

Ärftlighet och ovarialcancer



Disposition

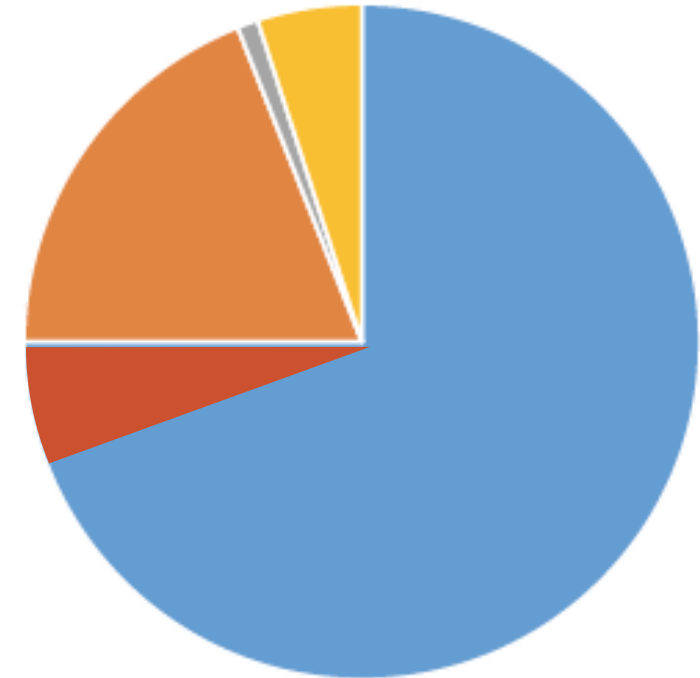
- Risker och kända ärftlighetsgångar
- Reflexscreening för *sBRCA*-mutation
- Handläggning av bärare
- Sjukdomskaraktäristika
- Målstyrd behandling – PARPi

Ärftlighetsgångar

- *BRCA1*
 - *BRCA2*
 - Andra gener i *BRCA*-signaleringsvägen (medelpenetrans-gener: *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BARD1*)
 - Lynch = bärare av MMR-mutation (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)
 - Andra DNA-reparationsgener (*CHEK2*, *ATM*, *P53*)
- *BRCA1* livstidsrisk 40-50 %
 - *BRCA2* livstidsrisk 20-30 %
 - *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BARD1* livstidsrisk 5-10 % (ännu få studier)
 - Lynch livstidsrisk 6-8 %
 - *CHEK2*, *ATM*, *P53*?

Epitelial ovarialcancer

- Sporadisk
- *gBRCA1 + gBRCA2* 15 %
- Lynch (MMR-gener) < 1 %
- Medelpenetransgener; *BRIP1* 1,4 %, *RAD51C* 0,6 %, *RAD51D* 0,6 %, *PALB2* 0,6 %, *BARD1* 0,2 %, *CHEK2* 0,6 %, *ATM* 0,6 %, *P53* 0,3 %
- *sBRCA* (men ej *gBRCA*)



Daniels *et al*, Seminars in Oncol 2016
Norquist *et al*, JAMA 2016

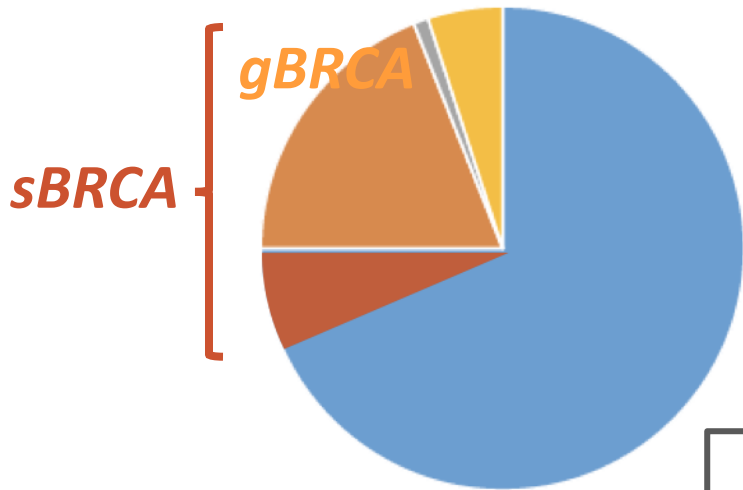
Reflexscreening för *sBRCA1/2*

Stockholm från sept 2015

Alla höggradigt serösa, höggradigt endometrioida, klarcelliga

Behandlingsprediktion

Hittar bärare - familjevägledning



sBRCA

gBRCA

HGS tumörvävnad

sBRCA-analys

sBRCA1/2-mutation påvisad

22 %

78 %

sBRCA1/2 ej muterat

gBRCA-analys

Görs vid ärftlighetsmottagning

1/3

gBRCA ej muterat

2/3

gBRCA1/2-mutation

Påvisat bärarskap

Vägledning

Handläggning av kvinnor med bärarskap

- *BRCA*-bärare: **ännu ingen påvisad mortalitetsminskning** av screening (UL och CA125)
 - Kemoprevention (p-piller) minskar risken med 50 %
 - RRBSO minskar risken med 80 % (RRSE -> senare RROE?)
- Lynch syndrom
 - Vilken gen? (*MLH1* och *MSH2* störst risk)
 - Kemoprevention (p-piller) minskar risken för både EC och OC med 50 %
 - Profylaktisk hysterektomi + RRBSO
- Nedärvd mutation i medelpenetrans-gen
 - NCCN guidelines: RRBSO vid mutation i *BRIP1*, *RAD51C* eller *RAD51D*

UKCTOCS, Jacobs *et al*, Lancet 2016

Finch *et al*, JCO 2014

Lu *et al*, Familial Cancer 2013

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2016

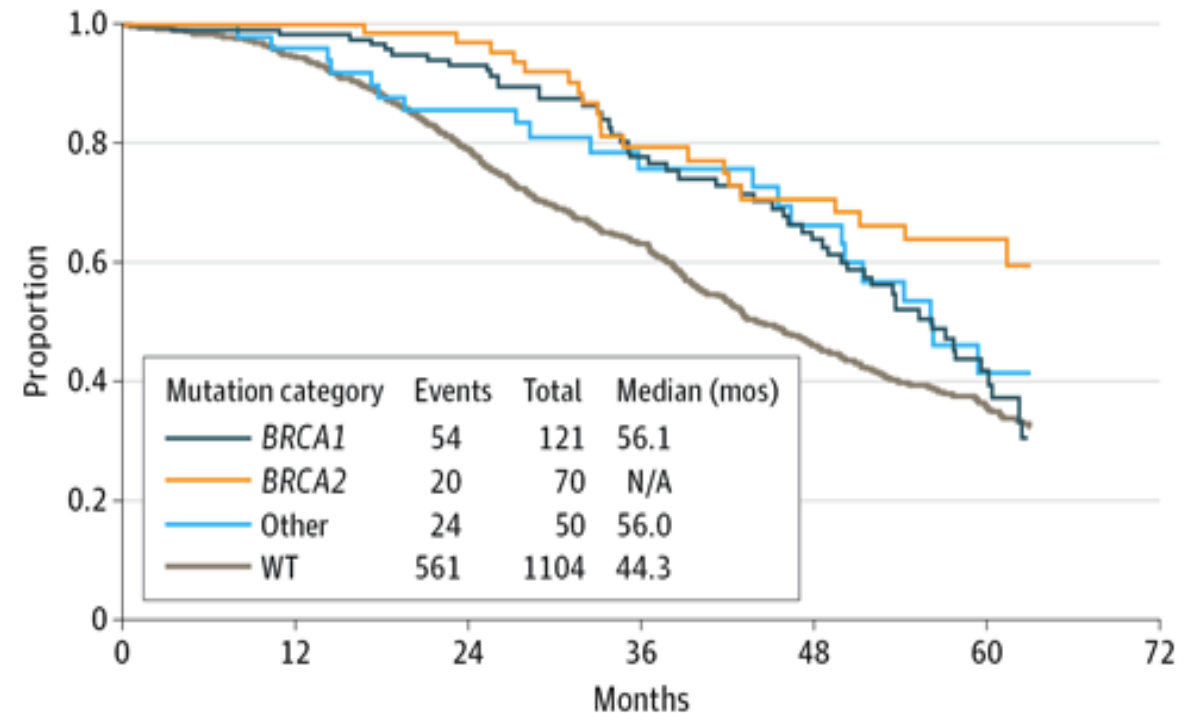
Sjukdomskaraktäristika

- *BRCA1/2*, (medelpenetransgener i BRCA-signalvägen?)
 - Högradigt serös -> avancerat stadium
 - Högt cytostatikakänslighet
- Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)
 - Endometrioid eller klarcellig -> ofta tidigt stadium
 - Låg cytostatikakänslighet

Överlevnad

- *BRCA2*
- *BRCA1*
- Medelpenetransgen

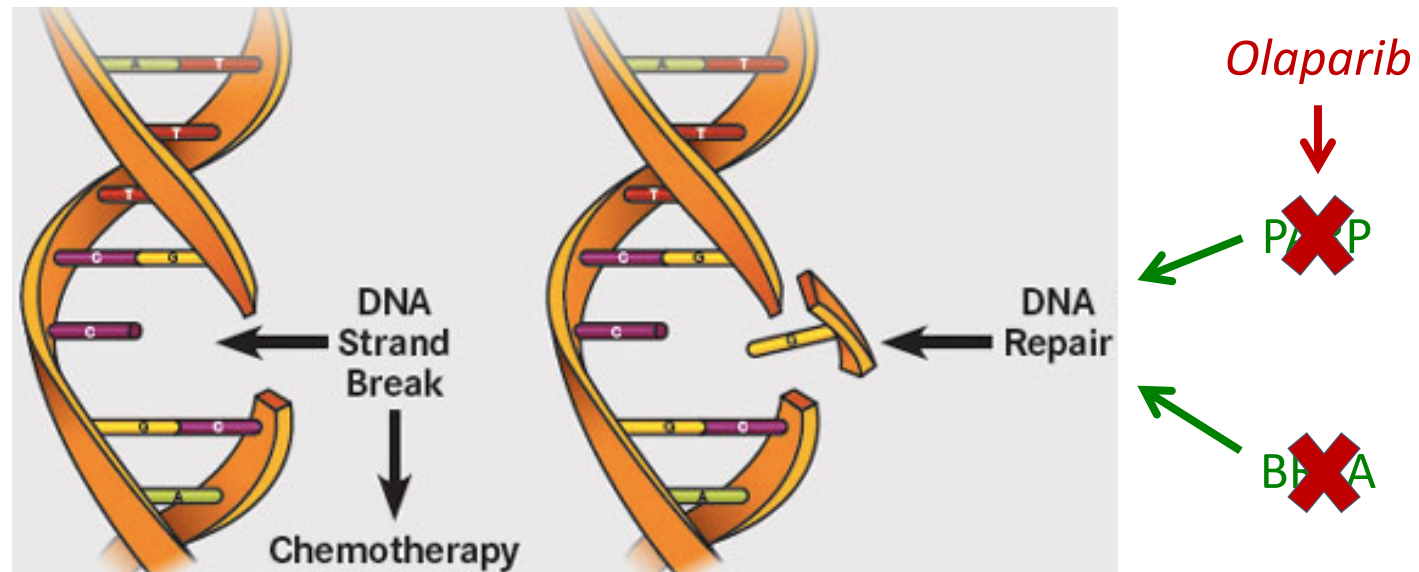
Overall survival by mutation category in GOG 218 and GOG 262



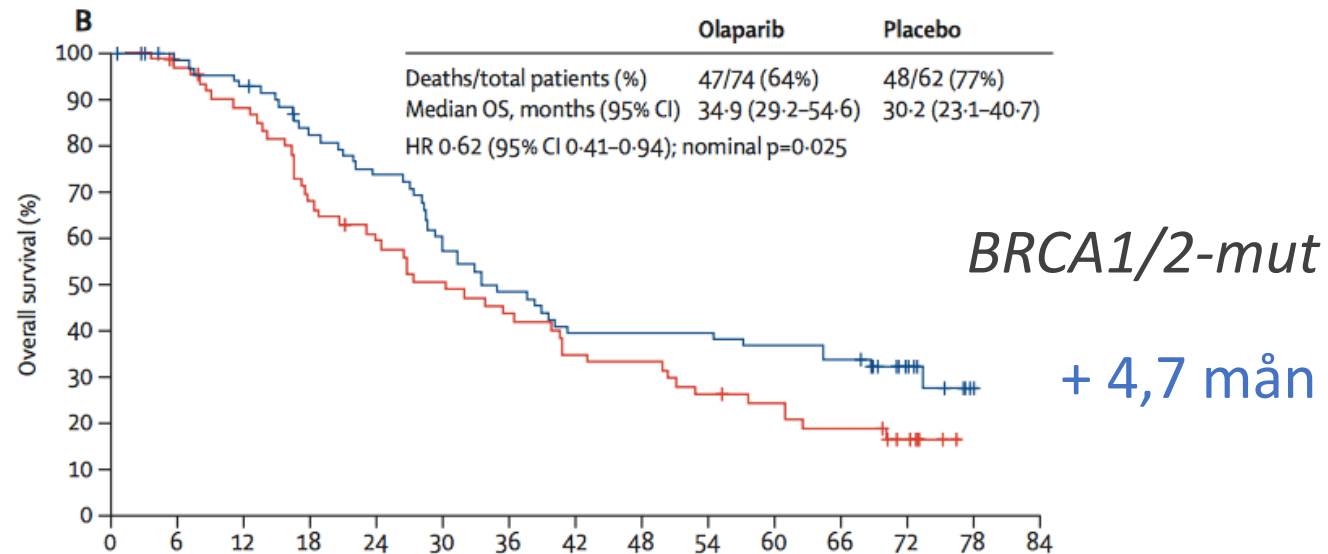
Obs! Detta var innan PARPi introducerades

Norquist *et al*, JAMA 2016

PARPi- målstyrd behandling vid *BRCA*-muterad ovarialcancer



Study 19 – överlevnad efter recidivbehandling med olaparib



Ledermann *et al*, Lancet Oncol 2016

PARPi - nationella riktlinjer

Olaparib

Patienter som svarat (partiellt eller komplett) på ovanstående platinuminnehållande cytostatikabehandling och som har BRCA-muterad (ärfilig eller förvärvad) ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer rekommenderas underhållsbehandling av olaparib.

Indikation idag

recidiverande *BRCA*-muterad sjukdom
p o underhållsbehandling efter uppnådd
remission på platinumbaserad kemoterapi

