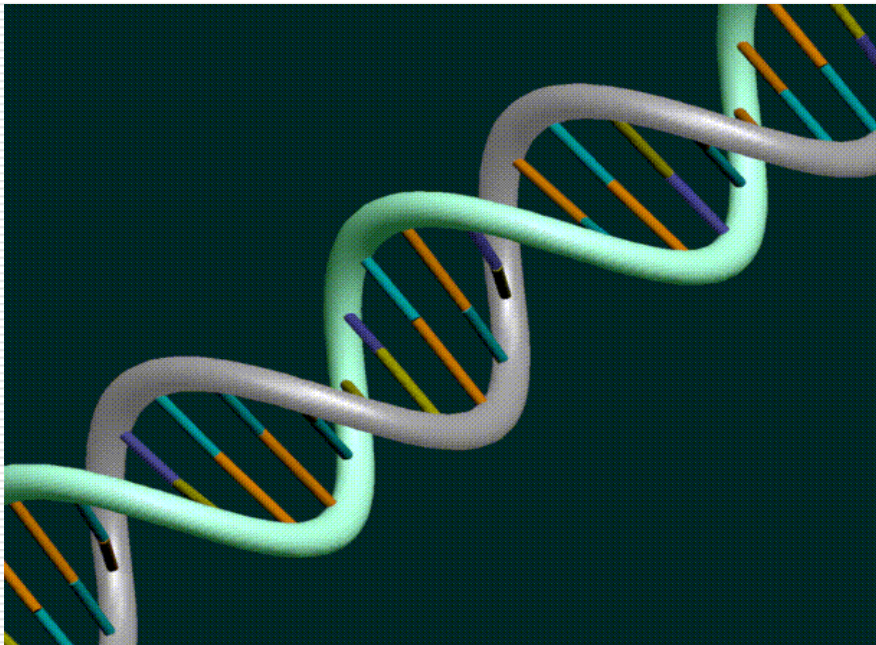


Arvelig brystkræft

hvilke gener kender vi – og hvad er den kliniske betydning



Anne-Marie Gerdes
DBCG's Genetiske udvalg

Arvelig mammacancer

Tidlig debut

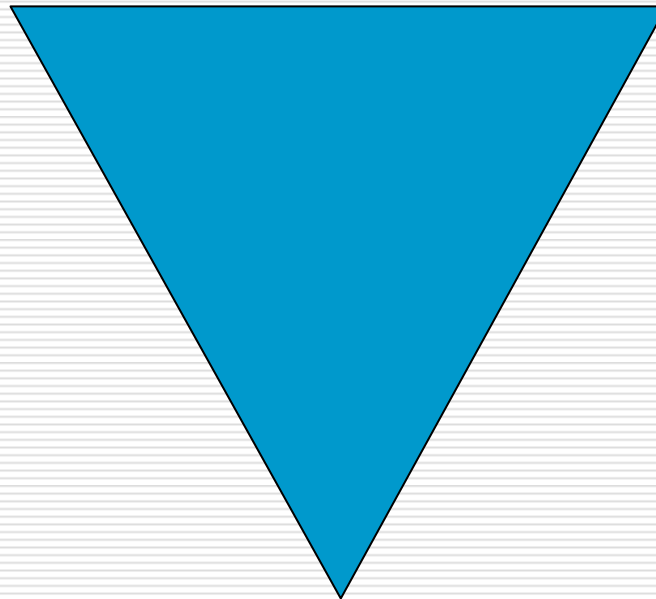
Flere afficerede familiemedlemmer

Bilateral mammacancer

Cancer i flere organer især ovariecancer

**Genetisk udredning
og rådgivning**

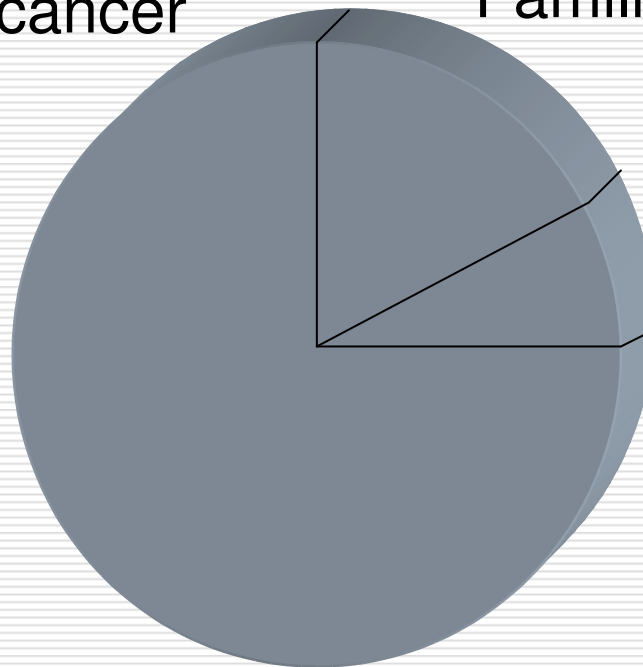
Genetisk testning



Kliniske kontroller
profylaktisk operation

Fordeling af mammacancer

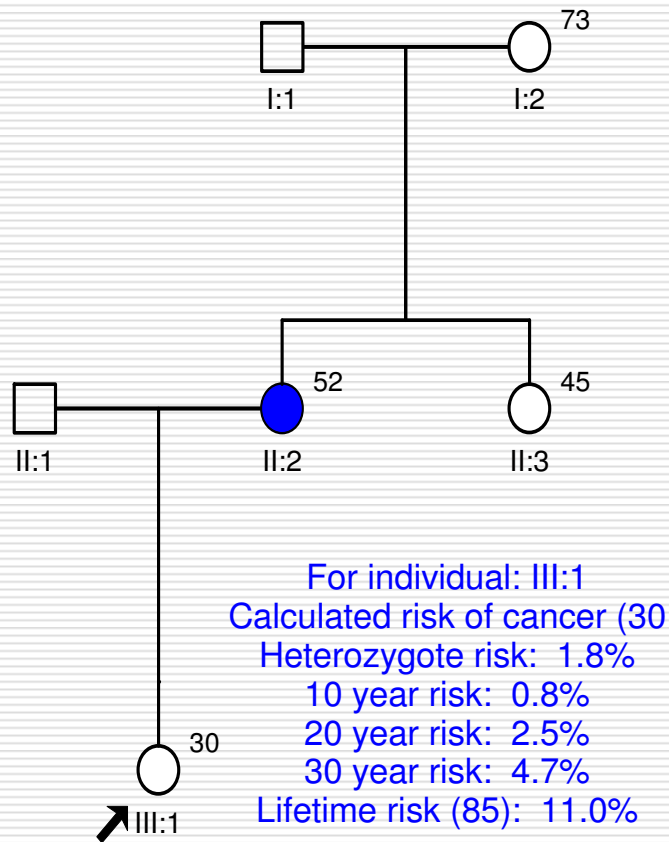
Sporadisk mammacancer
70-80%



Familiær mammacancer
15-20%

Arvelig mammacancer
5-10%

Ex. sporadisk mammacancer livstidsrisiko <20%



Familiær mammacancer (moderatrisko)

15-20% af mammacancer patienter

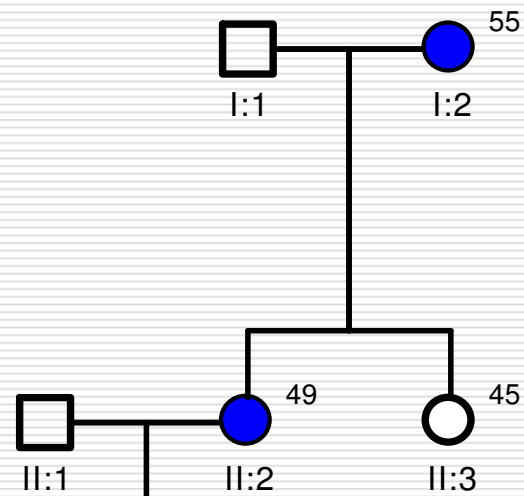
2 eller flere tilfælde af mammacancer i familien

Ofte sen debut (>50 år)

Ikke ovariecancer i familien

Raske overspringende generationer

Ex. familiær mammacancer livstidsrisiko 20-29%



For individual: III:1
Calculated risk of cancer (20
Heterozygote risk: 19.0%
10 year risk: 0.9%
20 year risk: 4.4%
30 year risk: 9.7%
Lifetime risk (85): 24.3%

Arvelig mammacancer (højrisiko)

~5% af mammacancer patienter

Monogen dominant arvegang

Kønsuafhængig arvegang

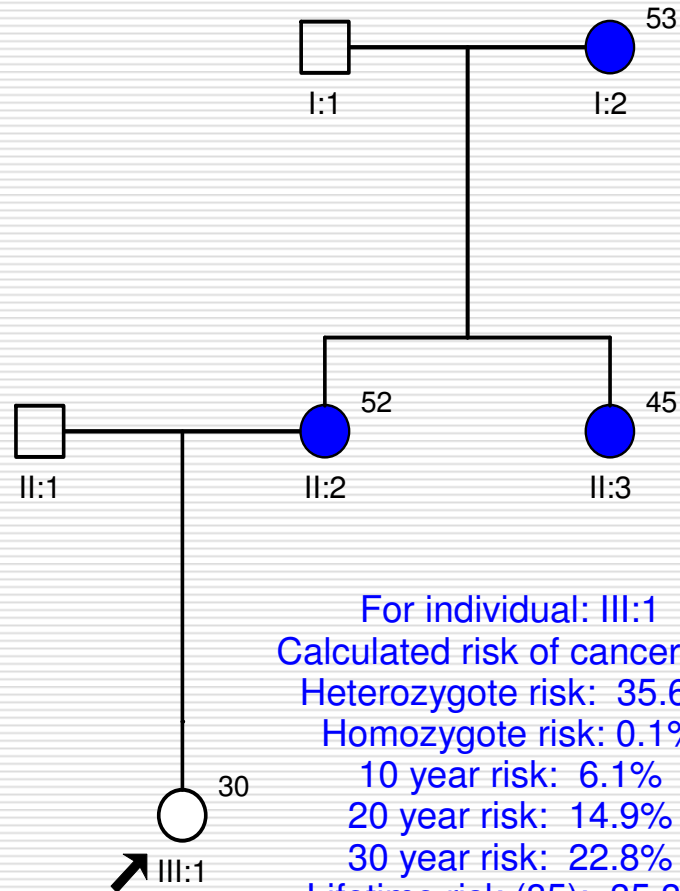
Kønsafhængig penetrans

Tidlig debut

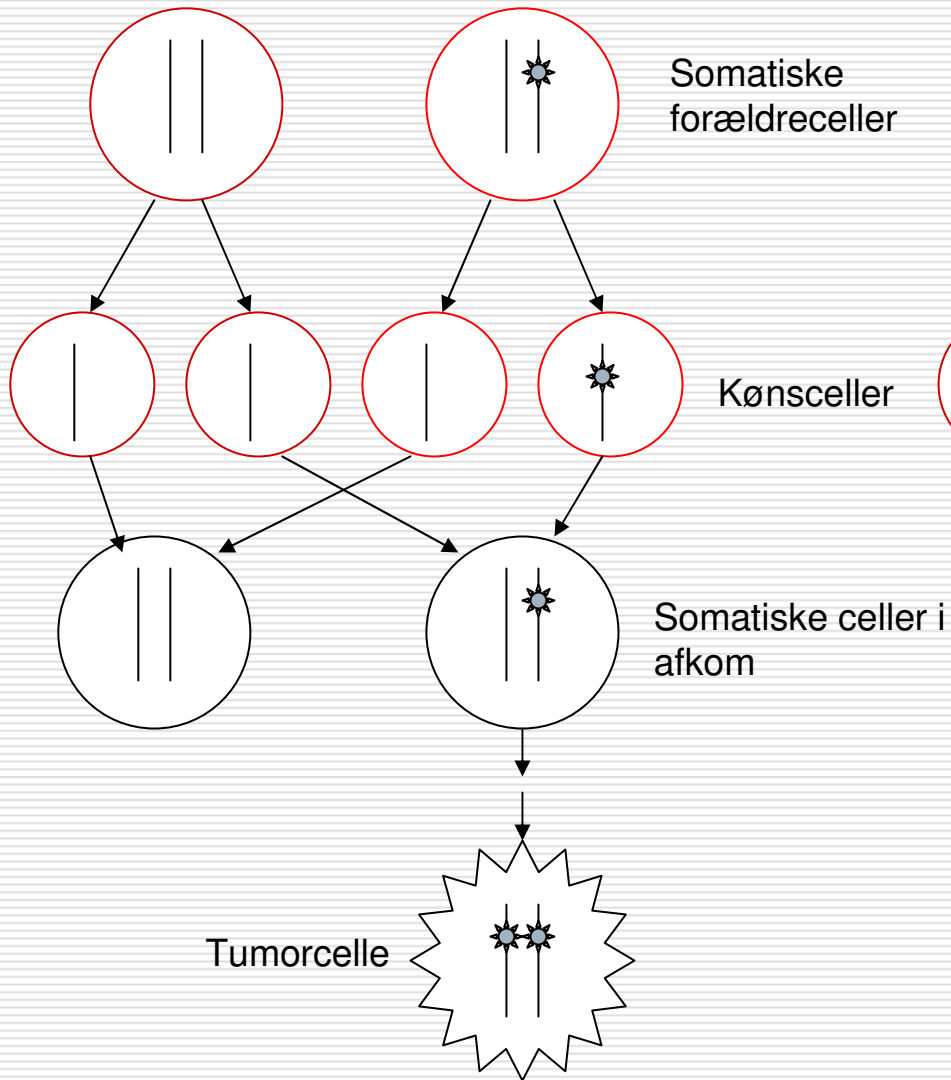
Forekomst af ovariecancer

BRC1,2-generne

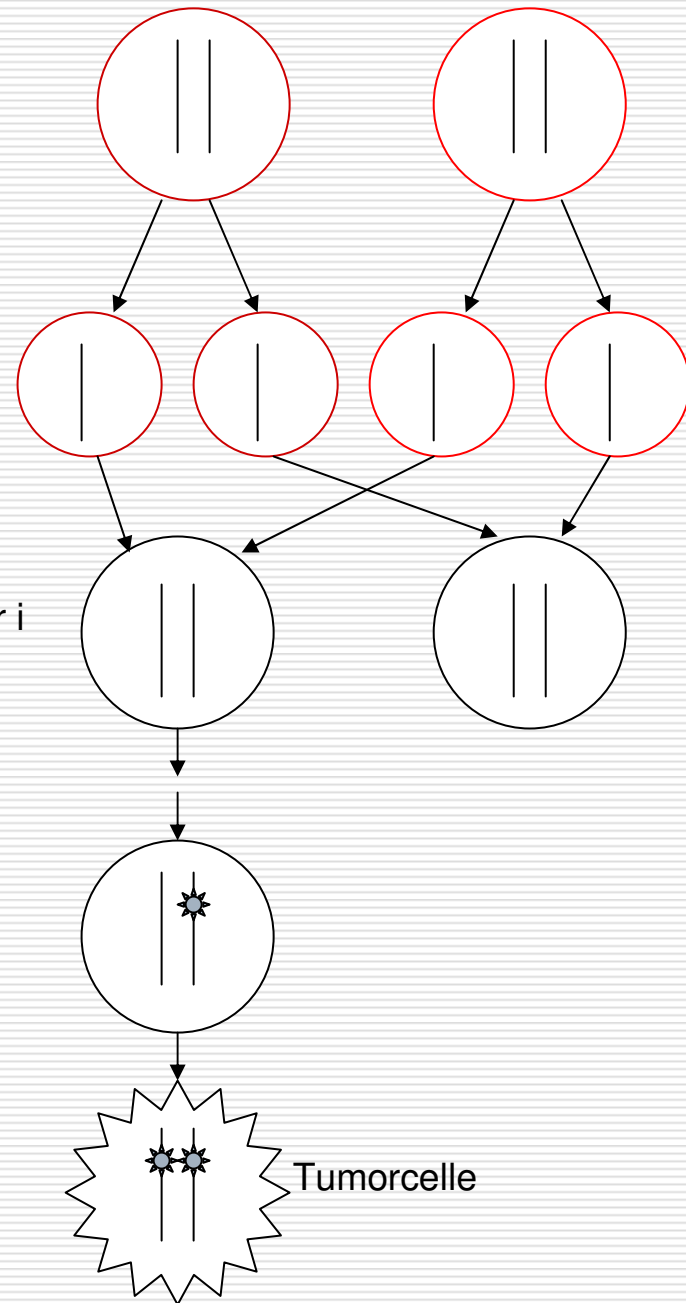
Ex. arvelig mammacancer livstidsrisiko >30%



Arvelig cancer - germline mutation



Sporadisk cancer - somatisk mutation



Syndromer med øget risiko for mammacancer

Mamma-ovariecancer syndrom

Cowden's syndrom

Li-Fraumeni's syndrom

Heterozygoti for ataxia telangiectasi

Arveligt malignt melanom (dysplastisk nævus syndrom)

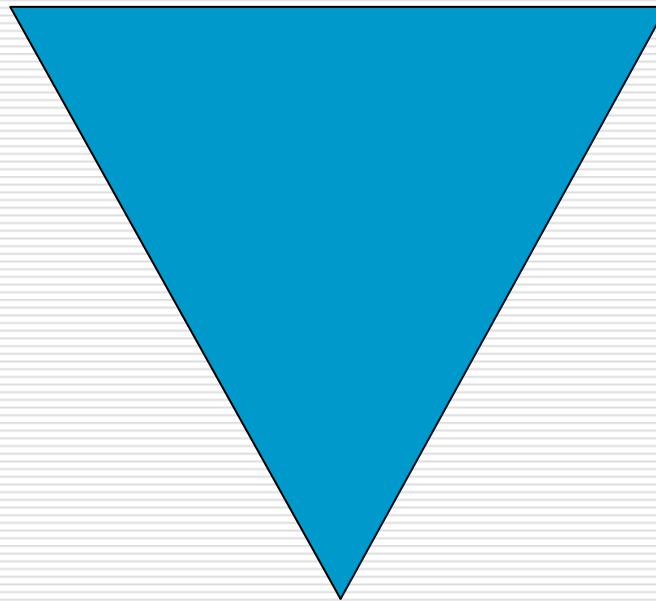
Peutz-Jaegher's syndrom

Klinefelter's syndrom

Lobulær mammacancer og linitis plastica

Genetisk udredning
og rådgivning

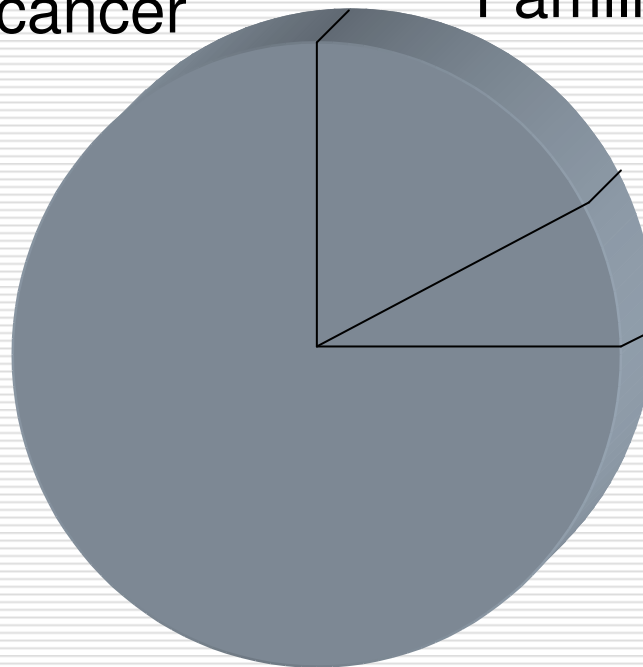
Genetisk testning



Kliniske kontroller
profylaktisk operation

Fordeling af mammacancer

Sporadisk mammacancer
70-80%



Familiær mammacancer
15-20%

Arvelig mammacancer
5-10%

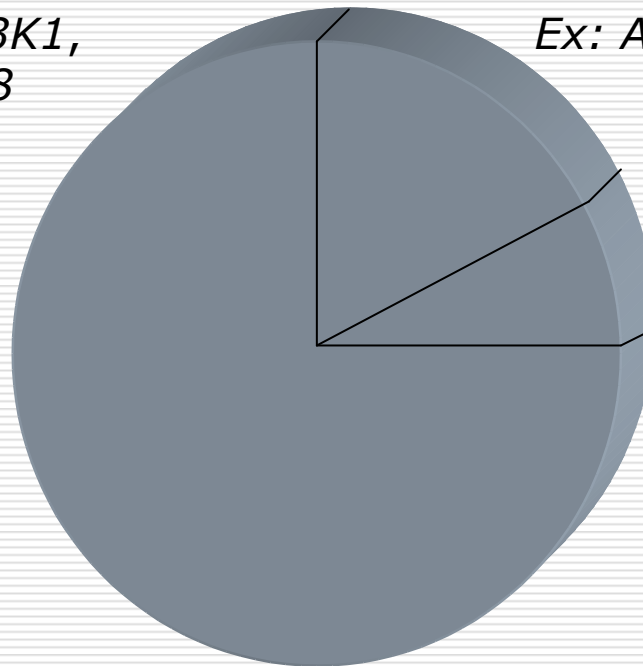
Mammacancer susceptibility gener*

Lav-penetrans alleler

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

Moderat-penetrans gener

Ex: ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2

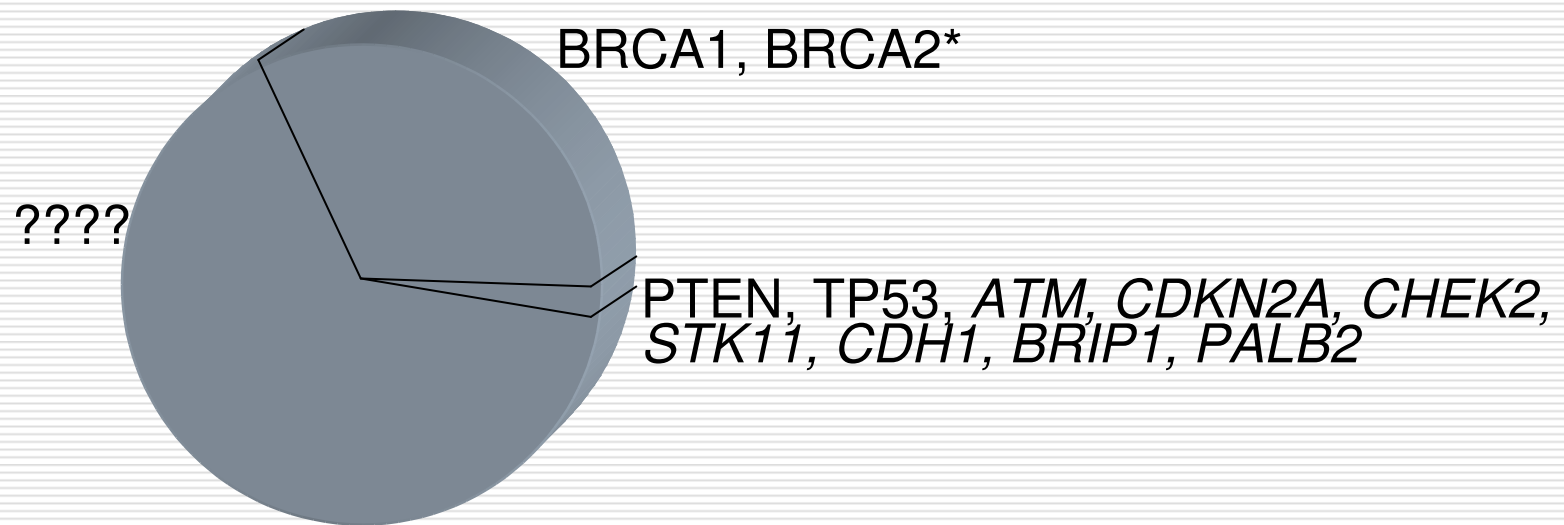


Høj-penetrans gener

Ex: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN

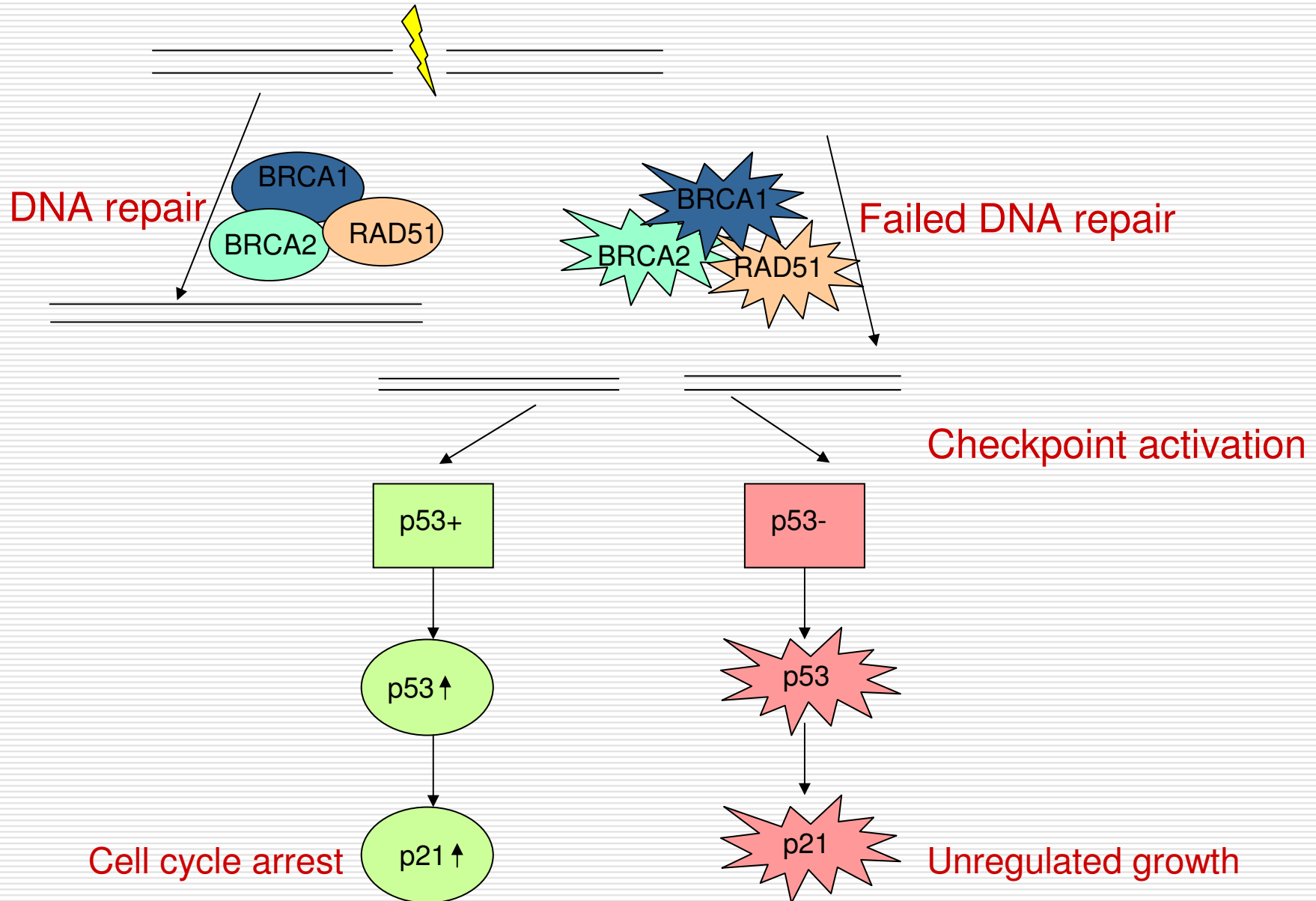
*Stratton MR et al. Nat Genet 2008

Mammacancer susceptibility gener



* Gerdes AM et al. Clin Genet 2006

DNA BRCA pathway repair



Livstidsrisici for cancer for BRCA1,2-mutationsbærere

BRCA1:

Mammacancer: 80%

Ovariecancer: 50%

Salpinxcancer

Bilateral mammacancer

BRCA2:

Mammacancer: 80%

Ovariecancer: 25%

Bilateral mammacancer

Mandlig mammacancer

Prostata, pancreas,
thyreoidea, larynx,
gastrointestinal cancer

Genetisk testing

Identifikation af familiens mutation

Hvis mutationen identificeres:

- prædiktiv genetisk testing af raske slægtninge:
- -mutation: cancerrisiko som befolkningen
- +mutation: høj cancerrisiko - follow up

Hvis mutationen ikke identificeres:

- stamtavlen basis for risikovurdering
 - follow up af alle nære slægtninge
-

Gentest for mammacancer susceptibility gener i klinikken

Forudsætninger

Kendskab til cancerrisiko hos anlægsbærere

Sikkerhed for at cancerrisiko ikke er forhøjet
hos ikke-anlægsbærere

Tilbud om evidensbaseret klinisk follow up

318 BRCA1/2 familier i DK (April 2006)*

203 BRCA1 (63.8%)

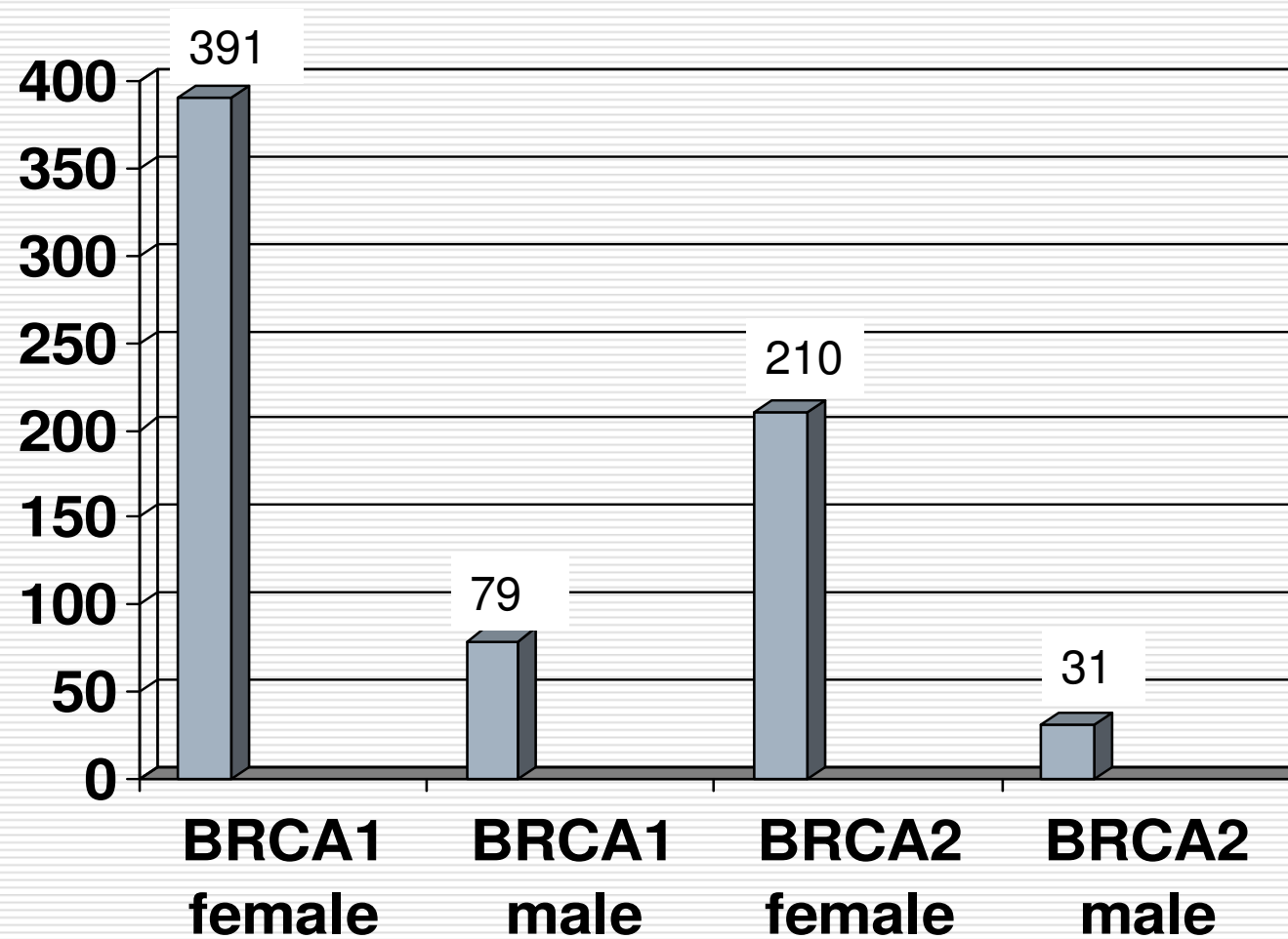
115 BRCA2 (36.2%)

Analyse for kendt mutation (395):

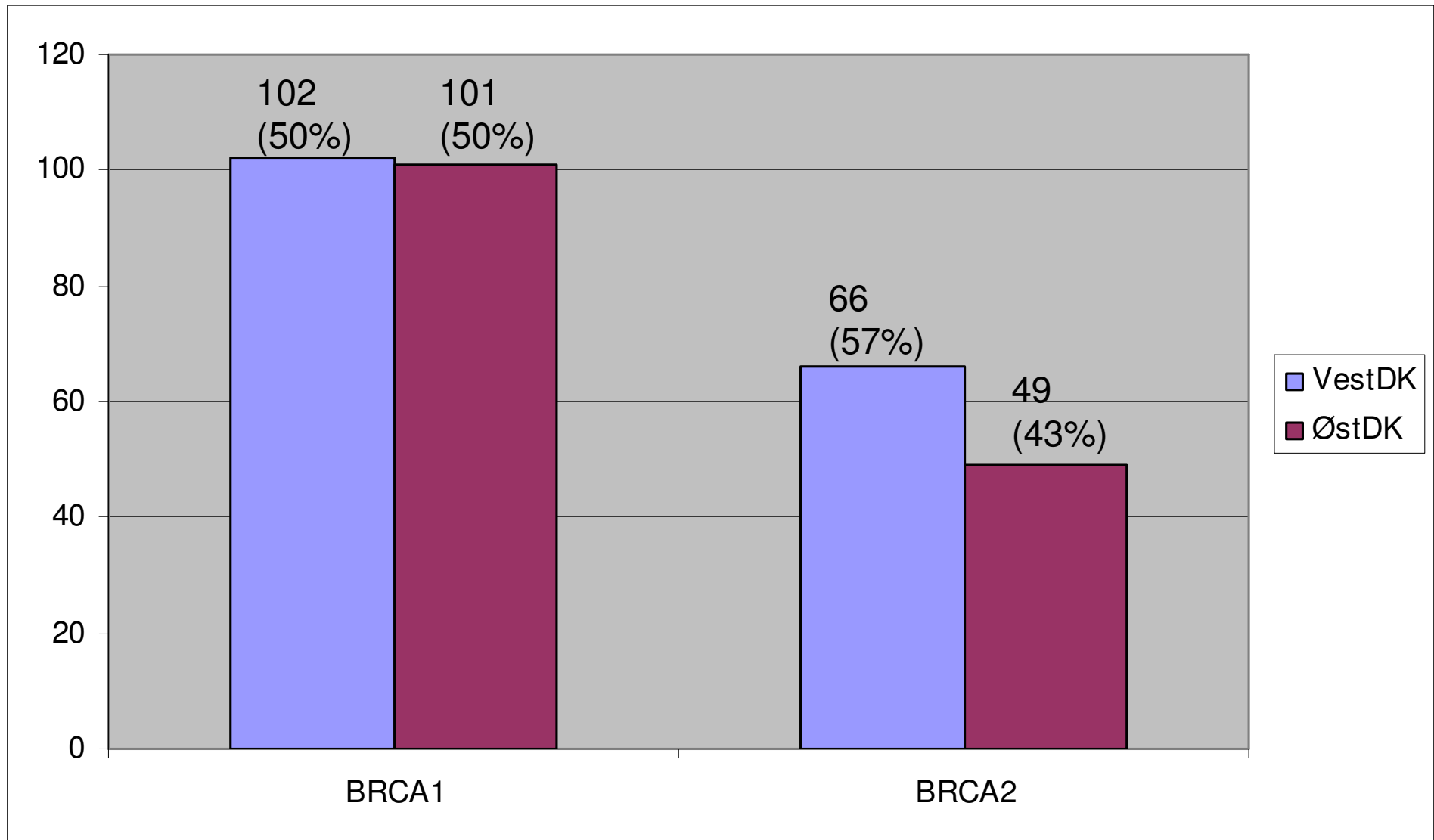
269 BRCA1: 199 ♀ 68 ♂

126 BRCA2: 103 ♀ 23 ♂

713 BRCA anlægsbærere



BRCA1/2 familier påvist i Vest-DK vs. Øst-DK



Founder BRCA1/2 mutationer i DK?

BRCA1

185delAG (3%)
234T>G (2%)
249T>A (2%)
300T>G/C>T (4%)
1806C>T (3%)
2594delC (16%)
2595delA (2%)
3172ins5 (3%)
3438G>T (9%)
3726C>T (3%)
3829delT (5%)
5332G>A (3%)
5382insC (8%)
del exon 3-16 (3%)

BRCA2

373G>T (3%)
1538del4 (10%)
3036del4 (3%)
3058A>T (3%)
4075delGT (5%)
5982delTA (3%)
6601delA (11%)
6714del4 (9%)
7297delCT (3%)
8702delC (3%)
9243delAT (3%)
IVS13-1G>A (3%)

BRCA1/2 mutationer i DK

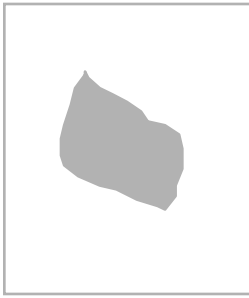
Ligheder:

Sverige (Sydlige)
Norge
Polen
Baltiske lande
Rusland
Vest Europa
Australien

Forskelle:

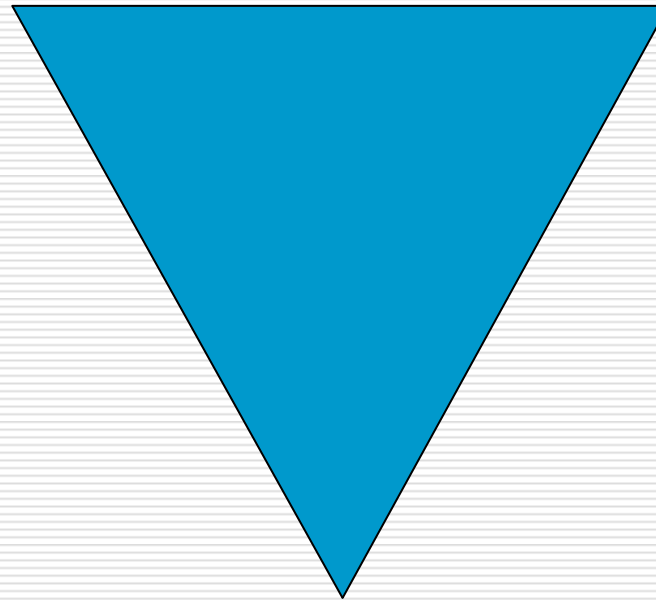
Norge
Finland
Island
Frankrig
Spanien
Holland
Asien

Danske BRCA mutationer origin



Genetisk udredning
og rådgivning

Genetisk testning



**Kliniske kontroller
forebyggende operation**

Klinisk undersøgelsesprogram

Behandling af syge familiemedlemmer

Regelmæssige kontroller af raske familiemedlemmer

(Prænatal diagnostik)

Klinisk follow up

Mammae

BRCA1/2 positive:

- årlig mammografi 30-70 år
- screeningsmammografi 70+ år
- MR scan 25-70 år
- evt. profylaktisk mastektomi

Højrisiko:

- årlig mammografi 30-50 år
- screeningsmammografi 50-70 år

Moderatrisiko:

- årlig mammografi 40-50 år
- screeningsmammografi 50-70 år

Ovarier

Højrisiko:

Årligt fra 30 år:

- vaginal UL
- CA125

Efter endt reproduktion:

- profylaktisk BSO

(bilateral salpingooforektomi)

Profylaktisk BSO ved BRCA-positive

- Restrisiko for peritoneal carcinomatose <5%
 - Reduceret risiko for brystkræft med ca. 50%
 - Hormontilskud indtil ca. 50 år
 - Alder?
-

Tak til alle samarbejdspartnere patienterne og deres familier

