

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: xxxxxxxxx
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. Sjukdomsorsakande varianter i *BRCA1* ger en kraftigt förhöjd risk för bröst- och äggstockscancer och förklarar troligtvis varför din mamma och mormor insjuknade i cancer. För att säkert kunna veta detta behöver man säkerställa att du ärvt varianten från din mamma, vilket kan göras med ett anlagsbärartest på en onkogenetisk mottagning.

Vi kan som nästa steg hjälpa dig med att skriva en remiss till en onkogenetisk mottagning om du inte föredrar att själv ta kontakt med dem. Du kan boka tid med vår genetiska vägledare via länken som finns med i rapporten under rubriken "Vad händer nu?" för remitteringen eller om du har frågor kring ditt resultat. Där kan du också läsa om vilka åtgärder som erbjuds för att minska din risk för cancer.

Angående dina resultat

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

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. För att du enklare ska få tillgång till dessa åtgärder kan vi på iCellate bistå med en remiss till en mottagning nära dig – boka gärna tid med vår genetiska vägledare. Läs mer nedan.

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: xxxxxxxxx
iCellates ref.nr: ICEL000XX

Analyserade gener

Följande 41 gener har analyserats. Se avsnitten Testmetod och Begränsningar för ytterligare information.

APC	ATM	BAP1	BMPR1A	BRCA1
BRCA2	BRIP1	CDH1	CDKN2A	CHEK2
DICER1	EPCAM	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
Sjukhusgenetiker

Genetiker Jansson
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 försämrad 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 dock en sjukdomsorsakande variant uppstå i en äggcell eller spermiecell och efter befruktning kommer mutationen 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. 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 kraftigt öka risken för bröst- och äggstockscancer samt öka risken för andra typer av cancer (se nedan).

Syskon, barn och föräldrar till en person med en sjukdomsorsakande variant i BRCA1 har 50 procent sannolikhet att själv bära på samma variant.

Ökad cancerrisk till följd av sjukdomsorsakande variant i BRCA1

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: xxxxxxxxx
iCellates ref.nr: ICEL000XX

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). Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor, där livstidsrisken för bröstcancer är omkring 10 procent för kvinnor i allmänhet. Hos kvinnor som har en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* är livstidsrisken för bröstcancer istället mellan 50 och 80 procent¹. Cancer i äggstockar eller äggledare är inte lika vanligt hos kvinnor i allmänhet och livstidsrisken är omkring 1 procent. Hos kvinnor som har en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* är livstidsrisken för cancer i äggstockar eller äggledare istället mellan 30 och 60 procent¹. Ofta kan släkthistorian, det vill säga de cancertyper som finns i din släkt, hjälpa till att bedöma hur stor din individuella risk är för respektive cancertyp.

Cancertyp	Kvinnor i allmänhet ²	Kvinnor med sjukdomsorsakande variant i <i>BRCA1</i>
Bröstcancer	10,1%	50-80% ¹
Cancer i äggstockar eller äggledare	1,1%	30-60% ¹
Bukspottkörtelcancer	1,1%	Ökad ^{3,4,+}

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

+ Den exakta risken för att utveckla cancer är inte ännu fullständigt dokumenterad

Män med en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1* kan ha en förhöjd risk att utveckla prostatacancer och manlig bröstcancer, jämfört med män i allmänhet (se tabell 2). I Sverige finns det i dagsläget inga kontrollprogram för manliga *BRCA1*-bärare. 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.

Cancertyp	Män i allmänhet ¹	Män med sjukdomsorsakande variant i <i>BRCA1</i>
Prostatacancer	16,3%	Ökad ^{5,6,+}
Manlig bröstcancer	0,1%	1,8% ⁷
Bukspottkörtelcancer	1,1%	Ökad ^{3,4,+}

Tabell 2. Livstidsrisk för män att utveckla cancer om man har en sjukdomsorsakande variant *BRCA1*-gen.

+ Den exakta risken för att utveckla cancer är inte ännu fullständigt dokumenterad

Vad händer nu?

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

Du behöver även komma i kontakt med en onkogenetisk mottagning. Dessa finns på alla universitetssjukhus i Sverige. Om du önskar kan vår genetiska vägledare och kliniska genetiker hjälpa till att remittera dig. Om du önskar att själv ta kontakt så hittar du kontaktuppgifter [här](#).

Den genetiska mottagningen kommer att erbjuda dig ytterligare genetisk vägledning samt hjälp med att kartlägga din släkt för att fastställa om du ärvt den sjukdomsorsakande varianten från din mamma eller pappa eller om den uppstått hos dig (*de novo*). Likaså kan de erbjuda genetisk vägledning för dina eventuella syskon. För att kunna göra detta måste dina släktingar utföra ett så kallat anlagsbärartest, vilket innebär att man enbart analyserar den specifika varianten som har hittats i ditt DNA hos dina släktingar.

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: xxxxxxxxx
iCellates ref.nr: ICEL000XX

Om du är kvinna kommer du att få information om de åtgärder som erbjuds för att minska din risk för cancer. Enligt svenska nationella riktlinjer² rekommenderas följande åtgärder:

- 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).

Det finns i dagsläget inga specifika kontrollprogram för **män** som bär på en sjukdomsorsakande variant i *BRCA1*. Kontrollprogram för bukspottkörtelcancer kan dock vara motiverat för både **män och kvinnor** om det finns många fall av denna cancerform i släkten.

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@sl.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 för den som vill förkovra sig ytterligare på:

[Cancerfonden](#)

[1177](#)

[Socialstyrelsen](#)

[Amerikanska sidan cancer.net](#)

[Cancer.se](#)

Testmetod

GeneMate® (Version 2, Oct, 2020) är en optimerad riktad DNA Next Generation Sequencing (NGS) service för ultrakänslig detektion av genetiska varianter inom 41 gener som är associerade med väl karakteriserade ärftliga cancersyndrom. Genomiskt DNA renas från inlämnade prover, och specifika regioner av intresse anrikas med ampliconbaserad 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 enbaspolymorfier (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 fastställt 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. Alla klassificeringar utvärderas av vårt kliniska team bestående av en ställföreträdande klinisk laboratoriegenetiker, en genetisk vägledare och en klinisk genetiker (legitimerad läkare). Resultat rapporteras som

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: xxxxxxxxx
iCellates ref.nr: ICEL000XX

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 kan i vissa fall konfirmeras med ett ortogonalt test, som till exempel dubbelriktad Sanger-sekvensering (för SNVs och INDELS), eller qPCR (för CNVs). Det kliniska teamet gör också en tolkning av eventuell familjehistoria av cancer.

Detta test har utvecklats och dess prestandaegenskaper fastställts i analytiska valideringsstudier av iCellate Medical AB som är ett kliniskt laboratorium som är en godkänd vårdgivare av Svenska Vård- och omsorgsinspektionen (IVO). Tjänsten tillhandahålls på iCellates laboratorium som är under pågående ISO15189 ackreditering.

Begränsningar

iCellate Medical AB detekterar och rapporterar bara fynd inom de gener som är inkluderade i GeneMate® genpanel (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® genpanel och/eller varianter som är associerade med annan sjukdom än ärftlig cancer kommer inte att rapporteras av iCellate. En uppföljning med genetisk rådgivning rekommenderas att säkerställa fullständig förståelse av dina testresultat.

GeneMate® testet 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 (till exempel exonerna 12 till 15 i PMS2), kommer varianter från de områdena inte att rapporteras. I utvalda gener är analysen begränsad till endast positioner som är kända för att öka cancerrisken, till exempel 3' end av EPCAM-genen.

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

Friskrivning

iCellate 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 felen begränsa och eller påverka känsligheten, specificiteten och/eller noggrannheten hos testresultaten.

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

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

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/) Published August 25, 2020. Accessed September 9, 2020.
2. [Faktablad Cancerdiagnostik. NORDCAN.](https://www-dep.iarc.fr/nordcan/SW/frame.asp) Published March 26, 2019. Accessed September 9, 2020.
3. [Mocci E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22\(5\):803-811. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0195](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0195)
4. [Nationellt vårdprogram bukspottkörtelcancer - RCC Kunskapsbanken.](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/bukspottkortelcancer/vardprogram/) Published December 7, 2017. Accessed September 9, 2020.
5. [Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. J Clin Oncol. 2017;35\(20\):2240-2250. doi:10.1200/JCO.2016.69.4935](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4935)
6. [Nationellt vårdprogram prostatacancer - RCC Kunskapsbanken.](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/) Published March 3, 2020. Accessed September 9, 2020.
7. [Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Breast Cancer Res. 2016;18\(1\):15. Published 2016 Feb 9. doi:10.1186/s13058S](https://doi.org/10.1186/s13058S)