

National guideline for udredning af hereditær disposition til ovariecancer, HOC

Arbejdsgruppen er nedsat af DSMG og består: Henriette Roed Nielsen¹, Maja Patricia Smerdel², Anne-Bine Skytte³ og Jan Blaaekær⁴, udpeget af DSOG.

1: Klinisk Genetisk Afdeling, OUH, 2: Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus 3: Institut for Klinisk Medicin - Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitet, 4: Gynækologisk Obstetrisk Afdeling D, OUH.

Dokumentet er godkendt af medlemmerne fra DSMGs onkogenetiske følgegruppe og DSOG.

Formål:

Denne guideline vedrører estimering af en kvindes risiko for at udvikle ovariecancer. Den erstatter de afsnit i DBCGs retningslinje, kapitel 19 som omhandler estimering af ovariecancerrisiko og anbefalinger vedrørende surveillance og risikoreducerende bilateral salpingooforektomi. Guidelinen træder i kraft pr. 1. april 2019.

Definitioner:

HBOC: Hereditary breast and ovarian cancer

Ovariecancer: Begrebet omfatter cancer opstået i tuba, ovarier eller peritoneum

Baggrund:

Den samlede befolknings livstidsrisiko for ovariecancer er 1,7 %, hvilket svarer til 553 nye tilfælde årligt i Danmark. Femårsoverlevelsen er 40 % [95 % CI: 38-42 %]¹.

Hormonelle og reproduktive faktorer har betydning for risikoen for udvikling af ovariecancer. Risikoen for at udvikle ovariecancer øges ved få eller ingen børn, samt sen menopause. Brug af p-piller i mere end 10 år mindsker risikoen². Den vigtigste risikofaktor er dog familieanamnesen^{2,3}. Ca. 25 % af alle ovariecancertilfælde skyldes en patogen variant i et højrisikogen^{3,4}. De hyppigste cancerdispositionssyndromer er HBOC og Lynch syndrom, som skyldes patogene varianter i henholdsvis *BRCA1/2* og *MMR*-generne.

Morfologisk opdeles ovariecancer i epitheliale og non-epitheliale tumorer. De non-epitheliale omfatter stromale og kønscelletumorer, mens de epitheliale tumorer underopdeles i high- og low-grade serøse adenocarcinomer, endometroide, clear cell og mucinøse adenocarcinomer.

Henvisningskriterier:

Alle kvinder med ovariecancer uanset alder og tumortype bør tilbydes henvisning til genetisk udredning.

Genetisk udredning:

Der optegnes stamtræ. Molekylærgenetisk screening tager udgangspunkt i stamtræet og ovariecancerens histologiske subtype, se tabel 1.

Molekylærgenetisk undersøgelse udføres på det individ, som med størst sandsynlighed kunne bære en patogen variant.

Personen, som med størst sandsynlighed bærer en patogen variant, er den yngste person i familien, som har udviklet ovariecancer. Såfremt det ikke er muligt at undersøge denne person, er anden prioritet, at undersøge yngste afficerede med anden relateret sygdom. Er det ikke muligt at undersøge en afficeret, som med stor sandsynlighed er bærer, bør man overveje indirekte screening af 3-4 førstegradsslægtninge⁵. Ligeledes bør man overveje muligheden af mosaiktilstand og/eller de novo variant⁶.

Risiko for udvikling af ovariecancer afhænger af i hvilket gen der påvises en patogen variant, tabel 2.

Tabel 1: Histologisk subtype af ovariecancer, som den typisk præsenterer sig ved patogen variant i generne. OC: Ovariecancer

| Gen | Histologisk subtype af OC |
|----------------|-----------------------------------|
| <i>BRCA1/2</i> | Non-mucinøse epitheliale |
| MMR-gener | Alle epitheliale |
| <i>RAD51C</i> | |
| <i>RAD51D</i> | |
| <i>BRIP1</i> | |
| <i>STK11</i> | Mucinøse og kønscelletumorer |
| <i>DICER1</i> | Stromale tumorer (Sertoli-Leidig) |

Tabel 2: Estimeret sygdomsrisiko hos bærere af en patogen variant afhængigt af det involverede gen.

| Hereditær disposition til ovariecancer | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| HOC | | | | | | | | | |
| Cancerdisponerende syndrom | HBOC | | Lynch | | | Peutz-Jeghers | | | |
| Gen | <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> | <i>MLH1</i> | <i>MSH2</i> | <i>MSH6</i> | <i>STK11</i> | <i>RAD51C</i> | <i>RAD51D</i> | <i>BRIP1</i> |
| Histologi | Non-mucinøse epitheliale OC | | Alle epitheliale OC | | | Mucinøse OC og kønscelletumores | us | us | us |
| Sygdomspenetrans | Væsentligt øget | | | | | Moderat øget | | | |
| Kumm. risiko for OC v. 70 år | 59% (43 - 76) | 16,5% (8 - 34) | 10% (5-15) | 17% (6-28) | 13% (0-31) | 21%* | RR 5.9 (3-12) | RR 6.30 (3-14) | RR 3.41 (2- 5.5) |
| Reference | 7 | | 23, 24, 26 | | | 8 | 10,12 | | 13 |

OC: Ovariecancer; * Kumuleret sygdomsrisiko ved 65 år angivet med 95 % CI i parentes; us: uspecificeret

Fænotype-genotypekorrelation:

Ved HBOC ses også en øget risiko for at udvikle mammacancer. Se venligst gældende nationale guidelines vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram.

Ved Lynch syndrom ses øget risiko for blandt andet colorectalcancer og endometriecancer. Se venligst guidelines fra HNPCC-registerets, DCCG's og DSOG's hjemmesider vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram.

Peutz-Jeghers syndrom er ligeledes associeret med en række forskellige cancerformer^{8,9}. Se venligst national guideline vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram.

Risiko for mammacancer hos kvinder med en patogen variant i *RAD51C* eller *RAD51D* er fortsat uafklaret ¹⁰⁻¹⁴.

Risikoen for mammacancer findes ikke øget hos bærere af en patogen variant i *BRIP1* ¹⁵⁻¹⁷

Sertoli-Leydigcelletumorer ses hos bærere af en patogen variant i *DICER1*, disse har desuden øget risiko for udvikling af andre maligne tumores, samt en række benigne tilstande ¹⁸.

Ovariecancerrisiko, når der ikke er påvist patogen variant i et relevant gen:

Såfremt der ikke påvises en patogen variant i gener associeret med ovariecancer estimeres sygdomsrisikoen på empirisk baggrund. Kvinder med én 1. gradsslæggtning med ovariecancer estimeres at have en relativ risiko på 2.24 (95 % CI 1,71-2,94)¹⁷ for at udvikle ovariecancer, hvilket svarer til en livstidsrisiko ved 70 år på ca. 3,7 %.¹⁹

I et prospektivt studie af 56 familier uden påvist patogen variant i *BRCA1/2* generne estimeres den kumulerede risiko for ovariecancer for en kvinde med to 1. gradsslæggtning med ovariecancer at være ca. 7%. Risikoen stiger med antallet af afficerede slæggtninge ²⁰.

Hvis der forekommer andre cancerformer i familien, og der ikke påvises patogen variant i relevant gen, vurderes risiko for de forskellige cancerformer separat. F.eks.: I en familie med forekomst af både mamma- og ovariecancer, uden påvist patogen variant i *BRCA1/2* (tidligere "HBOC uden mutation"), estimeres risiko for udvikling af mammacancer ud fra retningsline om mammacancer, mens risiko for udvikling af ovariecancer estimeres ved hjælp af nærværende retningslinje. Estimeringsprogrammet, BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) underestimerer risikoen for ovariecancer i familier uden påvist patogen variant i *BRCA1/2*, og kan derfor ikke anvendes til vurdering af risiko for udvikling af ovariecancer ²¹.

Surveillance:

Gynækologiske undersøgelser med transvaginal ultralydsscanning af ovarierne og måling af CA-125 er insufficient som screeningsmetode hos kvinder med en øget risiko for serøs epithelial ovariecancer, da det ikke har vist at have effekt på mortaliteten. Derimod øger disse undersøgelser risikoen for komplikationer som følge af operation ved falsk positive resultater²².

Da der på nuværende tidspunkt ikke findes dokumenteret effektiv screening for serøs epithelial ovariecancer hos asymptomatiske kvinder, anbefales risikoreducerende bilateral salpingoophorectomi, RRBSO, i stedet. Ved dette indgreb reduceres risikoen for at udvikle ovariecancer betragteligt, men der resterer en risiko på få procent for peritonealcancer ²². Bivirkninger til indgrebet afhænger af kvindens alder ved indgrebet, og risikoen er størst for præmenstruelle kvinder under 45 år.

Når kvinden er udredt genetisk, kan det være hensigtsmæssigt at henvise kvinden til gynækologisk specialafdeling. Her vil kvinden kunne få yderligere oplysning vedrørende RRBSO og eventuel prævention samt hormonel substitutionsterapi efter indgrebet. Kvinden vil desuden være bekendt med den for hende relevante specialafdeling, og vil kunne rette henvendelse hertil, såfremt hun skulle få relevante symptomer. Anbefalet tidspunkt for RRBSO afhænger af det involverede gen og familieanamnesen. Se tabel 3 og 4.

Tabel 3: Anbefalet alder for RRBSO hos kvinder med en patogen variant i følgende gener²²

| Gen | Anbefalet alder (år) for BSO |
|--------|------------------------------|
| BRCA1 | 35-40 |
| BRCA2 | 40-45 |
| RAD51C | 40-50 |
| RAD51D | 40-50 |
| BRIP1 | >50 |

Lynch syndrom:

Kvinder med patogen variant i *MLH1*, *MSH2* eller *MSH6* har jævnfør tabel 1 en øget risiko for at udvikle ovariecancer, men muligvis en god prognose^{23 25 26}. Ligeledes har de høj risiko for at udvikle endometrie- og coloncancer. Kvinder, som skal have foretaget kolektomi på grund af colorectalcancer, bør rådgives om muligheden for samtidig risikoreducerende hysterektomi og BSO afhængig af det involverede MMR-gen, familie- og fertilitetsanamnese samt alder. Risikoreducerende hysterektomi og BSO kan være en mulighed efter etablering af familie og /eller efter 40 års alderen afhængigt af MMR-varianten, og kan diskuteres med kvinden²²⁻²⁴.

Familier uden påvist patogen variant:

I familier, hvor der er ophobning af ovariecancer og ingen påvist patogen variant, har man ikke mulighed for at tilbyde prädiktiv test til efterkommere af en kvinde med ovariecancer. Muligheden for RRBSO, med belysning af både fordele og ulemper bør i disse tilfælde diskuteres med kvindelige 1. gradsslægtninge, som vurderes at have en empirisk øget risiko for udvikling af ovariecancer. Tabel 4.

I familier med særlig tidlig debutalder for ovariecancer bør den mest fordelagtige alder for RRBSO vurderes i et multidisiplinært team med hensyntagen til familie- og fertilitetsanamnese, samt andre risikomodificerende faktorer.

Tabel 4 Diskussion af mulighed for RRBSO anbefales, hvis

| Familieanamnese | Alder hvor BSO kan overvejes |
|--|------------------------------|
| Rådsøgende har 2 eller flere FGS og/eller AGS i samme gren af familien med OC uden påvist patogen variant, mindst én af disse er hun FGS til | > 45-50 |

FGS: 1.gradsslægtning; AGS: 2.gradsslægtning; OC: Ovariecancer

Version

1.0

Revision

Senest 1. oktober 2021

1. NORDCAN [Internet]. [henvist 3. december 2014]. Tilgængelig hos: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
2. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, m.fl. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. august 2016;34(24):2888–98.
3. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. februar 2012;124(2):347–53.
4. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, m.fl. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1. november 2011;108(44):18032–7.
5. Cruger D, Kruse T, Gerdes A. 'Indirect' BRCA1/2 testing. A useful approach in hereditary breast and ovarian cancer families without a living affected relative. *Clin Genet*. 1. september 2005;68(3):228–33.
6. Win AK, Jenkins MA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, Giles GG, m.fl. Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *J Med Genet*. 8. januar 2011;48(8):530–4.
7. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, m.fl. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 5. juni 2013;105(11):812–22.
8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, m.fl. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. december 2000;119(6):1447–53.
9. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, m.fl. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1. september 2017;3(9):1190–6.
10. Sopik V, Akbari M r., Narod S a. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*. 1. januar 2015;n/a-n/a.
11. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, m.fl. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 15. august 2011;20(16):3278–88.
12. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, m.fl. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*. maj 2012;44(5):475–6.
13. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J m.fl. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Aug 7.
14. Lu HM, Li S, Black MH, Lee S,2, Hoiness R m.fl. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol*. 2018 Aug 16.
15. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, m.fl. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 11. januar 2015;107(11):djv214.
16. Easton DF, Lesueur F, Decker B, Michailidou K, Li J, Allen J, m.fl. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet*. 5. januar 2016;53(5):298–309.
17. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B, m.fl. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res*. 24. januar 2018;20:7.

18. Schultz KAP, Harris A, Messinger Y, Sencer S, Baldinger S, Dehner LP, m.fl. Ovarian tumors related to intronic mutations in DICER1: a report from the international ovarian and testicular stromal tumor registry. *Fam Cancer*. 20. august 2015;15(1):105–10.
19. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, m.fl. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*. 2. januar 2014;51(2):108–13.
20. Sutcliffe S, Pharoah PDP, Easton DF, Ponder BAJ, UKCCCR Familial Ovarian Cancer Study Group. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1. juli 2000;87(1):110–7.
21. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Harrington P, Baynes C, m.fl. A risk prediction algorithm for ovarian cancer incorporating BRCA1, BRCA2, common alleles and other familial effects. *J Med Genet*. 29. maj 2015;52(7):465–75.
22. Manchanda R and Menon U, Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *IJ Gynecological Cancer*. Jan 2018; 28(1):34–42.
23. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, m.fl. Cancer risk and survival inpath_MMRcarriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1306-1316.
24. DSOG guideline, Lynch og gynækologisk cancer, 2015.pdf [Internet]. DSOG; Tilgængelig hos: https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5762cb9b2e69cf4120abfe99/1466092444486/HNPCC-guideline-2015-enderlig+300815_.pdf
25. Lu KH, Broaddus RR. Gynecologiccancers in Lynch syndrome/HNPCC.*Fam Cancer*. 2005;4:249–254.
26. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2011;305:2304–10.