

Paper of the Quarter – QIII/2022 – [ADDRESS](#) / [MyPred](#) / [mitoNET](#)

Heterozygous BRCA1/2 and Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants in Children and Adolescents with Cancer

J Natl Cancer Inst. 2022 Aug 18. [>>PubMed-Link<<](#)

Kratz CP, Smirnov D, Autry R, Jäger N, Waszak SM, Grosshennig A, Berutti R, Wendorff M, Hainaut P, Pfister SM, Prokisch H, Ripperger T, Malkin D

Fragestellung: Die Rolle heterozygoter (wahrscheinlich) pathogener Keimbahnvarianten in adulten Krebsprädispositionsgenen wie z.B. *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* und *PMS2* als Krebsrisikofaktor bei Kindern und Jugendlichen ist unklar.

Studiendesign: Wir führten eine Metaanalyse publizierter Studien durch, in denen an Krebs erkrankte Kinder und Jugendliche mit modernen DNA-Analysemethoden auf das Vorliegen von Keimbahnveränderungen untersucht wurden. Die Frequenz detektierter und in ClinVar als (wahrscheinlich) pathogen klassifizierte Varianten (PVs) in adulten Krebsprädispositionsgenen wurden mit zwei Kontrollgruppen verglichen. Die Ergebnisse wurden in einer weiteren Kohorte validiert. Der *proxy external controls* - Assoziationstest wurde durchgeführt, um einen möglichen systematischen Fehler verursacht durch unterschiedliche Analysemethoden zu berücksichtigen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 3.975 Kinder und Jugendliche mit einer Krebserkrankung analysiert. Signifikante Assoziationen wurden für heterozygote PVs in *BRCA1/2* (26 PVs vs 63 PVs bei 27.501 Kontrollpersonen, OR 2.78, 95%-CI 1.69 - 4.45, $p < .001$) und in Mismatch Reparatur (MMR) Genen (19 PVs vs 14 PVs unter 27.501 Personen der Kontrollgruppe, OR 7.33, 95%-CI 3.64 - 14.82, $p < .001$) gefunden. Diese Anreicherungen wurden bei Patienten mit Hirn- und soliden Tumoren gefunden, jedoch nicht bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer weiteren Kohorte ermittelt.

Schlussfolgerung: Diese Daten deuten darauf hin, dass heterozygote PVs in *BRCA1/2* und MMR Genen mit reduzierter Penetranz das Risiko für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter erhöhen. Diese Daten bedeuten nicht, dass gesunde Kinder zukünftig routinemäßig auf heterozygote PVs in *BRCA1/2* und MMR Genen getestet werden sollten bzw. eine Indikation zur Krebsfrüherkennung bei Kindern mit heterozygoten PVs in diesen Genen besteht.

Artikel zur Publikation in: MTA-Dialog, 15.08.2022

[Varianten in BRCA1/2- und MMR-Genen: Auch Kinder betroffen](#)

Autor: Christian Kratz

Kontakt: Kratz.Christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – QIII/2022 – [ADDRess](#) / [MyPred](#) / [mitoNET](#)

Heterozygous BRCA1/2 and Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants in Children and Adolescents with Cancer

J Natl Cancer Inst. 2022 Aug 18. [>>PubMed-Link<<](#)

Kratz CP, Smirnov D, Autry R, Jäger N, Waszak SM, Grosshennig A, Berutti R, Wendorff M, Hainaut P, Pfister SM, Prokisch H, Ripperger T, Malkin D

Background

Genetic predisposition has been identified as a cause of cancer, yet little is known about the role of adult cancer predisposition syndromes in childhood cancer. We examined the extent to which heterozygous pathogenic germline variants in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, and *PMS2* contribute to cancer risk in children and adolescents.

Methods

We conducted a meta-analysis of 11 studies that incorporated comprehensive germline testing for children and adolescents with cancer. ClinVar pathogenic or likely pathogenic variants (PVs) in genes of interest were compared with 2 control groups. Results were validated in a cohort of mainly European patients and controls. We employed the Proxy External Controls Association Test to account for different pipelines.

Results

Among 3975 children and adolescents with cancer, statistically significant associations with cancer risk were observed for PVs in *BRCA1* and 2 (26 PVs vs 63 PVs among 27 501 controls, odds ratio = 2.78, 95% confidence interval = 1.69 to 4.45; $P < .001$) and mismatch repair genes (19 PVs vs 14 PVs among 27 501 controls, odds ratio = 7.33, 95% confidence interval = 3.64 to 14.82; $P < .001$). Associations were seen in brain and other solid tumors but not in hematologic neoplasms. We confirmed similar findings in 1664 pediatric cancer patients primarily of European descent.

Conclusion

These data suggest that heterozygous PVs in *BRCA1* and 2 and mismatch repair genes contribute with reduced penetrance to cancer risk in children and adolescents. No changes to predictive genetic testing and surveillance recommendations are required.

Further article in: [bionity.com](#) (Aug, 30, 2022)

[Variants in BRCA1/2 and MMR genes in children with cancer](#)

Author: Christian Kratz

Contact: Kratz.Christian@mh-hannover.de)