

Gynækologisk
kontrol og behandlingstilbud
til kvinder med
arvelig mamma- og ovariecancer



Ulla B. Knudsen
Overlæge, ph.d.

Hvor stor er risiko for OC hvis:

- Én 1. grads-slægtning og ukendt genetisk status? 4-7% (Mere end fordoblet)
- Én 1. grads-slægtning og BRCA1 mutationsbærer? 50% livstidsrisiko
- Én 1. grads-slægtning og BRCA2 mutationsbærer? 25% livstidsrisiko
- Én 1. grads-slægtning og ikke-mutationsbærer, men har familie-anamnese? OR = 1,8 (1-3,5)

BRCA1/BRCA2-mutation hos kvinder med OC

- Danske population af OC:

5,8% BRCA1/BRCA2-mutationer
(Generelt 3-15%)

Kliniske data

	BRCA1/2	Non
Median alder:	49 år	61 år
Mucinøs tumor:	0	42/419 (10%)
Stadie III/IV:	95%	65%
Lavt diff.:	86%	35% (p=0.0001)
Overlevelsestid (år):	2,38	3,45 (p=0.4)

Arvelig OC

BRCA1: 7-10 år tidligere (40-50 år)

BRCA2: Uændret = sporadisk OC (61 år)

Histologi:	BRCA1	BRCA2
------------	-------	-------

Serous (endometriod/clear cell)		?
---------------------------------	--	---

Sjældent mucinøse/borderline		?
------------------------------	--	---

Tubacancer 16% har BRCA1/(2)-mutation

Familieanamnese og BRCA1/2

kliniske karakteristika BC/OC - OC

	BRCA1/2 (N=26) <i>Pos</i>	BRCA1/2 (N=419) <i>Neg</i>
Familie- anamnese <i>Pos</i>	35% OC 23% BC	5% OC 3% BC
Familie- anamnese <i>Neg</i>	6,5% (Narod, 2002)	

Interventioner ved rask kvinde

- **Fødsler** (Præ-implantations-diagnostik)
- **Amning**
- **Kemoforebyggelse**
(*p-piller 40-50% reduktion ved 5 års brug*)
- **Screening**
(*årlig CA125 + UL*)
- **Profylaktisk kirurgi**
(*Sterilisation, salpingoophorectomy*)

Reproduktive forhold – BC/OC

- | | Bedst | |
|-------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| • Alder ved menarche | • Sent | <input checked="" type="checkbox"/> |
| • Alder ved første graviditet | • Tidlig | <input type="checkbox"/> |
| • Paritet | • Mange | <input checked="" type="checkbox"/> |
| • Amning | • Lang tid | <input checked="" type="checkbox"/> |
| • Aborter | • ? /ikke | <input checked="" type="checkbox"/> |
| • Alder ved menopause | • Tidlig | <input checked="" type="checkbox"/> |

Reproduktive forhold

Alder ved første graviditet

- Generelt i befolkningen lavere risiko for BC hvis ung (< 20 år/> 30 år) ved første fødsel

*Pike et al, 1983; Key et al, 2001,
Rebbeck et al, 2001; Andrieu et al, 2006*

- Ikke sikkert hos BRCA-mutationsbærere
- N = 1816 case-control
- (OR = 1,0 pr. år; 95% CI 0.98-1.03; p-trend = 0.67)

*Kotsopoulos et al, 2007; Narod et al, 1995;
Chang-claude et al, 1997; Hartge et al, 2002;
Tryggvadottir et al, 2003*

Paritet

- Para bedre end nullipara
- Nogle finder først en gavnlig effekt hvis mere end 4 børn

Cullinane et al 2005

- (Måske negativ effekt ved *flere børn* ved BRCA2 – og indenfor 2 år efter fødsel???)
(OR 2.74 CI:1.18-6.4)

*Cullinane et al, 2005;
McLaughlin et al, 2007*

Amning

- Altid godt – jo længere tid jo bedre
- *BRCA2???*

Jernstrom et al, 2004;
McLaughlin et al, 2007

Muligheder

- Screening:
 - Årlig ultralydscanning og CA 125 måling
- Profylaktisk operation:
 - Sterilisation
 - Salpingo-oophorectomi

Screening

- 6 års opfølgning

CA 125 + TVU: **PPV 40%**

Olivier et al, 2006

- **35 % unormal UI/CA 125 (22/62)** – 9 mdr. interval, 2 års opfølgning

Scheuer et al, J Clin Oncol, 2002

- 7 år opfølgning, hver 6 mdr

CA 125: **2,7% falsk pos (> 35 U/ml)**

226 af 1342 TVU **17% unormale**

Laframboise et al, 2002

Screening

- CA125 overvejes ved fertile kvinder
- Måske longitudinel ændring kan forudsige cancer?
- God ultralydscannør + materiel



Profylaktisk operation

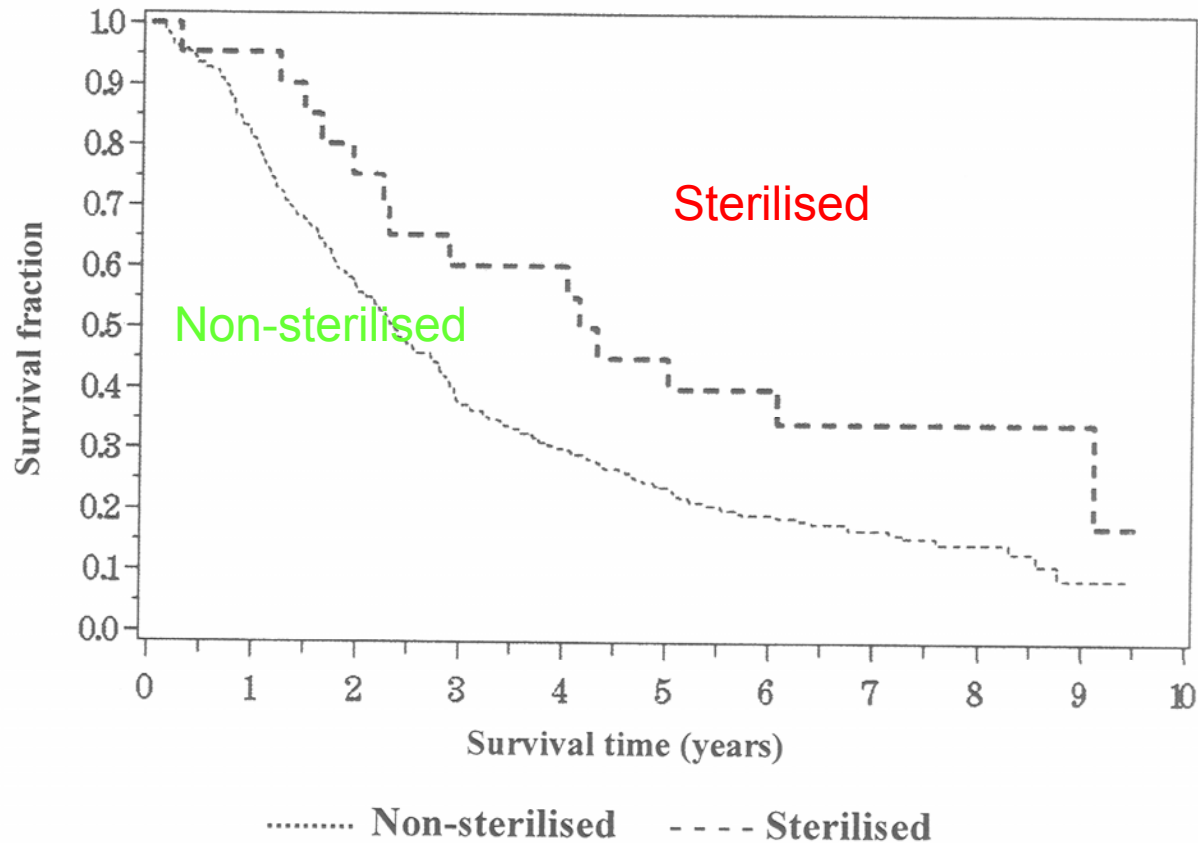
Sterilisation

OR = 0,37

Salpingo-oophorectomi

35 – 40 år!

Sterilisation - better survival



Profylaktisk Salpingo- oophorectomi

- 16 % af kvinder med tubacancer er BRCA1/2 positive:

(Aziz et al, Gynecol Oncol, 2001)

- Hysterectomi ???

Hjælper PSO?

Ikke OC

Præcancere??

Halverer BC-risiko

Rebbeck et al, NEJM, 2002

Kauff et al, NEJM; 2002

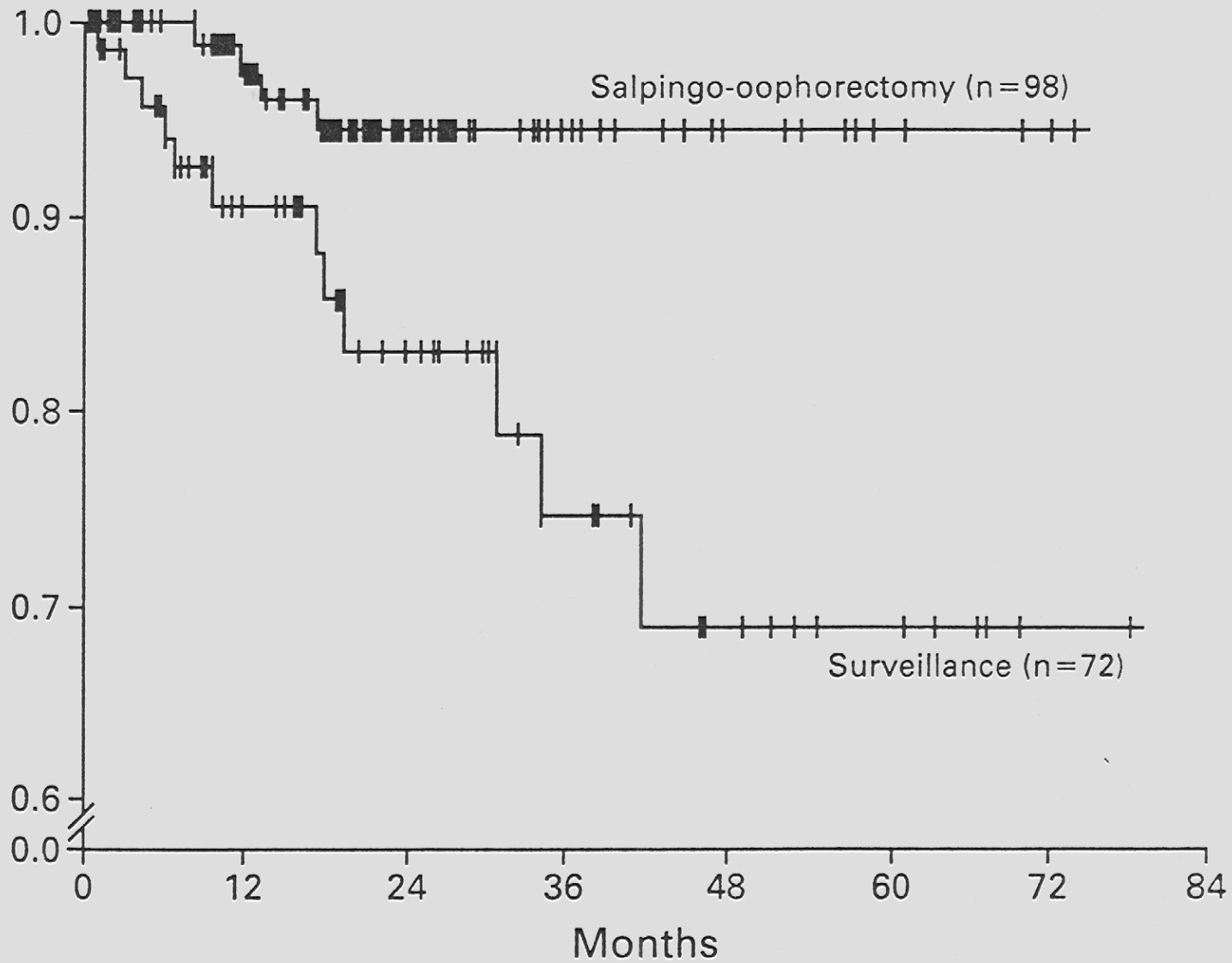
**Generel reduktion i cancerrisiko
(OC, tuba, peritoneal carcinose) =**

80%

Peritoneal carcinose 4,3%

Finch et al, JAMA 2006

Cumulative Proportion without Breast
or BRCA-Related Gynecologic Cancer



Kauff et al, NEJM, 2002

Familiær bryst-ovarie-cancer

- P-piller (?)
- HT (?)

P-piller og OC

Reducerer OC-risiko

- Matched Case-control study, alle bærere:
- 799 (670/128) med OC – 2424 uden OC
- BRCA1-mutationer har reduceret risiko:
OR = 0.56 (95% CI: 0.45-0.71; p< 0.0001)
- BRCA2-mutationer har reduceret risiko:
OR = 0.39 (95% CI: 0.23-0.66; p= 0.0004)

McLaughlin et al, 2007

- Måske øget risiko for BC??? Lancet 1996

P-piller og BC

Brug i < 5 år:

Ikke sikker øgning i BC (produkter efter 1975)

Modugno et al 2003; Milne et al, 2005

Øget risiko > 5 år:

Narod et al, 2002, Haile et al, 2005 (BRCA2)

Ikke øget risiko ved < 1 år

Måske beskyttende? BRCA1 OR= 0.22 (95% CI: 0.1-0.49, p<0.001)

Milne et al, 2005; Haile et al, 2006

Start-alder: ? Før/efter 30 år (værre før?)

BRCA1/2?

P-piller

- Information
- ***Ikke*** evidens for ***anbefaling*** af p-piller til HBOC kvinder, men heller ikke kontraindikation.

HT

– Estimerede risiko for C.Mammae efter oophorectomi v.BRCA1 er 0,53 (0,33 - 0,84), uafhængigt af HT. 9 års opfølgning

– **N = 49**

Rebbeck et al, J Natl Cancer Inst, 1999

HT

Prospektiv kohorte af BRCA1/2-mutations-bærere + BPO:

- N = 155 BPO
- N = 307 BPO + HT

Opfølgning: 3,6 år

Risiko for BC:

- HR = 0.40 95% CI 0.18 - 0.92
- HR = 0.37 95% CI 0.14 - 0.96

Rebbeck et al, 2005

HT og disponerede

- Hormontilskud op til menopausen ? / symptomlindring ?
- Ikke absolut kontraindikation mod HT

HT-behandling?

- Østrogen? (*hysterektomerede? Alle?*)
- Kombinationsbehandling? **LevoNova-spiral +
plastre?**
- (Tibolon (Livial)?)
- (SERM?)

Hvem skal henvises til
genetisk rådgivning?

Hvem skal henvises til genetiker?

- To 1.grads-slægtninge (OC,BC-tidlig)
- En 1.grads-slægtning hvis tidlig debut (≤ 50 år) OC og non-mucinøs tumor

Hvis OC, men ikke familie-anamnese, da er **6,5%** alligevel BRCA1/2-positive

Genetisk rådgivning til familier med BC eller OC (+ tuba):

- BC < 40 år
- BC+OC
- 2 BC < 50 år eller OC
- 3 BC (2 generationer, en BC < 50 år)
- Mand med BC
- Mutation i familien

OC < 50 år og non-mucinøs

> 30 år

DGS + DBCG + DSOG

Hvor god er man til at huske familie-anamnese?

Sensitivitet:

- Generelt cancer: 0.78 – 0.90
- BC: 0.94
- OC:
 - Cases: 0.44
 - Controls: 0.42
- Urinsystem/hud: 0.29

Information

WWW.DBCG.dk

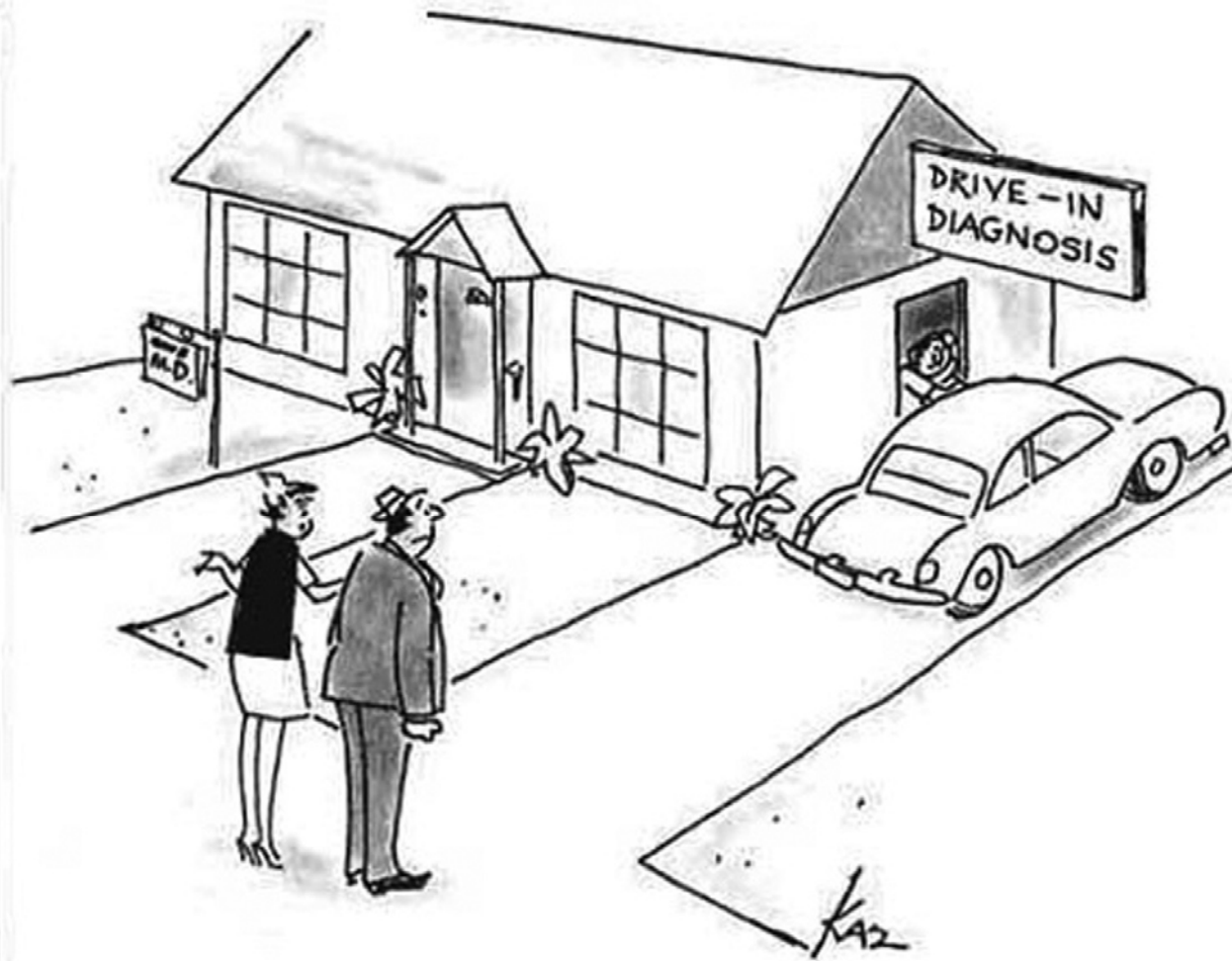
WWW.DSOG.dk

Take home messages

- 5,8% af OC er BRCA1/2 positive
 - Hvis BRCA1: 50% OC
 - Hvis BRCA2: 25% OC
- Tænk disposition ved OC < 50 år og non-mucinøs
- Sensitiviteten er kun 0,44 for OC i familien
- P-piller OK – varighed?
- HT OK – til menopause
- Sterilisation/BSO må overvejes

BC: 80%

Genetisk rådgivning



"It was inevitable."

Tak

