

Gynekologisk cancer och ärftlighet

Susanne Malander

Skånes Onkologiska Kliniks gynsektion

Skånes Universitetssjukhus

LUND





Cancer drabbar



50 000

svenskar varje år



2 500 ärver cancer



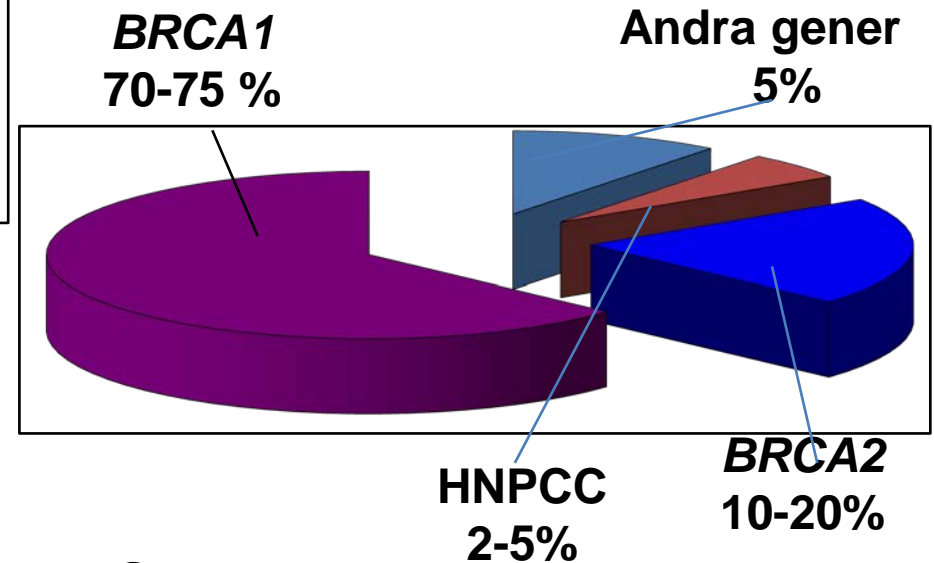
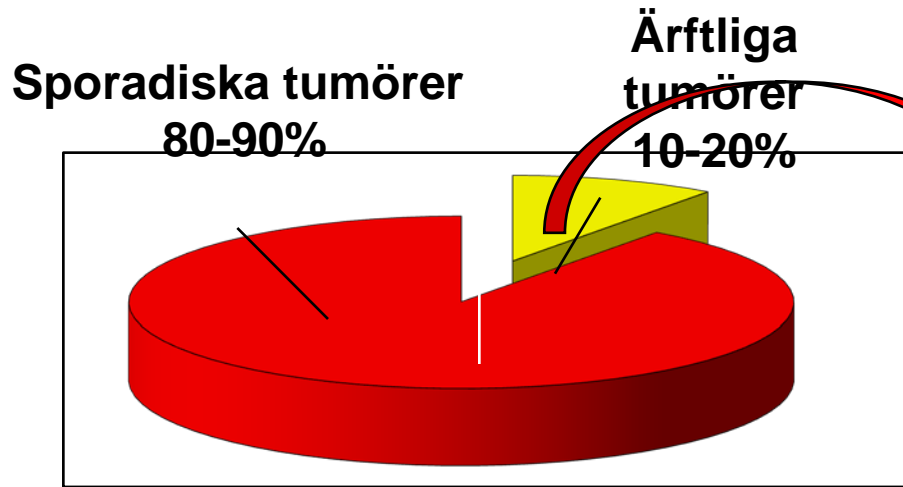
Varför vill vi studera ärftlig ovarialcancer?

- 200.000 kvinnor insjuknar årligen
- 125.000 dör av sjukdomen varje år
- En av de cancerformer som har störst andel ärftlighet minst ett av tio fall sannolikt fler
- Identifiering och kartläggning av familjer med ärftlig ovarialcancer gör det möjligt att arbeta preventivt för att hindra ökad dödlighet i cancer

Förmiddagens upplägg

- Repetition och genomgång av HBOC och Lynch syndrom teori och klinik
- Redogörelse för Vårdprogrammets innehåll
- De 5 vanligaste frågorna från kliniker och patienter

Ärftlig Ovarialcancer



Syndrom

HBOC

HNPCC

Ovarialcancer, "site specific"

Gener

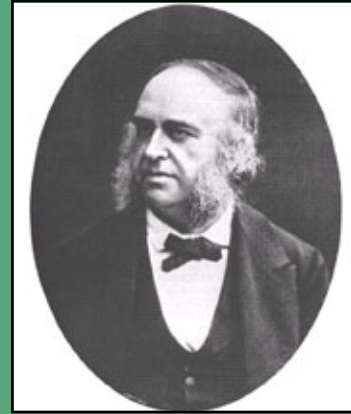
BRCA1/2

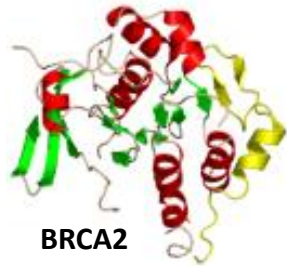
MLH1, MSH2, MSH6

okända

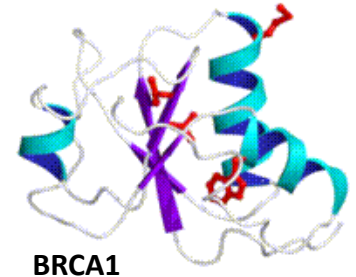
Paul Broca, 1824-1880, was a French physician who described breast cancer in 10/24 relatives over 4 generations in his wife's family. Also other malignancies were described, which provided the link between hereditary breast cancer and other tumors.

Broca, P.P.: *Traité des Tumeurs*, vols. 1-2. Paris, Asselin, 1866-9.





***BRCA*-generna**



BRCA1 - kromosom 17 22 exoner

1994

BRCA2 - kromosom 13 26 exoner

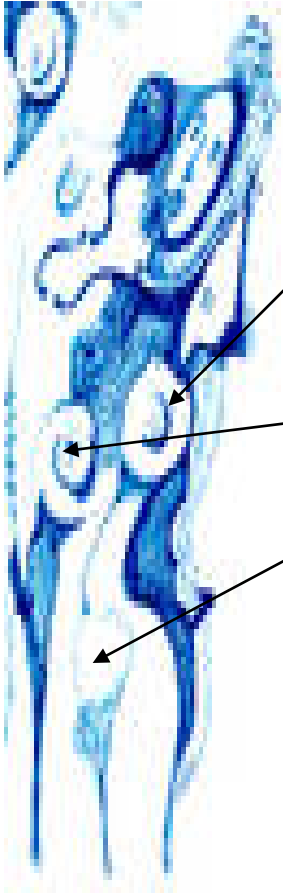
1995

Kodar för proteiner som deltar i homolog rekombination och reparation av dubbelsträngsbrott vid DNA-skada

Spelar också central roll vid kromatinmodullering och centrosomreglering

Germlinmutationerna finns på olika ställen spridda över genen deletioner är vanligast

BRCA1 – 70-80% av HBOC

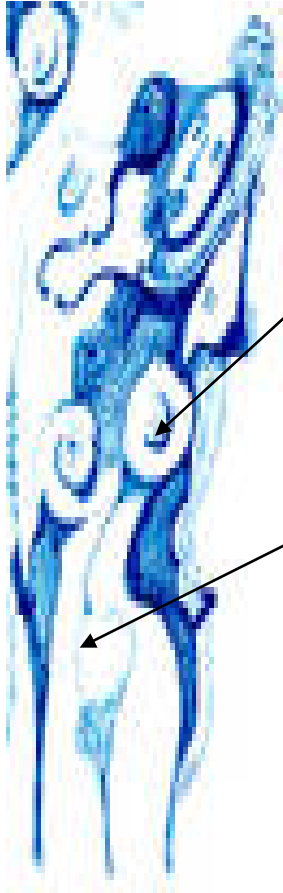


Bröstcancer 60% - 80% (ofta tidig debutålder)

Sekundär primär bröstcancer 30%

Ovarialcancer 40%

BRCA2 – 10-20% av HBOC



Bröstcancer

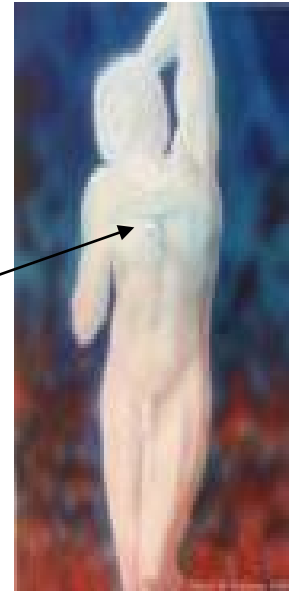
50% - 80%

Ovarialcancer

10% - 20%

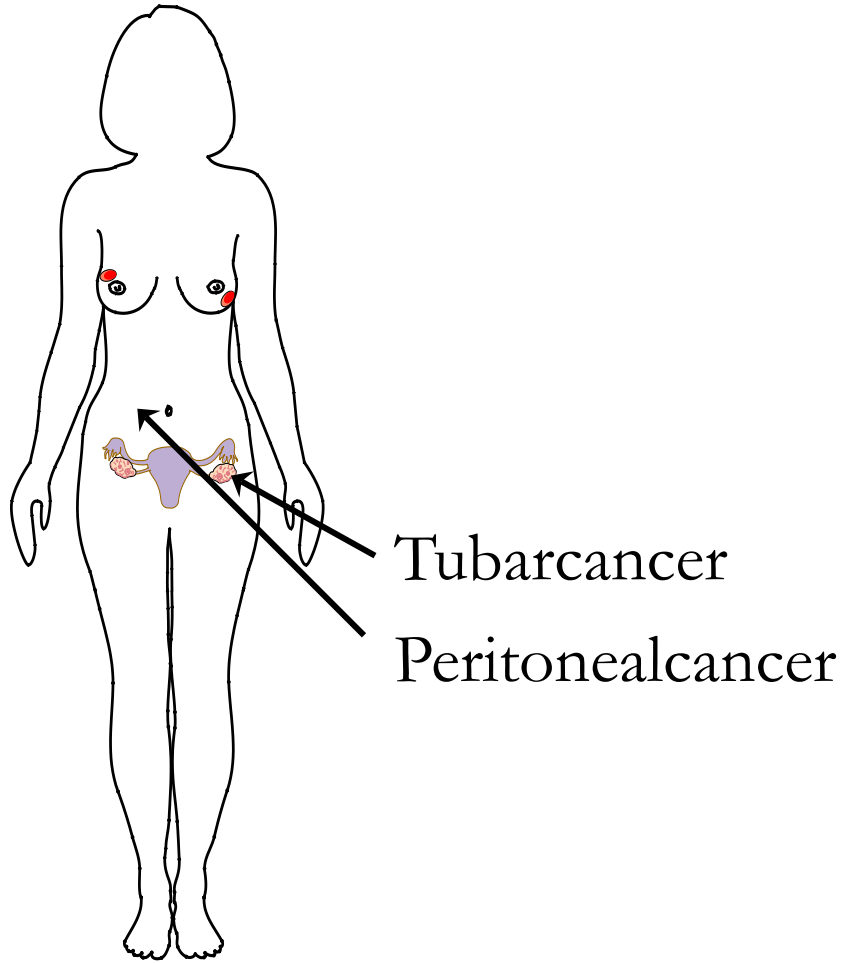
Manlig bröstcancer

5-7%

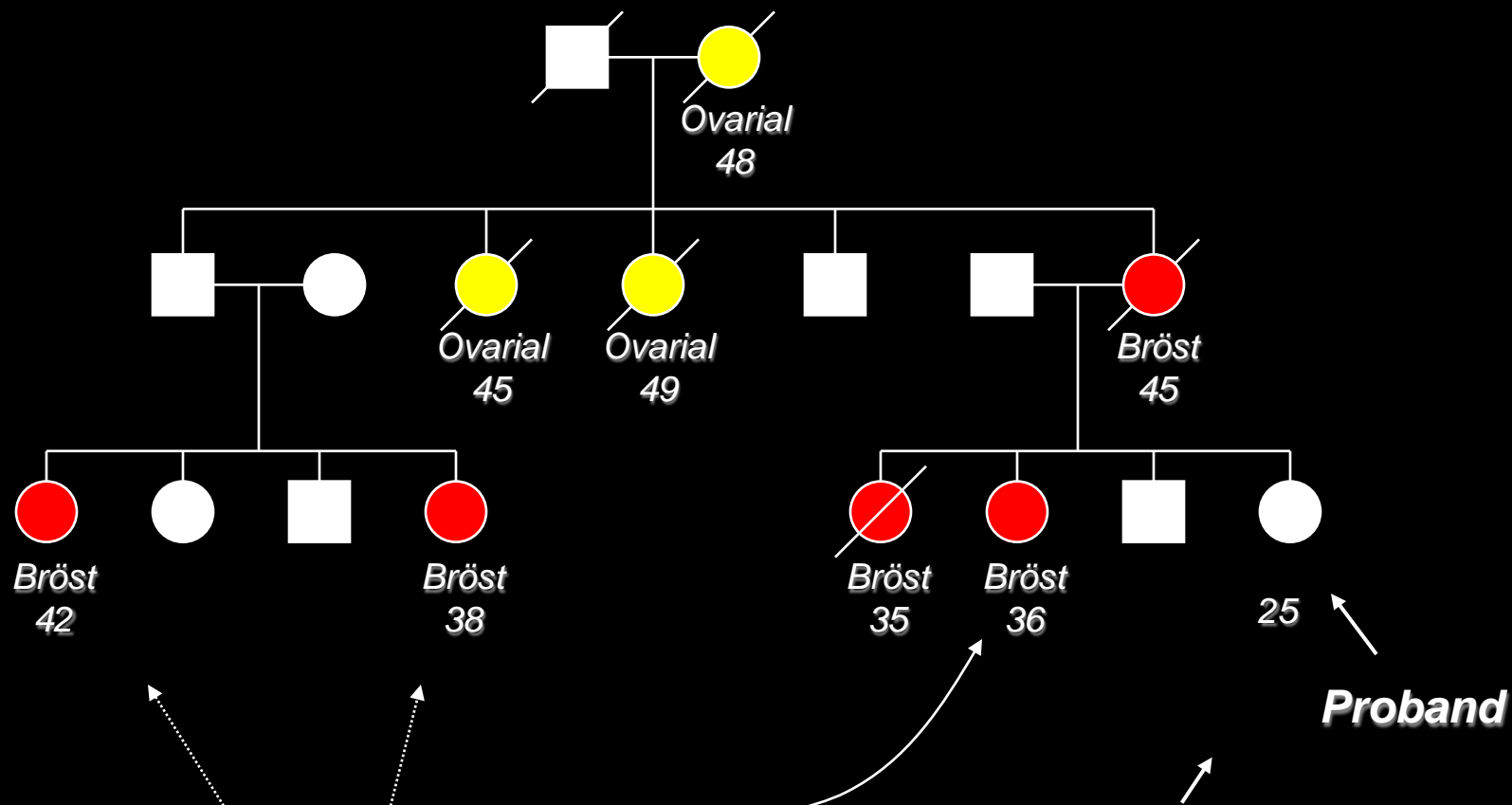


Ökad risk för prostata och pancreascancer

***BRCA1/2*-associerad gynekologisk cancer**



Hereditär bröst-ovarialcancer HBOC

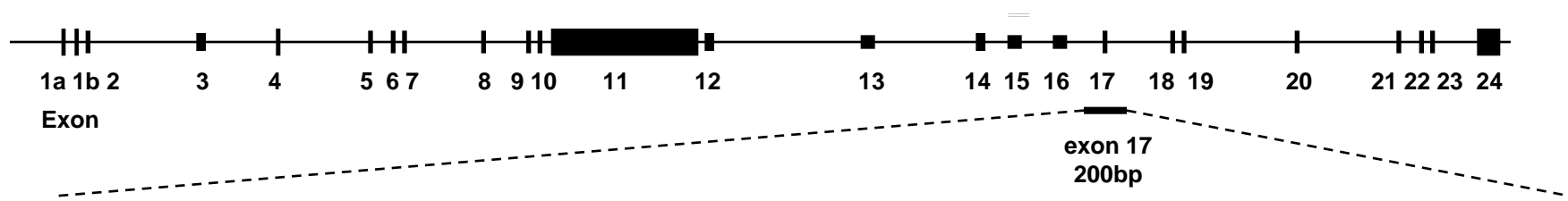


BRCA screening
av yngsta drabbade individ
(sannolik mutationsbärare)
via analys av blod

Presymptomatisk testning
för att identifiera sjukdomsalstrande
mutation

BRCA1 - mutations screening

Sekvensering
dHPLC
PTT
Stora deletioner - MLPA

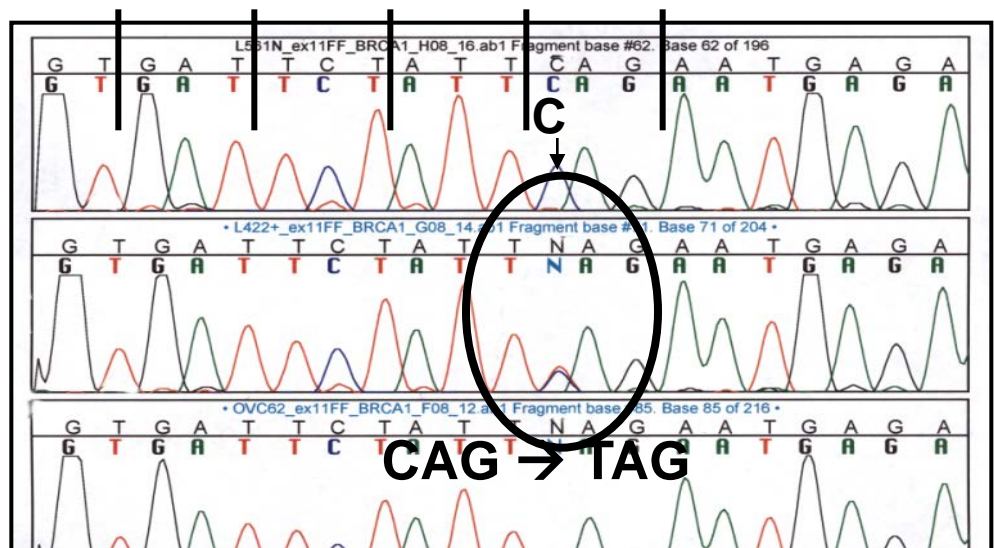


ACGTCGTACGATGCTTCGATCGTAGCTAGCTTTGCTTCGGAAAGGATTGACCCACTTTCGGGTTGAGGAGCTTGGAGCCCTTTATGCGCATAGCTAGCAGAGTTGCGCGCGTATTGGAGAGGGGAGTGGCGAAAAGCGCTAGTATGAGCGCAGCAGCAGGACGGGGATTCGCCTTAAAAGGTCA
TGCAGCATGCTACGAAGCTAGCATCGATCGAAGCAGAAAGCCCTTTCCTAACTGGGTGAAAGGCCAACTCTCGAACTCGGGAAATACGCGTATCGATCGTCTCAACGGCGCGCATAACTCTCCCTCACGCGTTTTTCGCGATCATACTCGCGTCTGTCCTGCCCCCTAAGCGAATTTTCCAGT

PCR amplifiering of individuella exoner i genen, följt av mutations screening eller direkt sekvensering

normal sekvens

GAT TCT ATT CAG
Asp Ser Ile Gln



normal

patient

Karaktäristika HBOC och ovarialcancer

- Medelinsjuknande ålder 50-55 *BRCA1* och 55-65 för *BRCA2*
- Histologi: serös cancer vanligast, ovanligt med mucinös cancer, ofta lågt differentieringsgrad, men det går inte att på histologiska karakteristika säga om ovarialcanceren är ärftlig
- Längre tid till recidiv och ev ökad överlevnad
- Finns studier som pekar på att *BRCA*-tumörer skulle vara mer platinumkänsliga

BRCA i relation till histologi

- Serös 64%
- Endometrioid 19%
- Klarcellig 3%
- Mix 3%
- Mucinös < 2% ??
- Odiff 9%

Mucinös cancer vid
BRCA1 mutation
ovanligt 13/636 fall
Evans et al 2008

Tonin et al 2007

Seröst lågt differentierad (high grade) ovarial cancer

- 130 patienter 39 = 30% patienter hade sjukdomsalstrande *BRCA*-mutation
- Korrigerat för judisk härkomst 23%

Arnold et al ASCO 2011

Flera studier styrker detta:

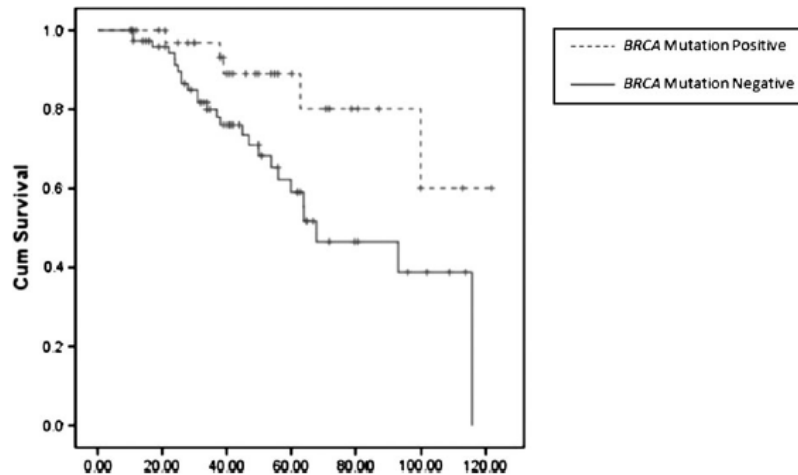
Risch et al 2001 16.4%

Pal et al 2005 16,5%

Allsop et al 2011 16,2%

Går det bättre för patienter med BRCA associerad ovarialcancer?

Variable	HR (95% CI)	P-value
Univariate analysis		
BRCA mutation	0.34 (0.13–0.89)	0.016
Platinum-sensitive disease	0.14 (0.06–0.30)	<0.001
Optimal debulking surgery	0.88 (0.43–1.82)	0.85
Consolidation treatment	0.85 (0.41–1.78)	0.60
Age ≥60 years	1.67 (0.81–3.44)	0.13
Ca125 nadir ≥20	2.33 (1.10–4.94)	0.044
Histology (serous versus nonserous)	1.49 (0.69–3.23)	0.29
Multivariable analysis		
BRCA mutation	0.33 (0.12–0.86)	0.023
Platinum-sensitive disease	0.15 (0.06–0.34)	<0.001
Ca125 nadir ≥20	1.21 (0.54–2.73)	0.64



R, hazard ratio; CI, confidence interval.

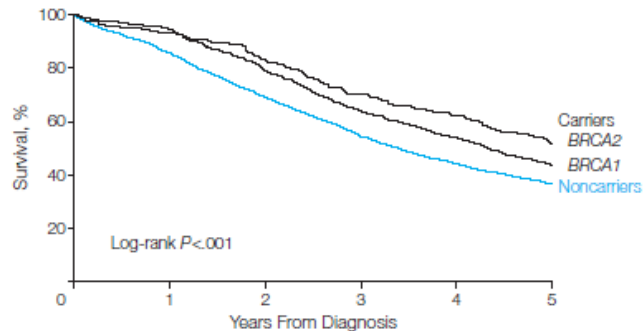
Gallagher et al 2011

Figure 1. Overall survival for BRCA mutations positive and negative patients.

Table 1. Characteristics of 3879 Study Participants by *BRCA1/2* Germline Mutation Status

Characteristics	Noncarriers (n = 2666)	<i>BRCA1</i> (n = 909)	<i>BRCA2</i> (n = 304)	P Value		
				<i>BRCA1</i> vs Noncarriers	<i>BRCA2</i> vs Noncarriers	<i>BRCA1</i> vs <i>BRCA2</i>
Diagnosis to study entry, median (IQR), mo	0.5 (0-13)	2 (0-18)	2 (0-17)			
Follow-up, median (IQR), mo	38 (18-83)	35 (18-66)	39 (21-75)			
Year of EOC diagnosis, median (range)	1998 (1981-2009)	1998 (1986-2010)	1999 (1986-2009)			
Deaths within 5 y of EOC diagnosis, No. (%)	1249 (46.8)	409 (45.0)	108 (35.5)			
Histology, No. (%)						
Serous	1769 (67)	617 (74)	213 (80)	.001	.002	.20
Mucinous	214 (8)	7 (1)	0 (0)	<.001	.02	.33
Endometrioid	324 (12)	105 (13)	24 (9)	.85	.39	.16
Clear cell	119 (4)	15 (2)	6 (2)	.13	.14	.42
Other	45 (2)	10 (1)	5 (2)			
Carcinoma, not otherwise specified	187 (7)	80 (10)	18 (7)			
Missing ^a	8 (0.3)	75 (8)	38 (13)			
Grade, No. (%)						
Well differentiated	298 (13)	18 (3)	8 (4)	<.001	<.001	.37
Poorly differentiated	543 (24)	129 (19)	28 (13)			
Undifferentiated	1382 (62)	533 (78)	184 (84)			
Missing ^a	443 (17)	229 (25)	84 (28)			
Stage (FIGO), No. (%)						
I	501 (21.0)	84 (12.3)	22 (9.5)	.03	.007	.02
II	213 (8.9)	71 (10.4)	13 (5.6)			
III	1286 (54.0)	436 (64.0)	170 (73.3)			
IV	382 (16.0)	90 (13.2)	27 (11.6)			
Missing ^a	284 (11)	228 (25)	72 (24)			
Age at EOC diagnosis, mean (SD), y	58 (12)	52 (10)	60 (11)	<.001	.04	<.001

Abbreviations: EOC, epithelial ovarian cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; IQR, interquartile range.
^aThe proportion of tumors in various categories of a variable was calculated among study participants with nonmissing data for that variable.

Figure. Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Survival According to *BRCA1/2* Status

No. at risk	0	1	2	3	4	5
Noncarriers	1047	1687	1540	1395	1225	1044
Carriers						
<i>BRCA1</i>	327	593	569	490	408	342
<i>BRCA2</i>	117	199	192	179	164	125

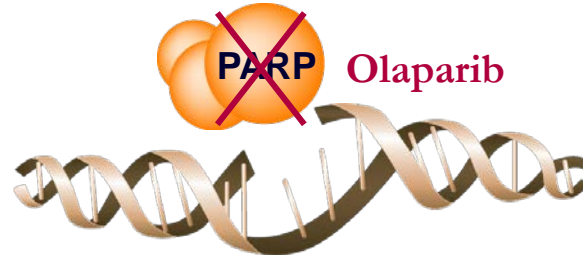
Kaplan-Meier analysis was adjusted for year of diagnosis and study.

Potentiell förklaring

- Ökad platinum sensitivitet kan förklaras genom tumörens oförmåga att reparera dubbelsträngs brott
- Detta stöds av framgången av behandling med PARP-1 inhibitorer i fas I och fas II studier samt effekten av dessa även hos BRCA-negativa patienter men platinumkänsliga tumörer

PARP-inhibitorns funktion

DNA SSB händer hela tiden i cellerna och PARP-enzymet hittar och reparerar dem



SSB ökar av bl.a. dacarbazine, temozolomide and topotecan

Under replikationsprocessen blir orepurerade SSB konverterade till DSB

Replikerande celler



Mekanism 2: potensiering

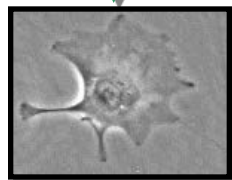
DSB ökar av platinum

Normal cell

Cancercell

Reparation via Homolog Recombination

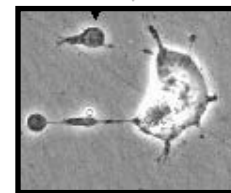
Överlever



Mekanism 1: Specifikt riktad mot tumörceller

Ingen Homolog Recombination

Cellöd





Foundermutationer: mutationer hos flera individer i en viss region

- Sverige: Småland, Västra Sverige (*BRCA1*)
- Norge: 4 olika foundermutationer (*BRCA1*)
- Finland: 20 olika mutationer
- Danmark: liknar södra Sverige och Norge
- Island: 2 mutationer (*BRCA1* och *BRCA2*)
- Ashkenazi judar: 3 foundermutationer hos 2% av befolkningen (*BRCA1* och *BRCA2*)

Klinisk uppföljning av BRCA positiv mutationsbärare

Positiv *BRCA1* eller *BRCA2* test

Möjlighet att testa släktingar

Medicinsk övervakning

Livsstil ändring

Profylaktisk kirurgi

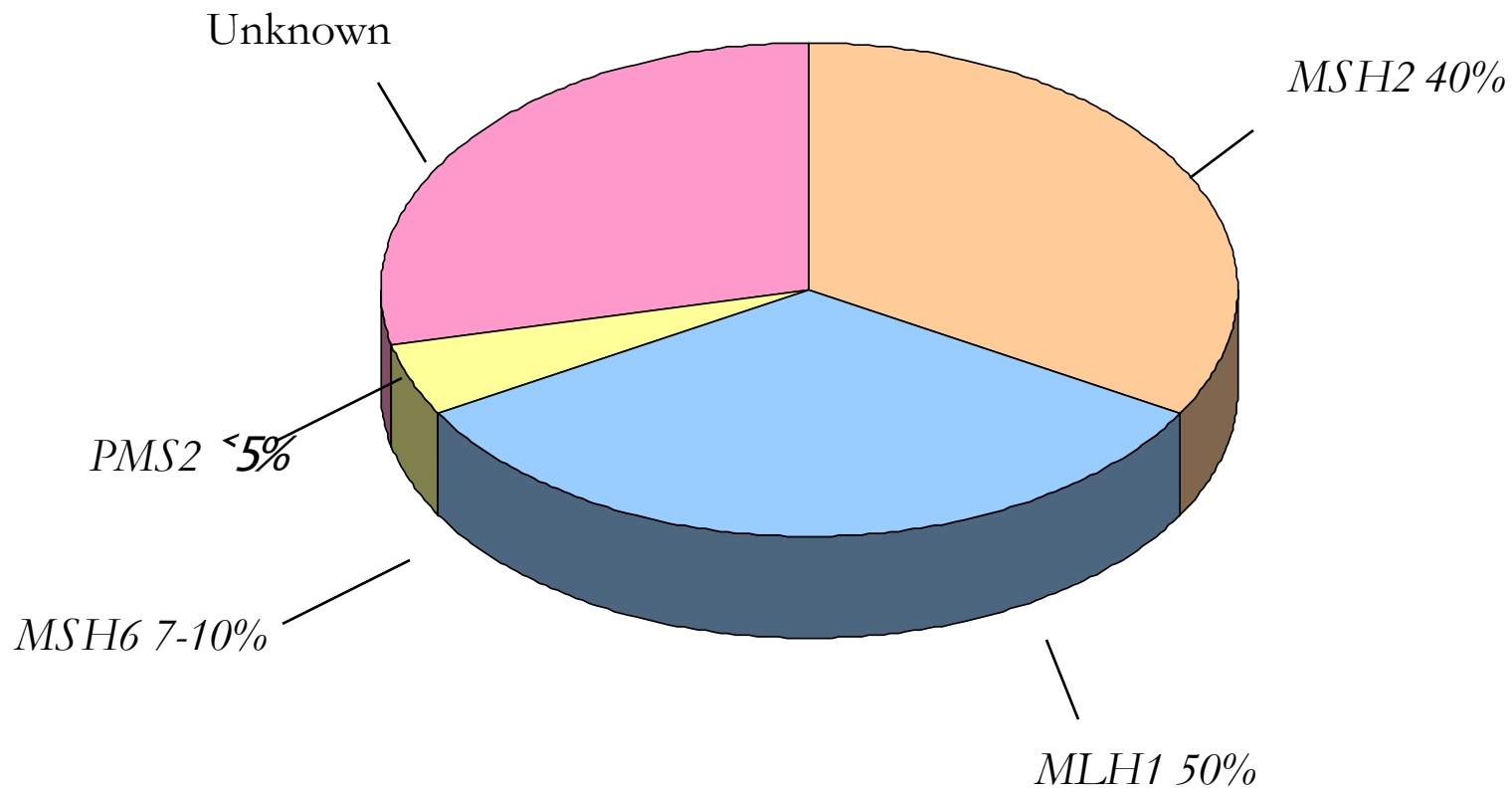
Kemo-prevention

Aldred Scott Warthin, 1866-1931,
was professor of Pathology in Michigan.
He published his seamstress' family
with an accumulation of gastrointestinal
and gynecological cancer, family G.

Warthin A.. Heredity with reference to carcinoma
Arch Intern Med 1913;12:546-55

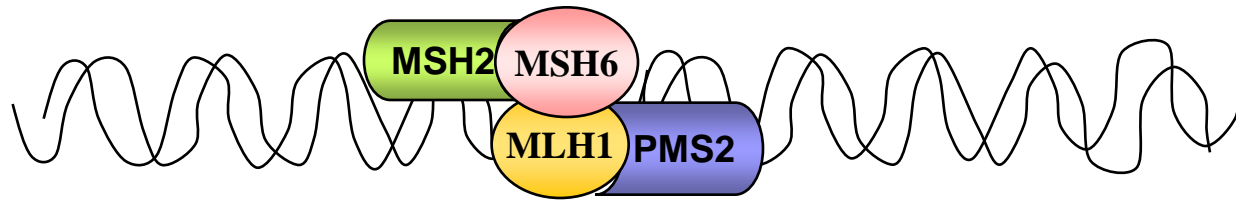


Mismatch Repair Generna är associerade med Lynch syndrom(HNPCC)

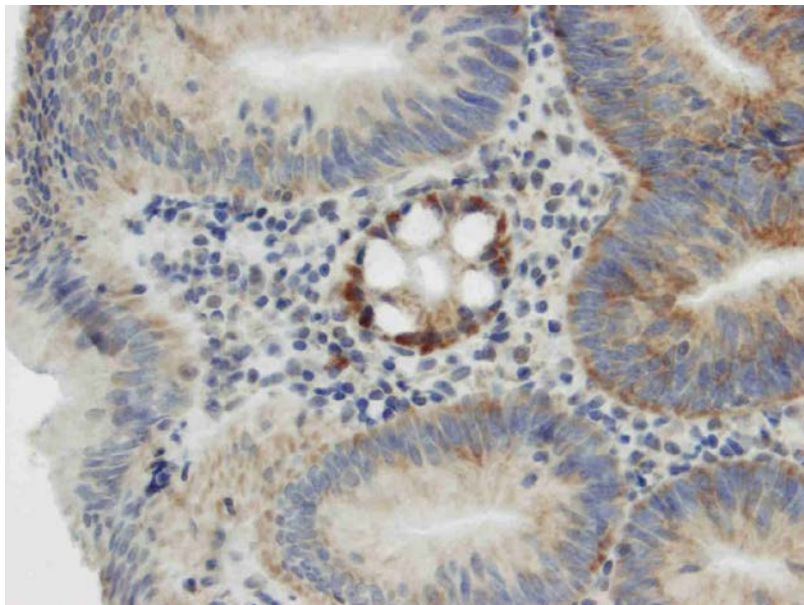


En kombination av immunhistokemi,
mikrosatellitinstabilitet analys samt
DNA-sekvensering används som
diagnosinstrument vid Lynch syndrom

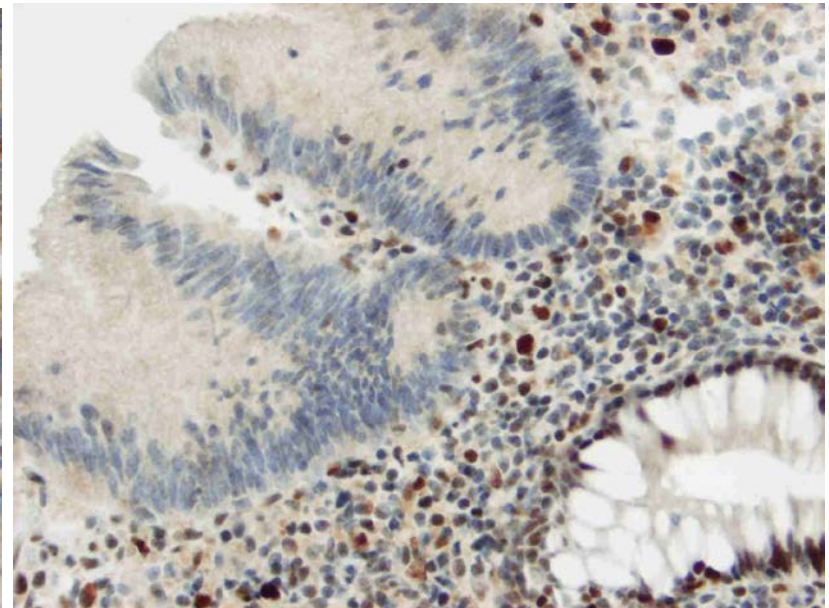
Lynch syndrom karakteriseras av defekt mismatch repair



Enzymkomplex som reparerar ev sammanblanding” mismatch” av av nucleotiderna
Förlust innebär ackumulering av replikationsfel speciellt i områden med repetitiva sekvenser
sk mikrosatelliter



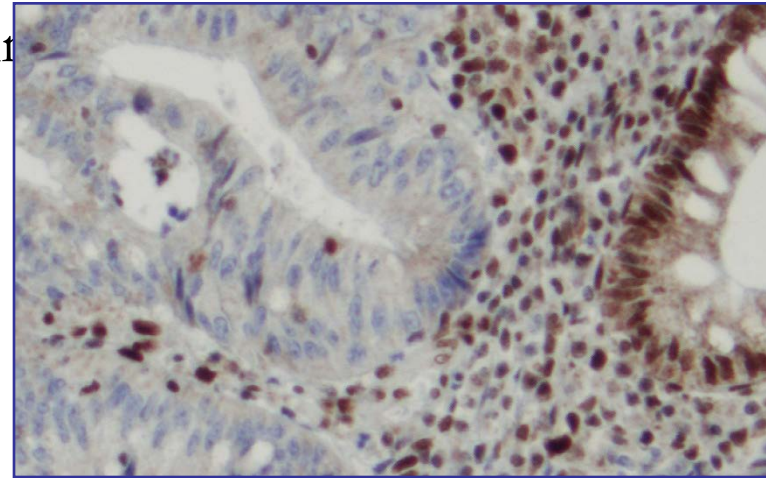
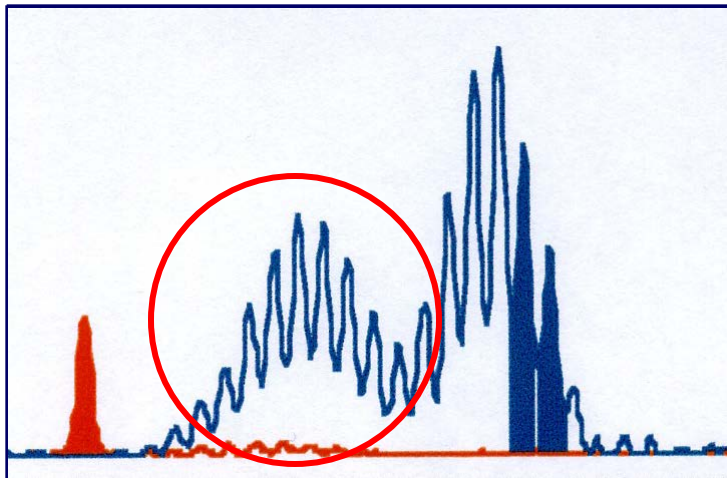
MSH2



MSH6

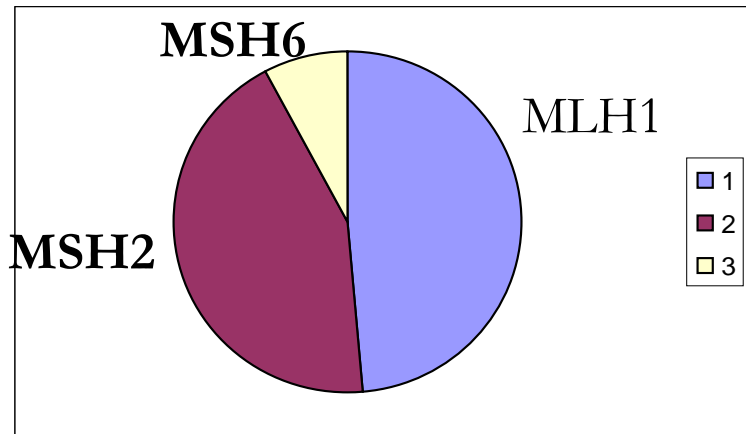
Tumörkaraktäristika vid Lynch syndrom(HNPCC)– så testar vi tumörer

- MSI – Mikrosatellitinstabilitet defekt reparation orsakar instabilitet i korta repetitiva DNA-sekvenser och sekvenserna blir olika långa



HNPC-orsakande mutationer

Worldwide ca. 500 olika mutationer



Sekvensering

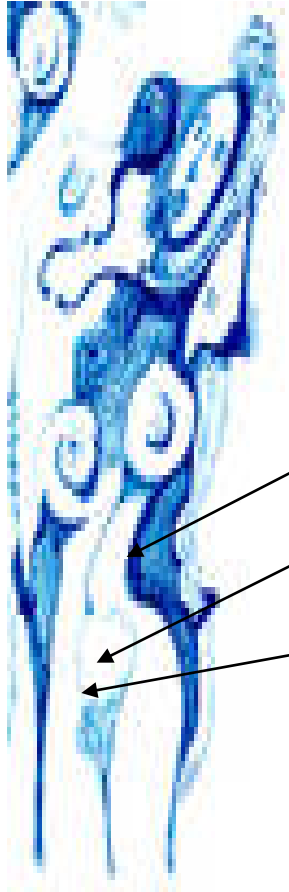
dHPLC

PTT

Stora deletioner- MLPA



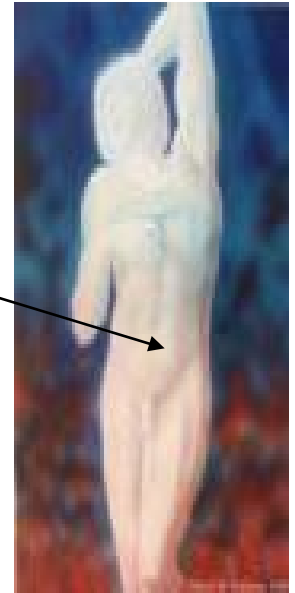
Lynch syndrom och cancerrisker



Coloncancer
70-90%

Ovarialcancer
10% - 20%

Endometriecancer
40-60%



Även ökad risk att drabbas av mindre vanliga tumörformer
som cancer i övre urinvägar, tunntarm, hud, gliom

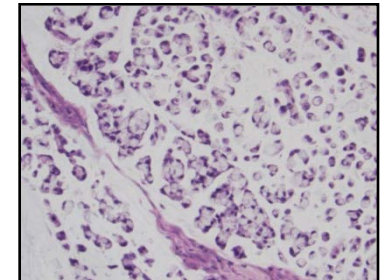
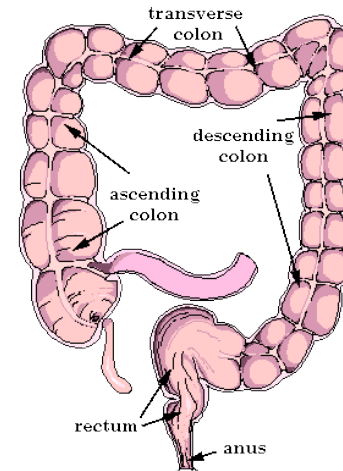
Klinik vid Lynch syndrom

- Incidens 1:1000
- Autosomal dominant
- 60-90% penetrans
- 2-5% av colorektalcancer

Median ålder 44

2/3 i högercolon

- 3-5% av all endometriecancer



Risk att insjukna i de olika cancertyperna vid Lynch syndrom

Tumörtyp	Risk	Medelålder för insjuknande
Kolorektal	30-80 %	44-61
Endometrium	20-70 %	48-62
Ovarier	7-12 %	42
Ventrikel	2-13 %	56
Övre urinvägar	1-12 %	55
Tunntarm	1-7 %	49

MSH6

MSH2

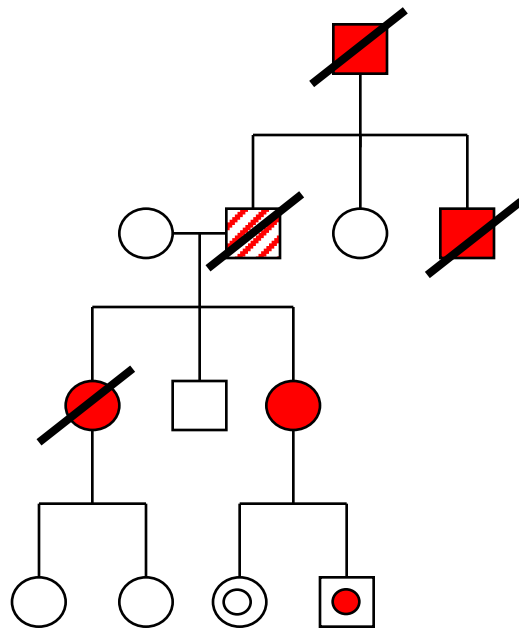
Karakteristika hos gynekologiska tumörer vid Lynchs syndrom

Ovarialcancer

- Ofta synkrona med endometriecancer
- Tidig insjuknande ålder medelålder 40-45 år
- Histologi: mucinös och endometroid subtyp dominerar

Endometriecancer

- Medelålder för insjuknande är under 50 år
- Ofta diagnostiserade i tidigt stadium
- Histologi: oftast endometroida, lågt differentierade? Mer frekvent djupinfiltration?



Man avliden i ventrikelcancer 60 år

Två bröder, den ene med ventrikelcancer, den andre polyper, båda ca. 70 år

Två systrar med uterus cancer 43 resp. 47 år

Mutation i MSH2

Ventrikelcancer i tidigare generationer !

Endometriecancer vanligt !



Andra potentiella gener associerade med ovarialcancer

- 360 patienter med ovarialcancer MSKCC oselecterat konsekutivt material som sekvenserats
- 17,5% BRCA1 och BRCA2
- 5% mutationer i 10 andra gener
- TP53
- RAD51C
- RAD50
- PALB2
- NBN
- MSH6
- MRE11
- **CHEK2**
- **BRIP1**
- BARD1

Presenterat av N Kauff på International ovarian cancer meeting MD Anderson 2011

Screening och ovarialcancer

- Osäkra data om man verkligen kan hitta den ovarialcancer med screening
- Ingen vinst i totalöverlevnad med screening oavsett risk hos den enskilda kvinnan

Screening bör endast användas "like a bridge"
dvs innan kvinnan är redo att genomgå
profylaktisk kirurgi

Profylaktisk ooforektomi

- Sänker risken att drabbas av ovarialcancer med >85%
 - Rebbeck et al, *NEJM* 2002; Kauff et al, *NEJM* 2002; Finch et al, *JAMA* 2006; Domchek et al *JAMA* 2010
- Sänker risken att drabbas av bröstcancer med 50%
 - Eisen et al, *JCO* 2005; Kramer et al, *JCO* 2005; Domchek et al. *JAMA* 2010
- Sänker dödligheten (HR, 0.40 [95% CI, 0.26-0.61])
 - Domchek et al, *JAMA* 2010

Profylaktisk Salpingooforektomi (SOEB)

Vid profylaktisk SOEB är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutveckling

En profylaktisk SOEB bör utföras laparoskopiskt och bör utföras av en van gynekologisk tumörkirurg som är väl förtrogen med ovarialcancerkirurgi

Noggrann histologisk undersökning av hela tuban och ovariet ska göras. Cirka 5 % ockult cancer har påvisats hos BRCA-bärare vid profylaktisk kirurgi (Lu et al. 2000, Callahan et al. 2007)

Kan HRT användas efter profylaktisk ooforektomi ?

- NCCN guidelines:
 - “Recommend RRSO ideally between 35-40”
- Risker med för tidig menopaus
 - Övergångsbesvär, kardiovaskulära och benskörhet

Study Design

PROSE studien

- Prevention and Observation of Surgical Endpoints (PROSE) study group
- 20 centers from the US and Europe
- Eligibility criteria:
 - Deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation
 - At time of study ascertainment at least one ovary
 - No breast or ovarian cancer prior to ascertainment
 - No bilateral mastectomy prior to oophorectomy
 - At least 6 months follow up

Domchek et al ASCO 2011

Prospektiv kohortstudie

Subject Characteristic	N (%)
<i>BRCA1</i> mutation	795/1299 (61%)
<i>BRCA2</i> mutation	504/1299 (39%)
Mean age at ascertainment	37.7 Years
RRSO	321/1299 (25%)
HRT use following RRSO	144/321 (45%)
Breast cancer	213/978 (22%)
Breast cancer following RRSO	42/321 (13%)

Breast cancer with and without RRSO (+/- HRT)

	HRT Use: RRSO:	Never No	Never Yes	Post-RRSO Yes
Mean age at RRSO		--	45.0 (20.5-79.0)	40.8 (29.4-63.4)
Mean age at start of follow up		34.4 (18.1-90.4)	--	--
Mean follow-up to BC		4.8 (0.5-17.6)	2.7 (0.5-6.0)	4.9 (0.8-20.2)
Mean age at BC		40.9 (22.2-71.9)	46.3 (33.3-63.3)	46.5 (36.1-63.1)
Mean follow-up to censoring (Yrs)		5.1 (0.5-27.8)	3.6 (0.5-18.8)	5.4 (0.6-27.4)
Total Sample (N)		867	177	144
BC Diagnosed During Follow-up		194 (22%)	22 (12%)	20 (14%)
	HR (95% CI)	[1]	0.56 (0.34-0.93)	0.43 (0.26-0.72)
BRCA1 (N)		520	115	105
BC Diagnosed During Follow-up		118 (23%)	16 (14%)	17 (16%)
	HR (95% CI)	[1]	0.58 (0.32-1.05)	0.49 (0.28-0.86)
BRCA2 (N)		347	62	39
BC Diagnosed During Follow-up		76 (22%)	6 (10%)	3 (8%)
	HR (95% CI)	[1]	0.46 (0.18-1.13)	0.22 (0.05-1.00)

Breast cancer and HRT use without RRSO

	HRT Use:	Never	Ever
	RRSO:	No	No
Mean age at start of follow up		34.4 (18.1-90.4)	45.6 (18.7-90.0)
Mean follow-up to BC		4.8 (0.5-17.6)	7.4 (0.9-20.6)
Mean age at BC		40.9 (22.2-71.9)	56.4 (40.1-80.1)
Mean follow-up to censoring		5.1 (0.5-27.8)	5.9 (0.5-27.7)
Total Sample (N)		867	111
BC Diagnosed During Follow-up		194 (22%)	19 (17%)
HR (95% CI)		[1]	0.52 (0.33-0.82)
BRCA1 (N)		520	55
BC Diagnosed During Follow-up		118 (23%)	5 (9%)
HR (95% CI)		[1]	0.31 (0.13-0.73)
BRCA2 (N)		347	56
BC Diagnosed During Follow-up		76 (22%)	14 (25%)
HR (95% CI)		[1]	0.71 (0.40-1.26)

Typ av HRT

	HRT Use: RRSO:	Never None	Combination HRT RRSO Only	ERT TAH-BSO
Mean age at surgery		--	40.4 (31.2-50.9)	40.1 (29.4-56.1)
Mean age in controls		34.4 (18.1-90.4)	--	--
Mean follow-up to BC		4.8 (0.5-17.6)	2.9 (0.8-6.4)	4.7 (1.2-10.5)
Mean follow-up to censoring		5.0 (0.5-27.8)	4.5 (0.6-10.4)	6.6 (0.7-27.4)
Total Sample (N)		893	47	66
BC diagnosed during follow-up		195 (22%)	6 (13%)	8 (12%)
HR (95% CI)		[1]	0.47 (0.21-1.04)	0.41 (0.17-0.96)
BRCA1 (N)		540	31	54
BC diagnosed during follow-up		119 (22%)	5 (16%)	7 (13%)
HR (95% CI)		[1]	0.55 (0.23-1.35)	0.41 (0.17-0.96)
BRCA2 (N)		353	15	12
BC diagnosed during follow-up		76 (22%)	0	1 (8%)
HR (95% CI)		[1]	No events	0.33 (0.04-2.47)

Slutsats

- I denna prospektiva studie var inte HRT efter profylaktisk SOEB associerat med ökad risk för bröstcancer
 - Ingen signifikant skillnad observerades när man jämförde patienter som genomgått profylaktisk SOEB och tagit HRT med dem som genomgått profylaktisk SOEB och inte tagit HRT
 - Typ av HRT hade ingen betydelse men antalet patienter i studien var litet
 - *BRCA1*-mutations bärare som inte genomgått profylaktisk SOEB men tog HRT hade förvånande nog i denna studie en sänkt risk att drabbas av bröstcancer . Detta har man sett i en tidigare studie (Eisen et al, JNCI 2008)
- Korttidsanvändning av HRT (mindre än 5 år) kan rekommenderas *BRCA1/2* mutationsbärare som genomgått profylaktisk SOEB

Bröstcancerrisk

RR

- •P-piller 1.24 *Lancet* 1996;347:1713
- •HRT 1.24 *JAMA* 2003;209:3243
- •Grapefrukt 1.30 *Br J Cancer* 2007;97:440

P-piller och *BRCA* mutation

Metaanalys visat signifikant riskreduktion av ovarialcancerrisken med ett OR på 0.57; 95% CI: 0.47-0.70; $p < 0.001$

Ingen signifikant ökad bröstcancerrisk BRCA1 OR: 1.08; $p = 0.250$, BRCA2 (OR: 1.03; $p = 0.788$)

(subgrupp med signifikant ökad risk hos BRCA1 bärare som ätit P-piller före 30 år i mer än 5 år OR: 1.48; 95% CI: 1.14-1.92)

- Viktigt med samsyn både för patienter och kollegor som genomför ingreppen/skriver ut läkemedel
- Vid osäkerhet kontakt med regionala onkologiska centra/kvinnoklinik för diskussion
- Endast riktlinjer kan ges
- Individuella bedömningar måste göras utifrån släkträdets

Ur nationella vårdprogrammet för ovarialcancer

- Anamnes avseende cancerhereditet tas på alla patienter som insjuknat i ovarialcancer.
- Vid misstanke om ärftlig ovarialcancer bör patienten erbjudas remiss till cancergenetisk mottagning för utredning.
- P-piller kan erbjudas mutationsbärare.
- Profylaktisk kirurgi bör föregås av cancergenetisk utredning.
Mutationsbärare rekommenderas profylaktisk bilateral salpingooforektomi efter avslutad barnafödande eller vid cirka 40 års ålder.
- Vid profylaktisk salpingooforektomi bör detta anges på PAD-remissen.

Ur vårdprogrammet

Ärftlig tjocktarmscancer

Gynekologisk cancer

Innan 70 års ålder är risken vid Lynchs syndrom är risken för endometriecancer 20-70 % risken för ovarialcancer 7-12 % . Profylaktisk total hysterektomi med bilateral salpingooforektomi kan därför övervägas och diskuteras med postmenopausala kvinnor samt premenopausala kvinnor som avslutat familjebildningen, i synnerhet bärare av *MSH6*-mutation som löper en högre risk att drabbas av endometriecancer. Hos kvinnor med Lynchs syndrom som opereras för kolorektal cancer kan/bör samtidig resektion av livmoder/äggstockar övervägas. De som inte önskar ovan nämnda profylaktiska ingrepp rekommenderas årliga gynekologiska undersökningar enligt nedan.

Behandling av endometriecancer och ovarialcancer vid Lynchs syndrom är densamma som vid sporadisk cancer och är i första hand kirurgisk.

Ur vårdprogrammet

Ärftlig tjocktarmscancer

Endometrie- och ovarialcancer

Det finns studier som visar att kontrollprogram för endometrie- och ovarialcancer kan bidra till att cancer och premaligna lesioner upptäcks på ett tidigt stadium. Effekten av dessa kontrollprogram är inte lika uppenbar som för kolorektal cancer. Studier avseende Lynchs syndrom har huvudsakligen fokuserat på endometrie- och ovarialcancer och det är därför svårt att dra några slutsatser avseende ovarialcancer. Rekommendationerna varierar eftersom data saknas. En möjlighet är kontroll från 35 års ålder som innefattar gynekologisk undersökning, ultraljud och i förekommande fall, eventuellt kontroll av CA-125 samt endometriebiopsi. Kontrollerna skall ske hos gynekolog som väl känner till problematiken kring ärftlig gynekologisk cancer. Lämpligt intervall för gynekologisk undersökning är okänt, men 1-2 års intervall har föreslagits.

Övrig cancer associerad med Lynchs syndrom

Förekommer cancer i ventrikel, tunntarm eller övre urinvägar i familjehistorien rekommenderas kontroller för dessa cancerformer. Effektiviteten av detta är dock inte känd idag.

Tabell 4. Rekommenderad uppföljning vid Lynchs syndrom

Organ	Undersökning	Intervall (år)	Startålder	
Kolon/rektum	Koloskopi	1-2	20-25 år	
Endometrium/ovarium*	gynekologisk undersökning ultraljud, CA-125	1	30-35 år	
Nedanstående kontroller rekommenderas vid förekomst av dessa tumörer i familjen				
Urinvägar*	ultraljud njurar, urincytologi	1-2	25-35 år	
Ventrikel*	gastroduodenoskopi	1-2	30-35 år	

*evidensbaserad data angående överlevnad finns inte men kontroller rekommenderas

Förslag på tillägg

- Ex..... och bör leda fram till profylaktisk HIT och SEB när kvinna känner sig mogen för det

De fem vanligaste frågorna

- 1) Kan *BRCA* mutationsbärare och dennes döttrar äta P-piller?
- 2) Vilken typ av P-piller, i så fall?
- 3) *BRCA* bärare som genomgått profylaktisk SOEB få HRT?
- 4) Vid vilken ålder skall profylaktisk SOEB genomföras?
- 5) Vilka patienter skall dessutom hysterektomeras? Alla?? Ingen? Vissa/Vilka?

1) Kan *BRCA* mutationsbärare och dennes döttrar äta P-piller?

SVAR: Ja, den eventuella risk man lägger på kvinnan är försumbar jämfört med den risk kvinnan har att drabbas av bröstcancer pga sin heriditet

- Kombinerade P-piller sänker risken att drabbas av ovarialcancer (ej mucinös ovarialcancer) för så väl icke mutationsbärare med 30-50%
- Risken att drabbas av bröstcancer är oklar många studier med motstridiga resultat

2) Vilken typ av P-piller, i så fall?

Svar: Kombinerade P-piller så väl hög- som lågdoserade man inte sett samma skyddande effekt i mini-piller även om ett visst skydd sannolikt finns. P-piller skyddar inte mot mucinös ovarialcancer

2) Kan *BRCA* mutationsbärare som genomgått profylaktisk SOEB få HRT?

- ”Att hamna i prematur menopaus, framförallt om kirurgi utförts före 40 års ålder, innebär en ökad risk för osteoporos, depression och nedsatt libido”
- ”Ur bröstcancersynpunkt talar icke randomiserade studier för att HRT upptill fem års tid inte medför en ökad risk efter profylaktisk SOEB på grund av HBOC Utifrån den begränsade litteraturen rekommenderas viss försiktighet men det förefaller som att hormonell substitution kan ges under 5 år, därefter bör en individualisering ske”
- ”Diskussion med kvinnan bör föras angående vinster och risker med HRT.”

4) Vid vilken ålder skall profylaktisk SOEB genomföras?

Svar: Efter avslutad familjebildning eller vid ca 40 år. Det är viktigt att studera släkträdets för individuell bedömning samt att väga in om det är en *BRCA1* eller *BRCA2* mutation som finns i familjen. Om kvinnan ej vill genomgå profylaktisk kirurgi så kan det efter 40 år här vara på sin plats med Ultraljud och CA-125 kontroll

5) Vilka patienter skall dessutom hysterektomeras? Alla?? Ingen? Vissa/Vilka?

Svar:

Att samtidigt med profylaktisk SOEB överväga profylaktisk hysterektomi kan göras i enskilda fall men ej rutinmässigt

(den lilla del av tuban som kvarlämnas i själva uterus är ej tillräckligt skäl för att hysterektomera 92% av tubarcancern sitter i mitten och distala delen)

Inga säkra data talar för att HRT i form av östrogen progesteron skulle ge större risk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen

Bröstcancerpatienter som medicinerar med Tamoxifen??

Komplikationsrisk (4-5%)/operationsrisk måste ställas i relation till endometrie cancer risk

Vårdtid HIT minst 1 dygn, SS 2-3 V (LAVH) vs LSSOEB dagkirurgi, SS 3-7 dagar (CB)

Endometrie cancer upptäcks dessutom tidigt pga blödning

Vid Lynch syndrom bör såväl hysterektomi samt salpingoforektomi utföras

INDIVIDUELL BEDÖMNING

Framtidens utmaningar vad gäller ärftlig ovarialcancer

- Kommer vi att hitta screening instrument som kan ersätta förebyggande kirurgi?
- Kommer kemopreventionen i framtiden kunna ersätta så väl screening som förebyggande kirurgi??
- Kommer patienter med BRCA associerad ovarialcancer kunna erbjudas individualiserad målstyrd onkologisk terapi?
- Kommer vi att kunna identifiera kombinationer av traditionell kemoterapi och målstyrda läkemedel som ökar överlevande/boten av BRCA associerad ovarialcancer?
- Kommer patienter med somatisk *BRCA* mutation kunna dra nytta av dessa behandlingar?

Tack för ordet!



PARP1

- Poly ADP-ribosepolymerase1: Enzym som signalerar DNA skada
- Inhibition av PARP1 ökar effekten av cytostatika som platinum, alkylere men även effekten av strålning
- Inhiberare av PARP1 har visat sig ha effekt hos BRCA-pos tumörer (såväl germline som somatiska)