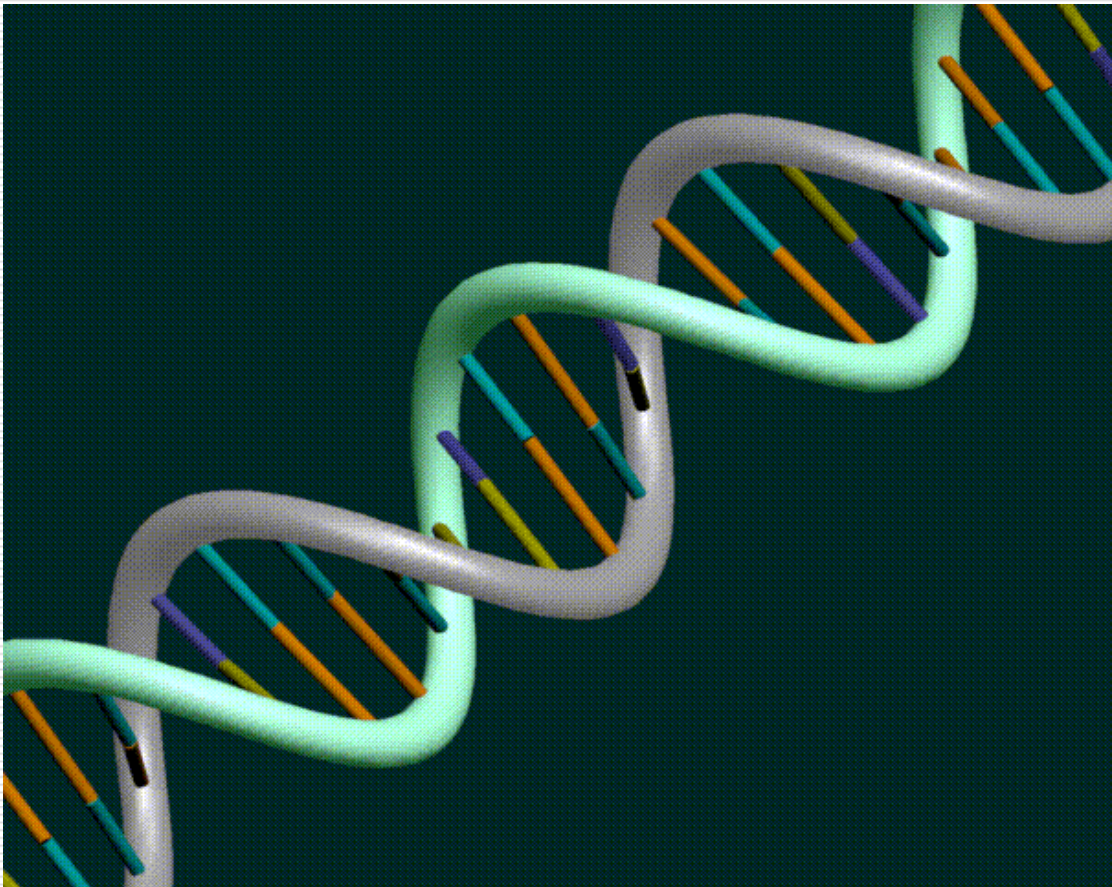


# Arvelig cancer - gynækologi



Anne-Marie Gerdes

Klinisk Genetik

OUH

April 2008

# Arvelig cancer

- Modellsystem for cancerudvikling generelt
- Identifikation af høj-risiko grupper

# Regulation af cellevækst

## Vækstfremmende gener:

øget syntese af vækstfaktorer

øget aktivitet af receptorer

øget aktivitet af signaltransduktionsveje

øget aktivitet af transkriptionsfaktorer

## Vækstinhiberende gener:

**gatekeeper gener**

**caretaker gener**

**Apoptose**

**Senescence**

**Angiogenese**

**Invasion og metastasering**

# Arvelige cancersyndromer

## **Autosomal dominant**

**Mamma-ovariecancer syndrom**

**Cowden's syndrom**

Familiær colonpolypose (FAP)

**Gorlin's syndrom**

**Hereditær nonpolypøs colorektal cancer (HNPCC)**

**Li Fraumeni syndrom**

Malignt melanoma syndrom

Multipel endokrin neoplasi type 1,2

Neurofibromatose 1,2

Prostatacancer syndromer

Retinoblastom

von Hippel Lindau's syndrom

Diffus ventrikelcancer

## **Autosomal recessiv**

Ataxia telangiectasi

Bloom's syndrom

Cockayne's syndrom

Fanconi's anæmi

Nijmegen breakage syndrom

Severe combined immuno deficiency (SCID)

Werner's syndrom

Xeroderma pigmentosum

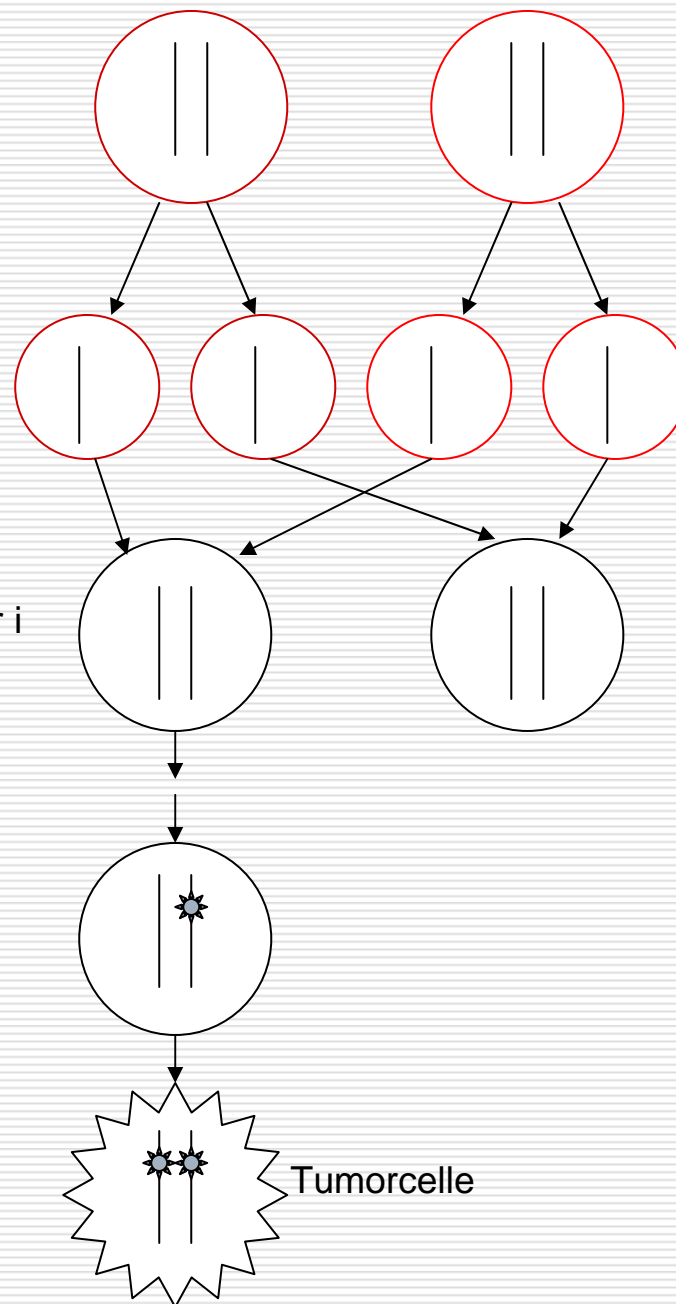
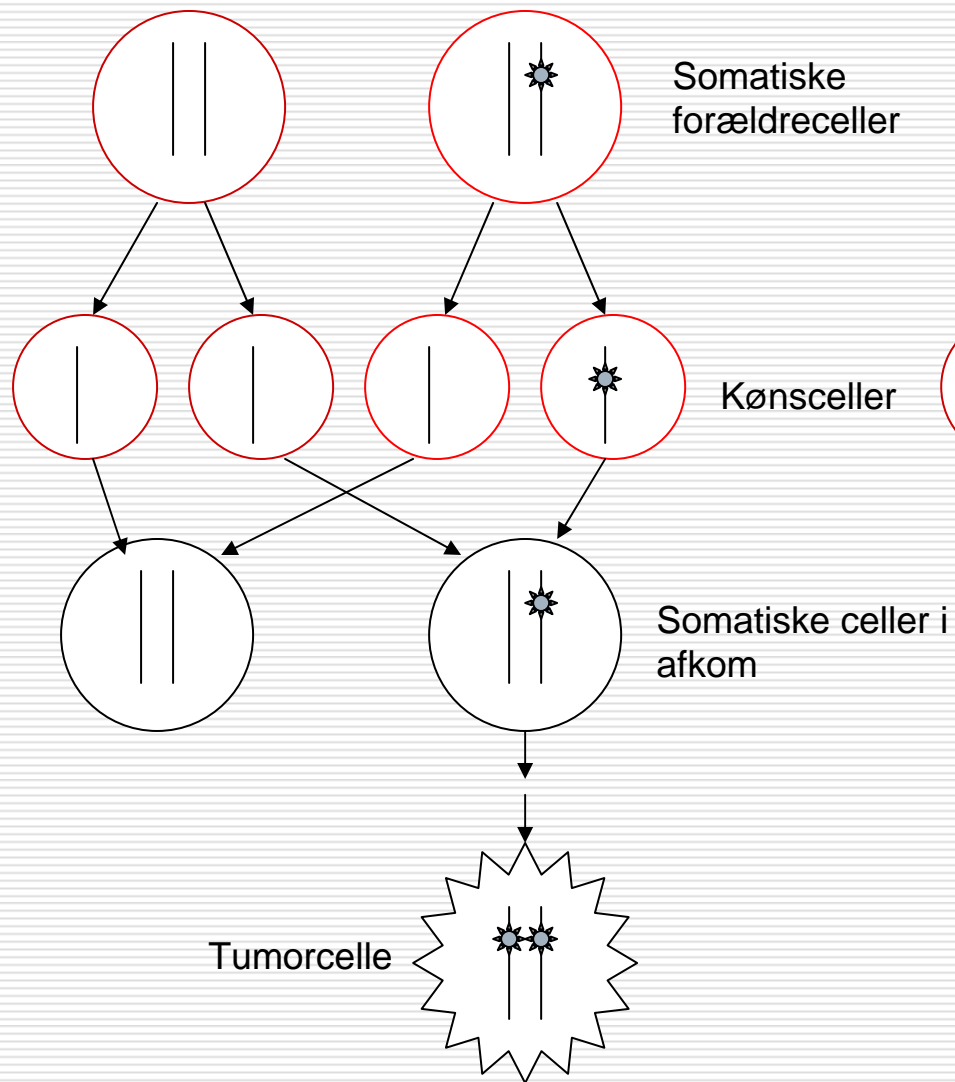
MYH-polypose

## **Kønsbunden recessiv**

Wiscott Aldridge syndrom

## Arvelig cancer - germline mutation

## Sporadisk cancer - somatisk mutation



# Arvelige cancersyndromer

---

Tidlig debut

Flere afficerede familiemedlemmer

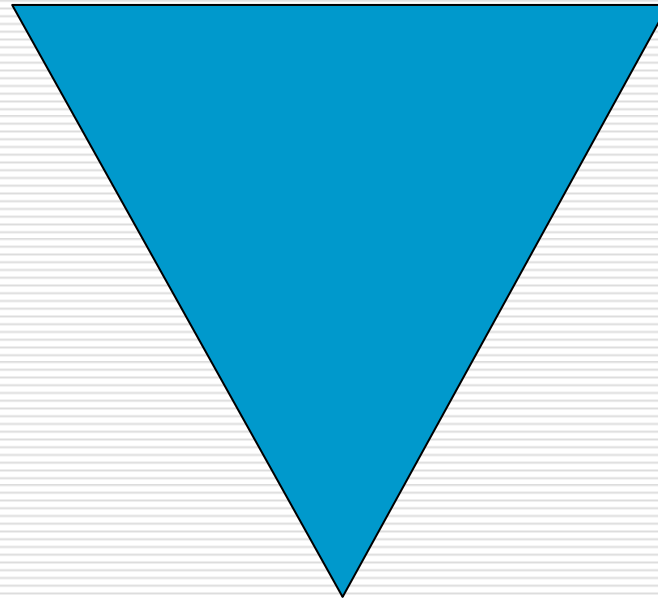
Bilateral cancer

Cancer i flere organer

---

**Genetisk udredning  
og rådgivning**

Genetisk testning



Kliniske kontroller  
profylaktisk operation

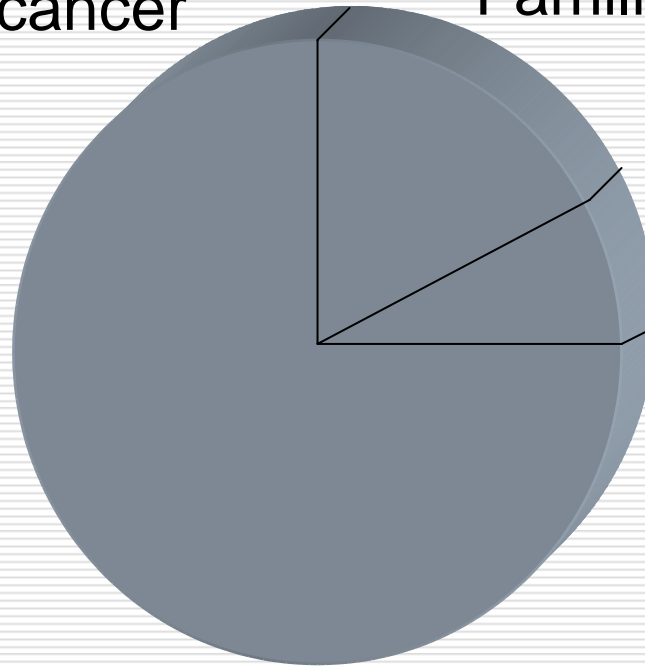
# Fordeling af mammacancer

---

Sporadisk mammacancer  
70-80%

Familiær mammacancer  
15-20%

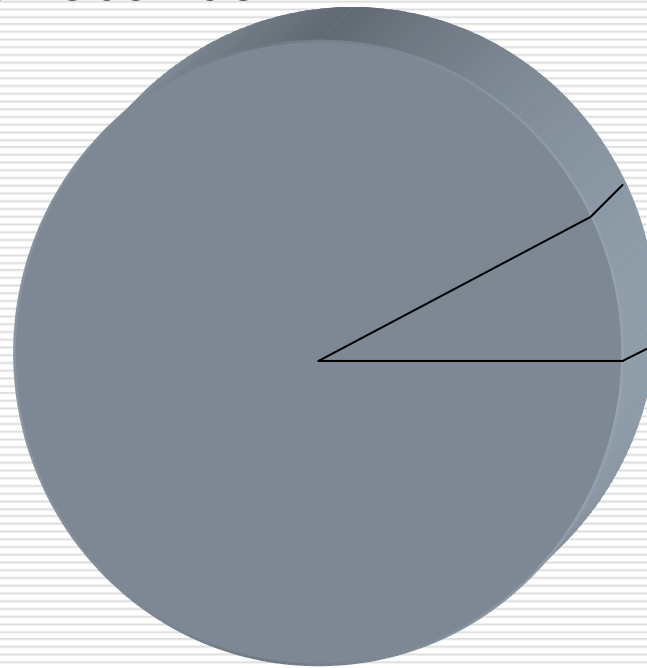
Arvelig mammacancer  
5-10%



# Fordeling af ovariecancer

---

Sporadisk ovariecancer  
ca. 90%



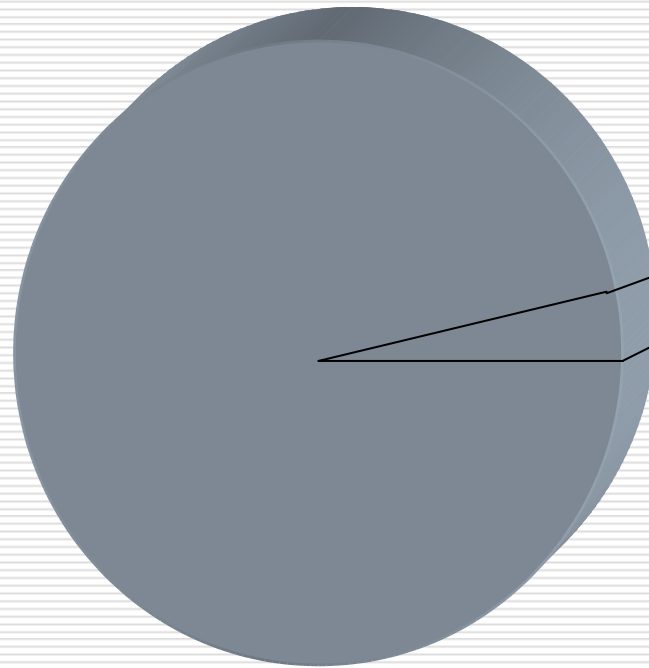
Arvelig ovariecancer  
ca. 10%

---

# Fordeling af endometriecancer

---

Sporadisk endometriecancer  
ca. 95%



Arvelig  
endometriecancer  
ca. 5%

---

# Sporadisk mammacancer

---

70-80% af mammacancer patienter

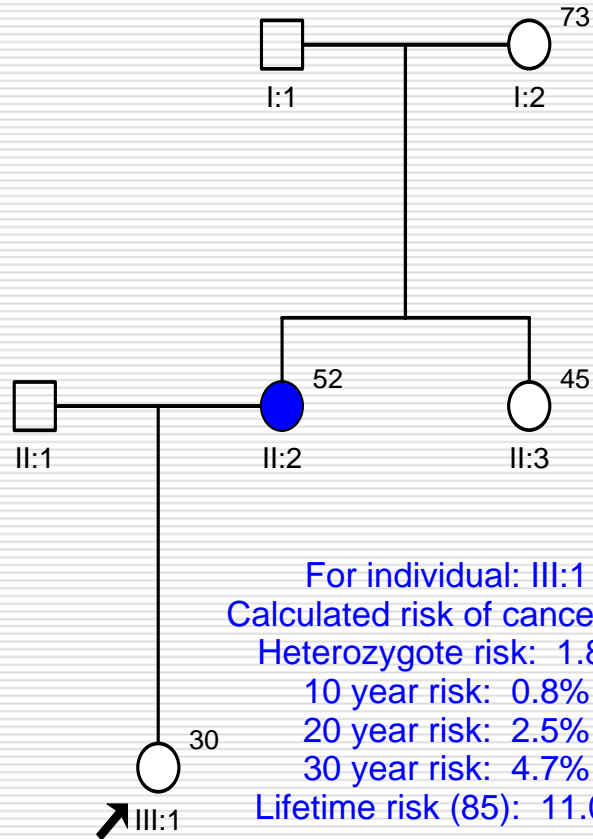
Alder

Hormonelle faktorer

Diæt?

---

# Ex. sporadisk mammacancer



# Familiær mammacancer (moderatrisiko)

---

15-20% af mammacancer patienter

2 eller flere tilfælde af mammacancer i familien

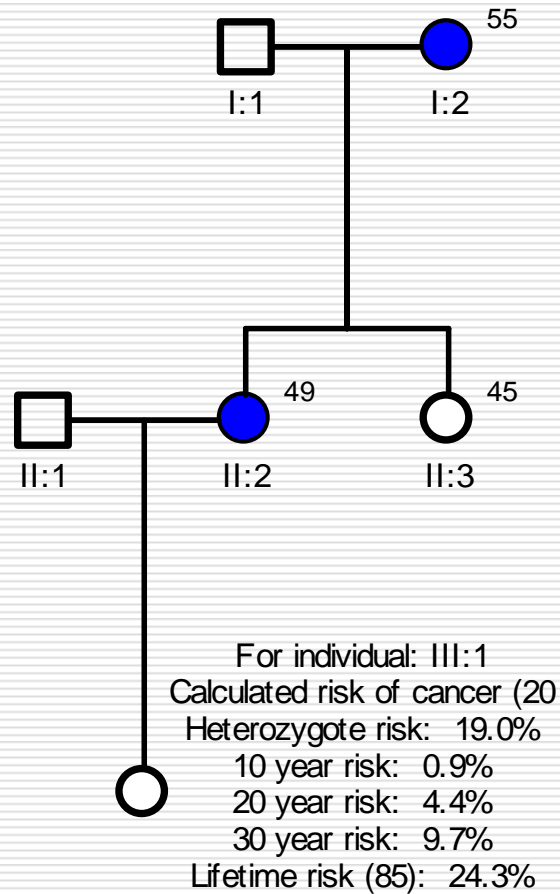
Ofte sen debut (>50 år)

Ikke ovariecancer i familien

Raske overspringende generationer

---

# Ex. familiær mammacancer



# Arvelig mammacancer (højrisiko)

---

~5% af mammacancer patienter

Monogen dominant arvegang

Kønsuafhængig arvegang

Kønsafhængig penetrans

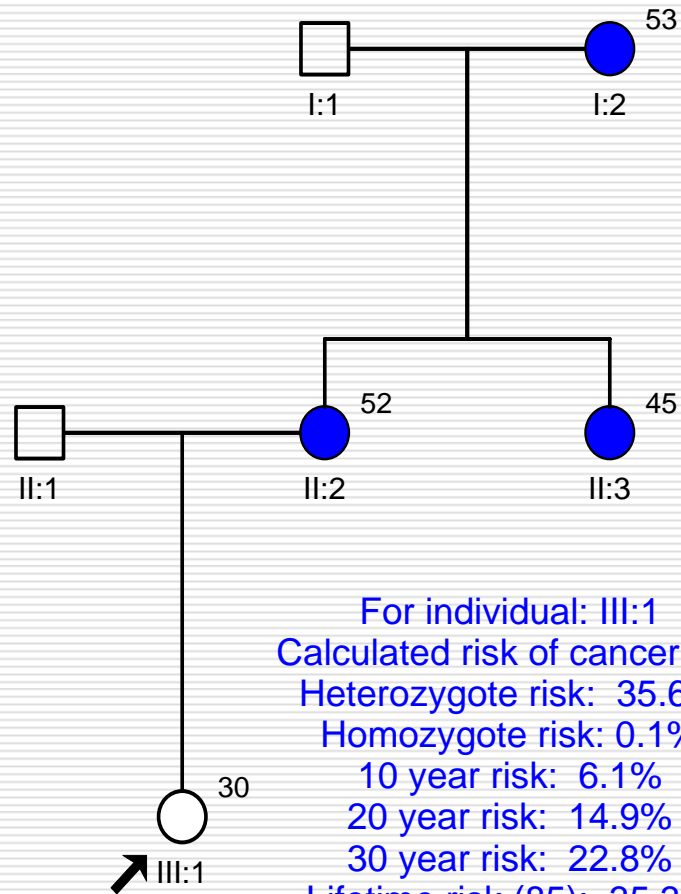
Tidlig debut

Forekomst af ovariecancer

BRCA1,2-generne

---

# Ex. arvelig mammacancer



For individual: III:1  
Calculated risk of cancer (30  
Heterozygote risk: 35.6%  
Homozygote risk: 0.1%  
10 year risk: 6.1%  
20 year risk: 14.9%  
30 year risk: 22.8%  
Lifetime risk (85): 35.3%

# Syndromer med øget risiko for mammacancer

---

Mamma-ovariecancer syndrom

Cowden's syndrom

Li-Fraumeni's syndrom

Heterozygoti for ataxia telangiectasi

Arveligt malignt melanom (dysplastisk nævus syndrom)

Peutz-Jaegher's syndrom

Klinefelter's syndrom

Lobulær mammacancer og linitis plastica

---

# RR for ovariecancer – relateret familieanamnese

---

	RR	Livstidsrisiko (%)
Ingen familieanamnese	1.0	1.9
1 2°slægtning OC	2.9	4.6
1 1°slægtning OC*	3.4	5.4
2 el. 3 slægtninge OC	4.6	7.2
HBOC	25-30	25-50

\* Tendens til højere risiko når ung alder ved diagnose

# Mater mammacancer

---

Datters risiko op til 50 år	Mammacancer SMR (kumulativ risiko)	Ovariecancer SMR (kumulativ risiko)
Mater cancer alle aldre	1.99 (3.1%)	1.28 (0.4%)
Mater cancer <40 år	4.97	1.11

# Mater ovariecancer

---

Datters risiko op til 50 år	Mammacancer SMR (kumulativ risiko)	Ovariecancer SMR (kumulativ risiko)
Mater cancer alle aldre	1.79 (2.6%)	2.38 (0.9%)
Mater cancer <40 år	4.15	7.67

# Mater mamma-ovariecancer

---

Datters risiko	Mammacancer SMR (kumulativ risiko)	Ovariecancer SMR (kumulativ risiko)
Mater cancer alle aldre	5.93 (7.6%)	12.15 (3.3%)

Mammacancer hos mater ~ mammacancer hos datter

Ovariecancer hos mater ~ mamma- og ovariecancer hos datter

# Syndromer med øget risiko for ovariecancer

---

## **Carcinom:**

Mamma-ovariecancer  
syndrom (5-15%)

Site specific ovariecancer

HNPCC (<5%)

## **Non-epiteliale tumorer:**

Cowden's syndrom

Li-Fraumeni's syndrom

Peutz-Jaegher's syndrom

Gorlin's syndrom

Gonade dysgenesi

Ollier's syndrom

Maffucci's syndrom

# BRCA1/2-mutationer ~ histologi v ovariecancer

<b>Histologi</b>	<b>BRCA1 (%)</b>	<b>BRCA2 (%)</b>
Serøs	30	36
Endometroid	8	13
Primær peritoneal	2.5	4
Malign granulosa	0.5	1
Malign Brenner	0.5	0
Clear celle	0.5	0
Mucinøs	0	0
Borderline	0	0
Adenocarcinom NOS	48	38
Unconfirmed	9	9

# Incidens af BRCA1/2-mutationer

~ histologi af ovarietumorer

Populations-baserede undersøgelser	Mucinøs	Borderline	Non-mucinøs/ borderline
Risch 2001	0/44	0/134	60/478
Stratton 1997	0/45	1/19	12/310
Pal 2005	0/19	0/23	32/193
Non-Jewish	0/108	1/176	104/981
Hirsh-Yeshezkel 2003	1/43	4/117	228/736
Lu 1999	0/6	0/16	14/32
Jewish	1/49	4/133	242/768

# Danske BRCA1/2-mutationer

---

445 invasive epitheliale ovariecancere<sup>1</sup>

26 (5.8%) BRCA1/2-mutationer:

22 BRCA1 mutationer (4.9%) *(84.6%)*

4 BRCA2 mutationer (0.9%) *(15.4%)*

318 BRCA1/2 familier i DK (01.04.06)<sup>2</sup>

203 BRCA1 *(63.8%)*

115 BRCA2 *(36.2%)*

---

<sup>1</sup> Søgaard et al. 2008

<sup>2</sup> Gerdes et al. 2008

# Syndromer med øget risiko for endometriecancer

---

HNPC

Cowden's syndrom

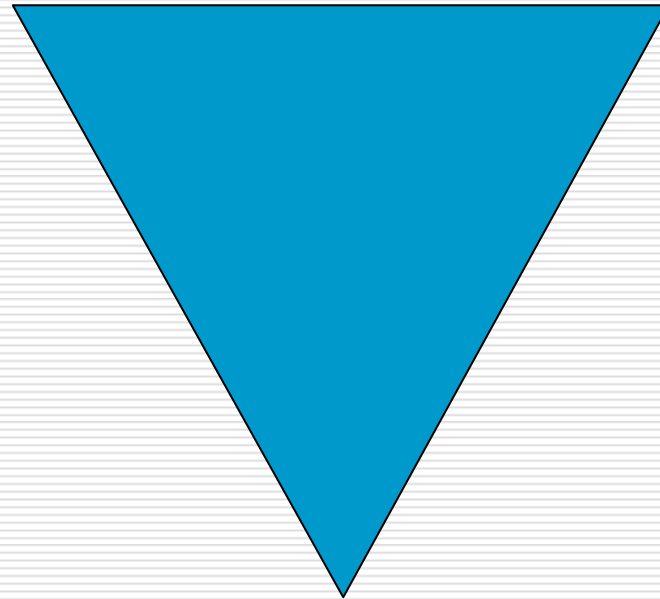
Mamma-ovariecancer syndrom?

???

---

Genetisk udredning  
og rådgivning

**Genetisk testning**



Kliniske kontroller  
profylaktisk operation

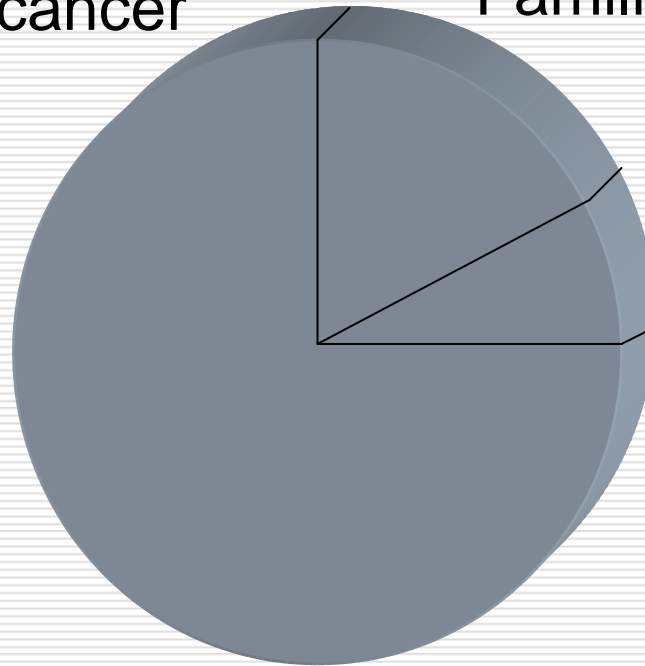
# Fordeling af mammacancer

---

Sporadisk mammacancer  
70-80%

Familiær mammacancer  
15-20%

Arvelig mammacancer  
5-10%



# Mammacancer susceptibility gener

---

## Lav-penetrans alleler

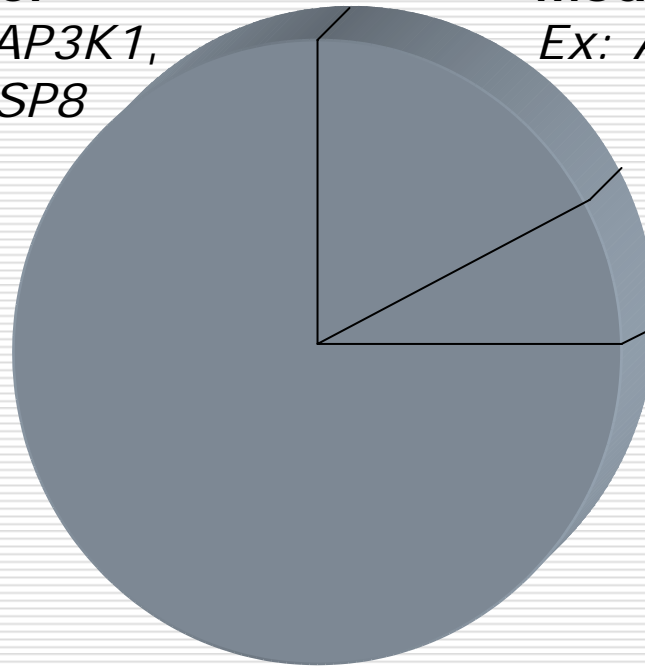
*Ex: FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, (8q), (2q), CASP8*

## Moderat-penetrans gener

*Ex: ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2*

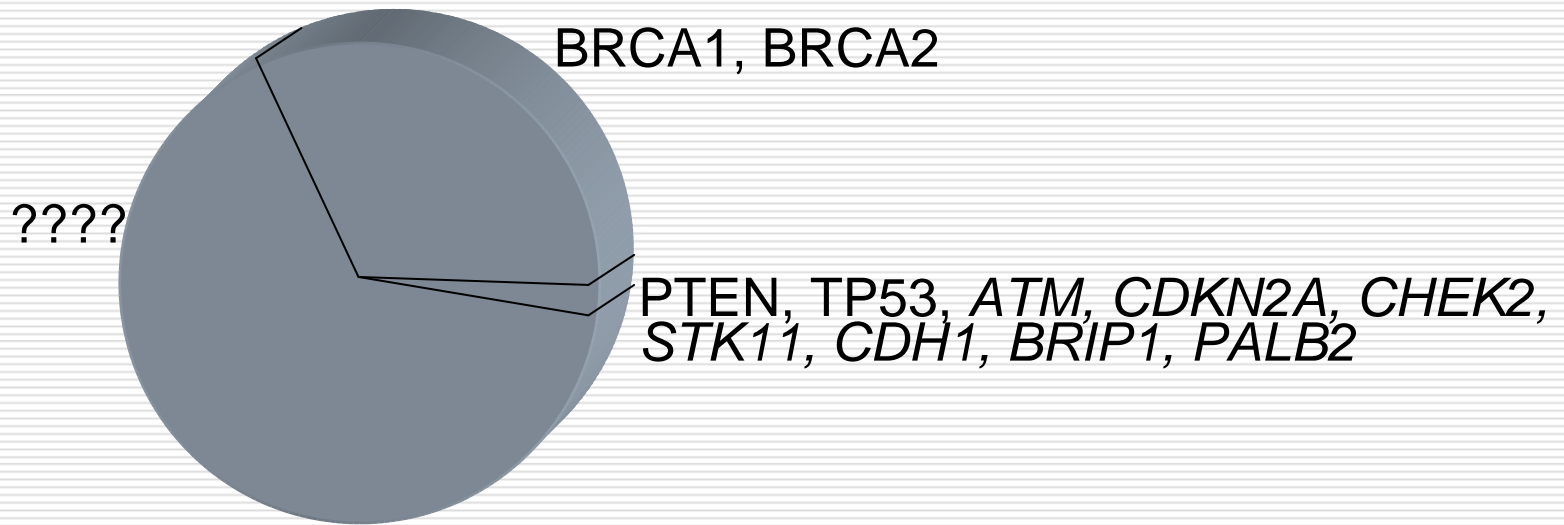
## Høj-penetrans gener

*Ex: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN*



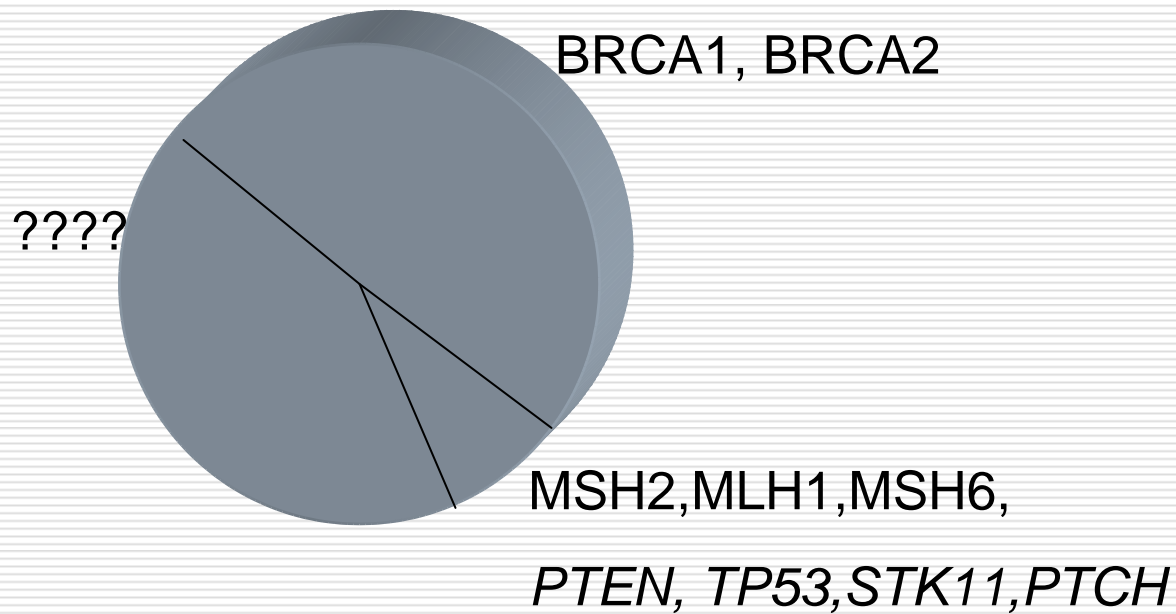
# Mammacancer susceptibility gener

---



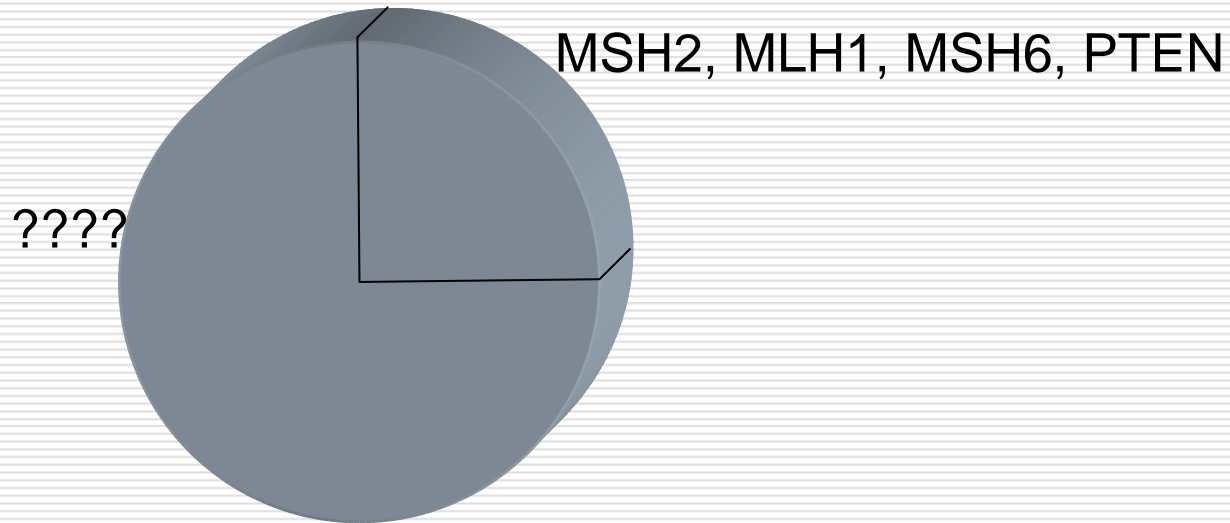
# Ovariecancer susceptibility gener

---

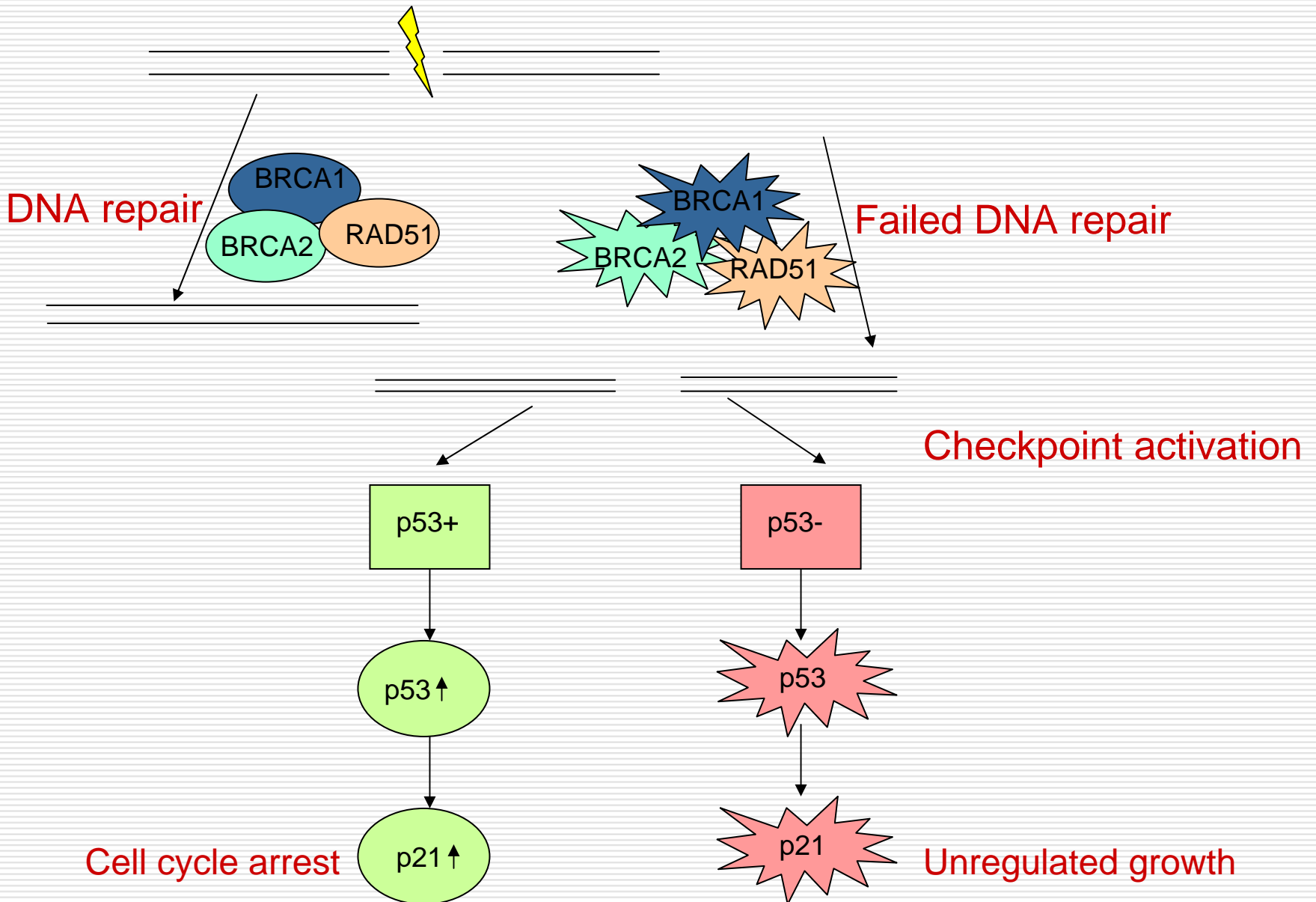


# Endometrial cancer susceptibility genes

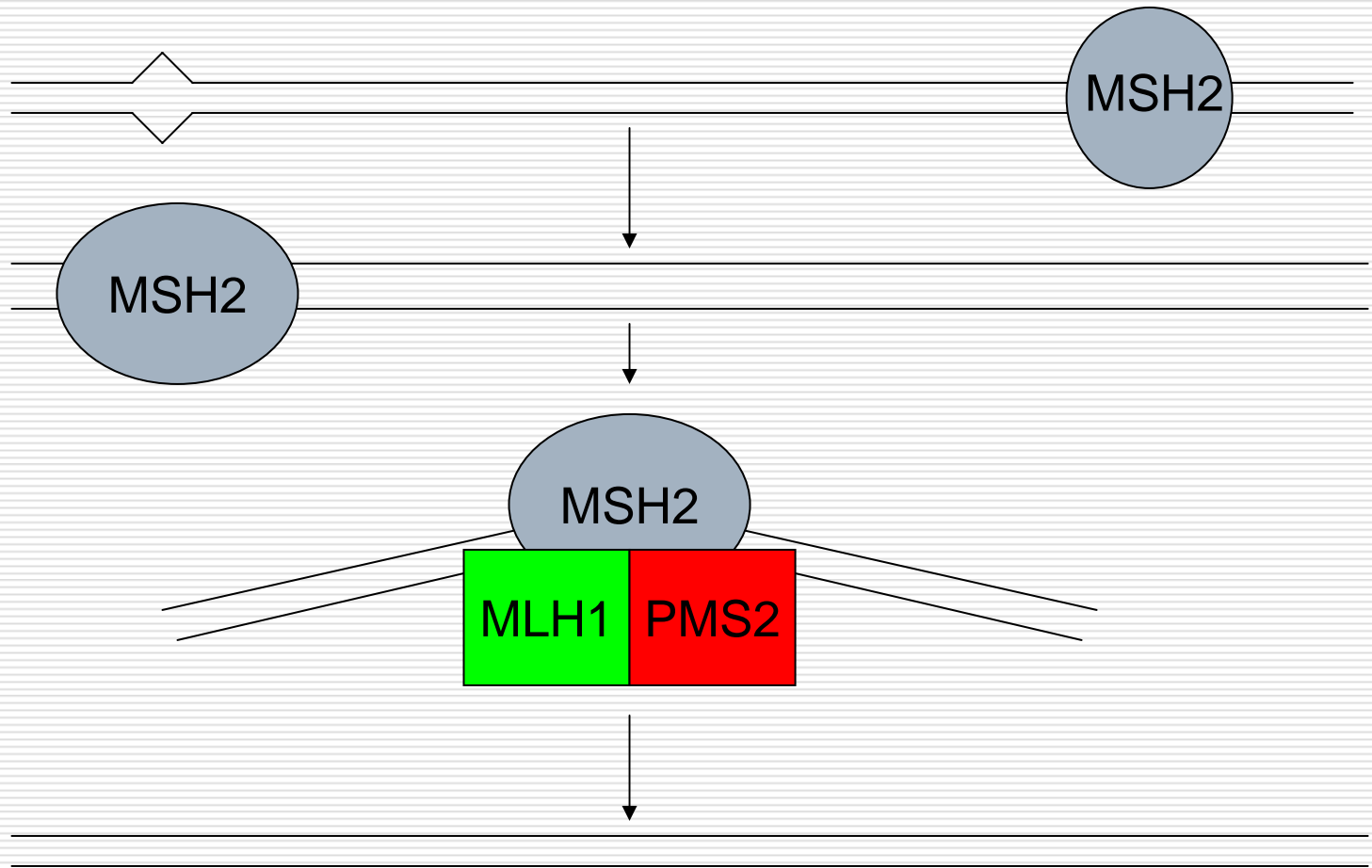
---



# DNA BRCA pathway repair



# DNA mismatch repair



# DNA mismatch repair

---

## MSI: mikrosatellit instabilitet

- Markør for mismatch repair defekt
  - Kan påvises ved DNA-analyse eller Immunohistokemi
  - Manglende ekspresion af MLH1, MSH2, MSH6 ses især ved HNPCC
  - Manglende ekspresion af MLH1 kan ses sporadisk
-

# Genetisk testing

---

## Identifikation af familiens mutation

### Hvis mutationen identificeres:

- prædiktiv genetisk testing af raske slægtninge:
- -mutation: cancerrisiko som befolkningen
- +mutation: høj cancerrisiko - follow up

### Hvis mutationen ikke identificeres:

- stamtavlen basis for risikovurdering
  - follow up af alle nære slægtninge
-

# Livstidsrisici for cancer for BRCA1,2-mutationsbærere

---

## **BRCA1:**

Mammacancer: 80%

Ovariecancer: 50%

Salpinxcancer

Bilateral mammacancer

## **BRCA2:**

Mammacancer: 80%

Ovariecancer: 25%

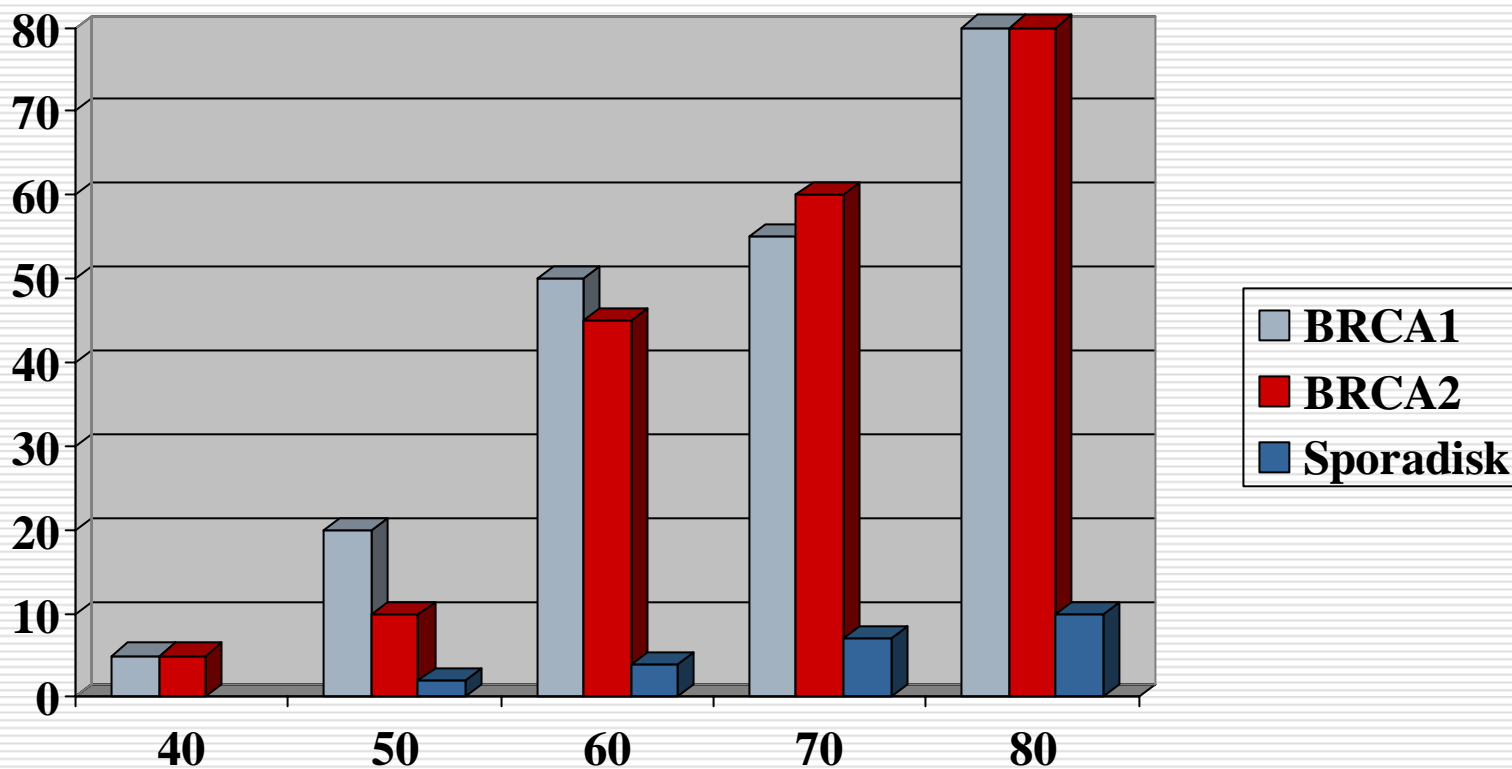
Bilateral mammacancer

Mandlig mammacancer

Prostata, pancreas,  
thyreoidea, larynx,  
gastrointestinal cancer

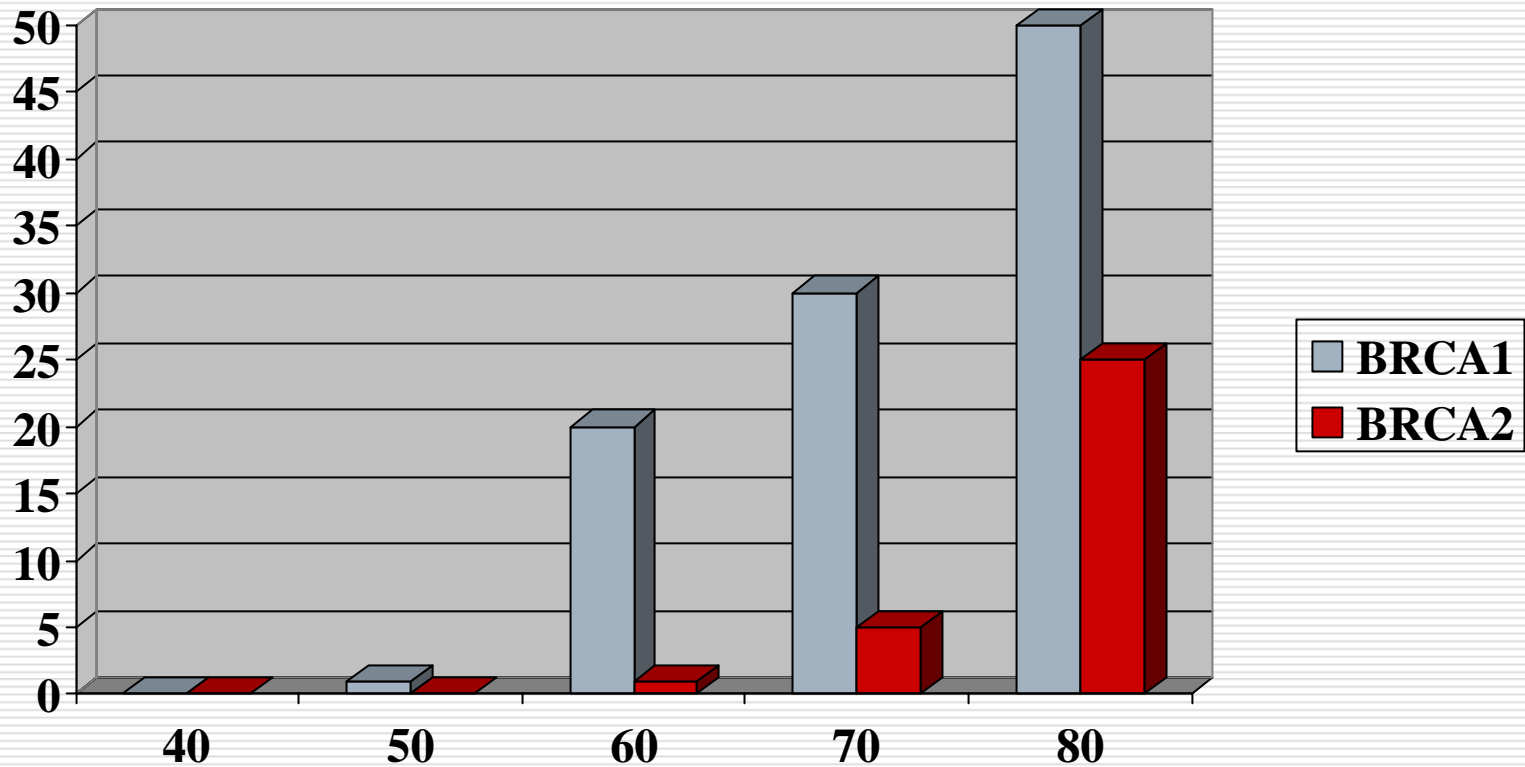
# Livtidsrisiko for mammacancer for BRCA-mutationsbærere

---



# Livstidsrisiko for ovariecancer for BRCA-mutationsbærere

---



# Risiko for ovariecancer i site specific mammacancer BRCA1/2 – negative familier

---

199 personer fra 165 site specific mammacancer  
BRCA1/2-negative familier i 2534 follow up år:

19 mammacancer (SIR 3.13,  $p < .001$ )

1 ovariecancer (SIR 1.52,  $p = .48$ )

Risiko for ovariecancer i "rene"  
mammacancerfamilier uden BRCA1/2-  
mutationer er ikke forhøjet

---

# Cancer livstidsrisiko HNPCC

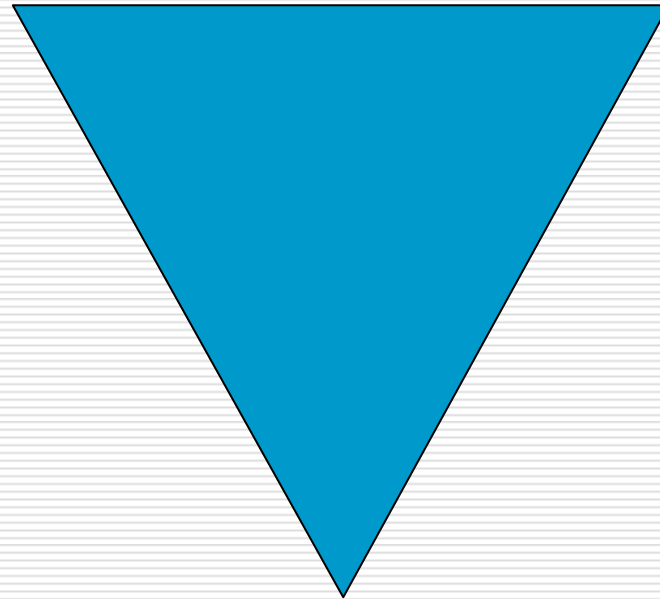
---

Colorektal cancer	80-90%
Metakron CRC	40-50% efter 10-15 år
Endometriecancer	60% (MSH2), 40% (MLH1)
Ovariecancer	ca. 10%
Urotelcелletumorer	?

---

Genetisk udredning  
og rådgivning

Genetisk testning



**Kliniske kontroller  
forebyggende operation**

# Klinisk undersøgelsesprogram

---

Behandling af syge familiemedlemmer

Regelmæssige kontroller af raske familiemedlemmer

(Prænatal diagnostik)

---

# Klinisk follow up

## Mammae

### BRCA1/2 positive:

- årlig mammografi 30-70 år
- screeningsmammografi 70+ år
- MR scan 25-70 år
- evt. profylaktisk mastektomi

### Højrisiko:

- årlig mammografi 30-50 år
- screeningsmammografi 50-70 år

### Moderatrisiko:

- årlig mammografi 40-50 år
- screeningsmammografi 50-70 år

## Ovarier

### Højrisiko:

Årligt fra 30 år:

- vaginal UL
- CA125

Efter endt reproduktion:

- profylaktisk BSO

# Profylaktisk BSO ved BRCA-positive

---

- Restrisiko for peritoneal carcinomatose <5%
  - Reduceret risiko for brystkræft med ca. 50%
  - Hormontilskud indtil 50 år
  - Alder?
-

# Kontrolundersøgelser HNPPC

---

Hvert 2. år fra 25 år:

**Koloskopi**

Gynækologisk undersøgelse incl. **vaginal ultralydsscans**

**Urin undersøgelse:** nyre UL og evt. cystoskopi samt urincytologi i familier med urotelcелletumorer

---

# Take home message arvelig gynækologisk cancer

---

En del af ovarie- og endometriecancerer er arvelige

Tidlig debut alder kan ses

Cancersyndromer: Mamma-ovariecancer, HNPCC

Øget risiko for salpinxcancer ved BRCA1/2-mutationer

BSO mest effektivt ved øget risiko for ovariecancer

---



**“Eat less, exercise more, and alter your genetic code with the DNA of thin parents.”**