

Kund

Lina Persson
 Kvinna
 YYMMDD-XXXX
 Mail: förnamn.efternamn@mail.com

Kontakt iCellate

iCellate Medical AB
 Industrivägen 1
 171 48 Solna
 Mail: support@icellate.se

Prov

Typ: Saliv
 Streckkod: xxxxxxxxxx
 iCellates ref.nr: ICEL000XX

En sjukdomsorsakande variant hittades i din *BRCA1*-gen

Enligt de uppgifter du har lämnat har du följande cancerhistoria i familjen:

- Mamma som fick bröstcancer när hon var 51 år gammal
- Mormor som fick äggstockscancer när hon var 42 år gammal

Gen	Variant (mutation)	Klassificering
<i>BRCA1</i>	c.5266dupC (p.Gln1756Profs) Alternativt namn: g.41209082dupG, BIC: 5382insC, 5385insC Zygositet: Heterozygot HGVS: NM_007294.3(BRCA1):c.5266dupC	Patogen

Kommentar till resultatet från vårt kliniska team:

I ditt prov identifierades en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1*-genen genom så kallad next generation sekvensering. Resultatet har verifierats med Sanger-sekvensering för att utesluta ett falskt positivt resultat.

Sjukdomsorsakande varianter i *BRCA1* ger en kraftigt förhöjd risk för bröst- och äggstockscancer hos kvinnor och varianten som hittades i ditt *DNA* har tidigare identifierats hos ett flertal kvinnor som diagnostiserats med just bröst- och eller äggstockscancer. Det är därför sannolikt att du ärvt varianten i *BRCA1* från din mamma och att den förklarar din familjehistoria av bröst- och äggstockscancer.

Angående dina resultat

Att testa positivt för en sjukdomsorsakande (patogen eller sannolikt patogen) variant (även kallad en mutation) i *BRCA1*-genen innebär framför allt en kraftigt förhöjd risk för kvinnor att utveckla bröstcancer och äggstockscancer jämfört med den genomsnittliga kvinnliga befolkningen. Detta resultat betyder inte att du har diagnosen cancer eller att du definitivt kommer att utveckla cancer under din livstid. Läs mer nedan.

Cancerrisker och riktlinjer för kontrollprogram baseras vanligtvis på studier av individer med en familjehistoria av cancer och din faktiska risk kan variera beroende på andra genetiska och icke-genetiska faktorer. Åtgärder för att minska eller förebygga din risk för cancer baseras på nationella riktlinjer samt din egen och din familjs cancerhistoria. Vi rekommenderar att du bokar kostnadsfri genetisk vägledning för att diskutera vad ditt resultat innebär för just dig ([boka här](#)).

Analyserade gener

Följande gener har analyserats. Se avsnitten Testmetod och Begränsningar för ytterligare information.

APC	ATM	BAP1	BARD1	BMPR1A
BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CDKN2A

Kund

Lina Persson
 Kvinna
 YYMMDD-XXXX
 Mail: förnamn.efternamn@mail.com

Kontakt iCellate

iCellate Medical AB
 Industrivägen 1
 171 48 Solna
 Mail: support@icellate.se

Prov

Typ: Saliv
 Streckkod: xxxxxxxxxx
 iCellates ref.nr: ICEL000XX

CHEK2	DICER1	EPCAM	FLCN	FH
MAX	MEN1	MLH1	MSH2	MSH6
MUTYH	NF1	NF2	PALB2	PMS2
PTEN	RAD51C	RAD51D	RB1	RET
SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD
SMAD4	SMARCB1	STK11	TMEM127	TP53
TSC1	TSC2	VHL	WT1	

Ditt svar har godkänts av:

Genetiker Jensen Genetiker Jansson
 Sjukhusgenetiker Genetisk vägledare

Genetiker Jonsson, MD
 Klinisk genetiker

Om BRCA1-genen

BRCA1 är en så kallad tumörsuppressorgen och fungerar som en mall för att tillverka ett protein med samma namn. Proteinet har som uppgift att förhindra att normala celler omvandlas till cancerceller genom att laga trasigt DNA. Skador på DNA sker hela tiden, bland annat på grund av olika miljöfaktorer eller när celler delar sig. Det DNA som inte lagas kan leda till cancer.

En person med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* har en försämrade förmåga att laga trasigt DNA. Detta i sig självt leder dock inte till cancer. I och med den försämrade förmågan att laga trasigt DNA ökar sannolikheten att andra gener som också är inblandade att förhindra cancer, skadas. Om denna skada inte repareras sprids den till fler celler genom celldelning och dessa celler kommer i sin tur vara ännu sämre på att reparera DNA.

Hur ärvs BRCA1?

Sjukdomsorsakande varianter i *BRCA1* kan antingen uppstå under livets gång (somatisk variant) eller så kan de vara medfödda (ärftliga). I vissa fall kan en sjukdomsorsakande variant uppstå i en äggcell eller spermiecell och efter befruktning kommer den sjukdomsorsakande varianten att spridas till alla kroppens celler (*de novo* variant). GeneMate® identifierar både medfödda och *de novo* varianter genom analys av genomiskt DNA från saliv.

Vid normal nedärvning får en person två kopior av en gen, en kopia som ärvs från mamman och en kopia som ärvs från pappan (som även de har två kopior av samma gen). Vilken genkopia som ärvs från en förälder sker helt slumpmässigt. En sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* kan ärvas från antingen pappan eller mamman och det är tillräckligt att en kopia av *BRCA1*-genen har en sjukdomsorsakande variant för att öka risken för cancer (se nedan). Detta kallas för monogen dominant nedärvning. Om en förälder bär på en sjukdomsorsakande variant i en av sina genkopior är sannolikheten att arva den kopian från den föräldern 50 procent. Syskon, barn och föräldrar till en person med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* har därför 50 procent sannolikhet att själva bära på samma variant.

Ökad cancerrisk till följd av sjukdomsorsakande variant i BRCA1

Kvinnor med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* har en kraftigt förhöjd livstidsrisk att utveckla bröst- och äggstockscancer, jämfört med kvinnor i allmänhet (se tabell 1). Livstidsrisken för bröstcancer hos kvinnliga bärare uppskattas till mellan 50 och 80 procent medan livstidsrisk för äggstockscancer uppskattas till mellan 30 och 60 procent (se tabell 1)¹. Risken påverkas av antalet nära släktingar med bröst- och/eller äggstockscancer samt deras ålder vid insjuknande. Därför kan släkthistorian, det vill säga de cancertyper som finns i släkten, hjälpa till att bedöma hur stor den individuella risken är för respektive cancertyp. Risken att få kontralateral bröstcancer, det vill säga en ny bröstcancer, är också förhöjd hos kvinnor med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1*.

Män med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* kan ha en något förhöjd risk att utveckla prostatacancer² jämfört med män i allmänhet. Risken för prostatacancer påverkas av antalet nära manliga släktingar med samma cancerform samt deras ålder vid insjuknande. Manlig bröstcancer förekommer även hos män med sjukdomsorsakande varianter i *BRCA1*³.

I familjer med sjukdomsorsakande varianter i *BRCA1* har man även sett en ökad förekomst av bukspottkörtelcancer och magsäckscancer³.

Kund

Lina Persson
 Kvinna
 YYMMDD-XXXX
 Mail: förnamn.efternamn@mail.com

Kontakt iCellate

iCellate Medical AB
 Industrivägen 1
 171 48 Solna
 Mail: support@icellate.se

Prov

Typ: Saliv
 Streckkod: xxxxxxxxxx
 iCellates ref.nr: ICEL000XX

Cancertyp	Kvinnor i allmänhet ⁴	Kvinnor med sjukdomsorsakande variant i BRCA1
Bröstcancer	10,1 %	50–80 % ¹
Cancer i äggstockar eller äggledare	1,1 %	30–60 % ¹

Tabell 1. Livstidsrisk för kvinnor, med eller utan en sjukdomsorsakande variant i BRCA1, att utveckla cancer.

Vad händer nu?

Boka tid med vår genetiska vägledare för att diskutera vad ditt resultat innebär för dig och vilka dina nästa steg är ([klicka här](#)).

Friska **kvinnliga** bärare av en sjukdomsorsakande variant i BRCA1 rekommenderas följande åtgärder enligt svenska nationella riktlinjer¹:

- Årlig mammografi samt magnetröntgen av bröstet från 25 års ålder.
- Möjlighet till profylaktisk mastektomi, vilket innebär att bröstet opereras bort i förebyggande syfte.
- Kontakt med gynekolog från cirka 30 års ålder för information och diskussion gällande profylaktisk salpingooforektomi. Detta innebär att äggledare och äggstockar opereras bort i förebyggande syfte och rekommenderas vid ca 35 till 40 års ålder (efter avslutat barnafödande).

Friska **manliga** bärare av en sjukdomsorsakande variant i BRCA1 som saknar familjehistoria av cancer rekommenderas inget kontrollprogram i dagsläget^{1,2}. Anledningen till detta är att man har bedömt att den dokumenterade riskökningen är liten i förhållande till vad ett strukturerat kontrollprogram kan uppnå i form av riskminskning.

Detta resultat innebär att du kan behöva komma i kontakt med en onkogenetisk mottagning för bedömning gällande kontrollprogram. Dessa finns på alla universitetssjukhus i Sverige och kontaktuppgifter hittar du [här](#). I vissa regioner kan du söka direkt till husläkare eller vårdcentral för att inkluderas i kontrollprogram (rutinerna skiljer sig åt mellan de olika regionerna).

På grund av att den variant som identifierades hos dig sannolikt ärvt från en förälder kommer det att finnas andra i din släkt som bär på samma variant och därmed har en förhöjd risk för cancer. Därför är det viktigt att du informerar dina släktingar så att de själva kan utreda sin risk för cancer (så kallad presymtomatisk testning). Vanligtvis sker detta med ett så kallat anlagsbärartest, vilket innebär att man enbart analyserar den specifika varianten som har hittats i ditt DNA hos dina släktingar.

Vi vill poängtera att varken vi på iCellate, eller de på onkogenetisk mottagning, får kontakta dina släktingar i och med att detta inte är tillåtet enligt svensk lag. Det är du själv som måste göra detta och det är självklart upp till dig om du väljer att informera din släkt. Vi rekommenderar dock att du gör det i och med att det kommer att ge dina släktingar möjlighet att vara proaktiva i sin utredning av cancerrisk.

Om du behöver samtalsstöd kan du vända dig till [Cancerrådgivningen](#). Där arbetar specialistsjuksköterskor med många års erfarenhet av arbete inom cancervård samt av stödjande samtal. Du ringer anonymt och de som arbetar på Cancerrådgivningen har tystnadsplikt. Cancerrådgivningen når du på telefon 08 - 123 138 00 eller på mailadressen cancerradgivningen@sll.se.

Vanliga frågor

Du kan hitta mer information samt svar på vanliga frågor under vår [FAQ](#). Det finns dessutom mycket bra information om ärftlig cancer på:

[Cancerfonden 1177](#)

Report.ID 52001
 Rev 5. 2022-09

- 3 -

Kund

Lina Persson
 Kvinna
 YYMMDD-XXXX
 Mail: förnamn.efternamn@mail.com

Kontakt iCellate

iCellate Medical AB
 Industrivägen 1
 171 48 Solna
 Mail: support@icellate.se

Prov

Typ: Saliv
 Streckkod: xxxxxxxxxx
 iCellates ref.nr: ICEL000XX

[Socialstyrelsen](#)

[Amerikanska sidan cancer.net](#)

[Cancer.se](#)

Testmetod

GeneMate[®] testet är en optimerad och riktad DNA Next Generation Sequencing (NGS) tjänst för ultrakänslig detektion av genetiska varianter i gener associerade med väl karakteriserade ärftliga cancersyndrom. Genomiskt DNA renas från inlämnade prover, och specifika regioner av intresse anrikas med amplikonbaserad teknik och sekvenseras sedan på en Illumina NextSeq550DX plattform. Efter det att sekvensdata har matchats till ett referensgenom används olika och precisa bioinformatiska verktyg för att identifiera enbaspolymerfrier (SNV), kopietalsvariationer (CNV) och små insertioner/deletioner (INDELS). Identifierade varianter rapporteras med hjälp av den rekommenderade HGVS-nomenklaturen.

Varianterna klassificeras enligt standardiserade riktlinjer för tolkning av sekvensvarianter som fastställts av American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) och beskrivs med hjälp av den rekommenderade klassificeringsnomenklaturen: patogen, sannolikt patogen, variant av oklar betydelse (VUS), sannolikt godartade och godartade. Klassificeringarna utvärderas av vårt kliniska team bestående av en klinisk laboratoriegenetiker, en genetisk vägledare och en klinisk genetiker (legitimerad läkare). Resultat rapporteras som positiva om en eller flera patogena eller sannolikt patogena varianter upptäcks vid tidpunkten för datainsamling. Resultat rapporteras som negativa om ingen variant, alternativt endast godartade varianter eller sannolikt godartade varianter upptäckts vid tidpunkten för datainsamling. Varianter med oklar betydelse (VUSar) rapporteras generellt sett som negativa om inte annat rekommenderas av det kliniska teamet. Varianter av oklar betydelse (VUSar) klassificeras på nytt med regelbundna intervall allt eftersom tillgänglig medicinsk litteratur och vetenskaplig kunskap uppdateras. iCellate kommer att uppdatera kunden om en variant av oklar betydelse omklassificeras och om kunden har uttryckt intresse för framtida uppdateringar vid igångsättande av beställningsprocessen. Rapporterade varianter kommer konfirmeras med ett ortogonalt test via ett hänvisningslaboratorium. Det kliniska teamet gör också en tolkning av eventuell familjehistoria av cancer.

Detta test har utvecklats och dess prestandaegenskaper har fastställts av iCellate Medical AB, ett ISO 15189:2012-ackrediterat laboratorium (ackrediterat nr 10473) och IVO-registrerad vårdgivare (Inspektionen för vård och omsorg).

Begränsningar

iCellate Medical AB detekterar och rapporterar bara fynd inom de gener som är inkluderade i den analyserade genpanelen (se förteckningen över gener som omfattas av testet). Det kan finnas variationer i dessa gener som nuvarande teknik inte kan upptäcka. Varianter som är associerade med ärftlig cancer men inte en del av GeneMate[®] tjänsten och/eller varianter som är associerade med annan sjukdom än ärftlig cancer kommer inte att rapporteras av iCellate Medical AB. En uppföljning med genetisk rådgivning rekommenderas att säkerställa fullständig förståelse av dina testresultat.

GeneMate[®] tjänsten rapporterar inte kromosomala aneuploidier (dvs. ett onormalt antal kromosomer), komplexa gen konversioner, fusioner, inversioner, balanserade translokationer, speciella repeat expansions, icke-kodande introniska varianter djupare än 10 baspar (bp) från exon-intron boundary och CNVs som spänner över färre än 6 exoner/target regioner enligt beskrivningen av panelen. Sensitiviteten och specificiteten för att detektera vissa specifika varianter kan variera. Detta gäller deletioner och insertioner i intervallet 40-150 baspar (bp), deletioner och insertioner av vissa repetitiva element, deletioner-duplicationer eller CNVs. Vidare så gäller det varianter i regioner med lågt/högt GC innehåll inom eller i närheten av homopolymer samt varianter i enkla nukleotidsegment, i pseudogener och i duplicerade segment. Eftersom vi vet att standardprotokoll för targeted enrichment inte kan analysera vissa genomiska regioner på ett tillförlitligt sätt, kommer varianter från de områdena inte att rapporteras. I utvalda gener är analysen begränsad till endast positioner som är kända för att öka cancerrisken.

Det aktuella testet kan ge upphov till felaktiga resultat hos patienter som får blodtransfusion, benmärgstransplantation och hos patienter med vissa blodsjukdomar.

Friskrivning

iCellate Medical AB arbetar enligt väl beskrivna rutiner och beskrivningar för att undvika eventuella analytiska fel. iCellate är inte ansvarig för fel i provinsamling, transport och eller andra fel som gjorts före mottagandet av prov på vårt laboratorium. Beroende på komplexiteten vid genetisk testning kan fel uppstå på grund av provbearbetning, DNA-kontamination eller operativa förfaranden (inklusive men inte begränsat till utrustnings- eller reagensfel, eller leverantörsfel) i något skede av GeneMate[®] testet. Detta är mycket ovanligt men om det skulle hända kan något av de ovanstående felena begränsa och eller påverka känsligheten, specificiteten och/eller noggrannheten hos testresultaten.

Kund

Lina Persson
Kvinna
YYMMDD-XXXX
Mail: förnamn.efternamn@mail.com

Kontakt iCellate

iCellate Medical AB
Industrivägen 1
171 48 Solna
Mail: support@icellate.se

Prov

Typ: Saliv
Streckkod: xxxxxxxxxx
iCellates ref.nr: ICEL000XX

Alla klassificeringar baseras på granskning, tolkning och/eller analys av fakta som finns tillgängliga vid tidpunkten för rapporteringen, inklusive medicinsk litteratur och vetenskapliga databaser, och kan ändras i och med att ny bevisning blir tillgänglig.

Den bedömning som görs gällande cancerrisk utifrån familjehistoria för cancer utgår ifrån uppgifter lämnade av kunden. Om en felaktig eller ofullständig familjehistoria av cancer har lämnats påverkar detta bedömningen. Även vid ett negativt resultat kan det finnas en förhöjd risk för cancer utifrån familjehistoria som motiverar en mer detaljerad kartläggning av familjen och i vissa fall även inkludering i kontrollprogram.

Referenser

1. Nationellt vårdprogram bröstcancer - RCC Kunskapsbanken. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/arftlig-brostcancer/>. Published 2022-05-10. Accessed June 2, 2022.
2. Nationellt vårdprogram prostatacancer - RCC Kunskapsbanken. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/>. Published 2021-06-22. Accessed June 2, 2022.
3. Li S, Silvestri V, Leslie G, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol*. 2022;40(14):1529-1541. doi:10.1200/JCO.21.02112
4. Faktablad Cancerdiagnostik. NORDCAN. <https://www-dep.iarc.fr/nordcan/SW/frame.asp>. Published March 26, 2019. Accessed September 9, 2020.