medföra Peutz-Jeghers syndrom, där diagnosen ofta ställs utifrån symtomgivande typiska hamartomatösa intestinala polyper (så kallade Peutz-Jeghers-polyper) i kombination med mukokutan pigmentering. Det föreligger en ökad risk för i första hand bröstcancer (32-54%) men även kolorektal-, ventrikel-, pankreas- och (icke epitelial) ovarialcancer samt benigna könssträngstumörer (SCTAT) för kvinnor och Sertolicells-tumörer för män. I övrigt är mutationer i denna gen ovanliga.

ATM, BARD1 och CHEK2

Patogena varianter i någon av dessa gener ger en måttligt förhöjd risk för bröstcancer med en livstidsrisk på 20-40%, där den högre risken är förknippad med en familjehistoria för bröstcancer. Utifrån dagens kunskapsläge föreligger inte någon tydligt ökad risk för annan cancersjukdom.

RAD51C och RAD51D

Patogena varianter i någon av dessa gener ger liksom för *ATM*, *BARD1* och *CHEK2* en måttligt förhöjd risk för bröstcancer med en livstidsrisk på 20-40%, där den högre risken är förknippad med en familjehistoria för bröstcancer. Dessutom har kvinnliga bärare av en patogen variant i *RAD51C* eller *RAD51D* en måttligt förhöjd livstidsrisk för äggstockscancer (10-15%, men risken kan vara högre vid samtidig familjehistoria för äggstockscancer).