Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer.

Udarbejdet af tværfaglig arbejdsgruppe bestående af:

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:

Overlæge Charlotte Lautrup, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Professor, overlæge Uffe Birk Jensen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Overlæge Anders Bojesen, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Hospital

Molekylærbiolog Mads Thomassen, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Molekylærbiolog Thomas van Overeem Hansen, Genomisk Medicin, Rigshospitalet

Professor, overlæge Anne-Marie Gerdes, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet (formand)

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi:

Professor, overlæge Jan Blaakær, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Overlæge Henrik Roed, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Overlæge Ulla Peen, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

Overlæge Karina Dahl Steffensen, Onkologisk Afdeling, Vejle Hospital

Overlæge Bente Lund, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Dansk Selskab for Patologi:

Overlæge Lotte Nedergaard Thomsen, Patologiafdelingen, Rigshospitalet

Professor Estrid Høgdall, Patologiafdelingen, Herlev Hospital

Forældet

Introduktion

Incidensen af tuba-, ovarie- og primær peritonealcancer udgør ca. 450 tilfælde om året i Danmark. Herudover kommer ca. 150 tilfælde af borderline tumorer (DGCD årsrapport). Danmark har den næsthøjeste incidensrate af ovariecancer i verden (15 pr. 100.000 kvinder), og livstidsrisikoen er ca. 2 %. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % er postmenopausale. Ovariecancer er den 4. hyppigste cancerdødsårsag hos kvinder i Danmark (NORDCAN).

Der er flere igangværende studier med inhibitor af enzymet poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), som er et enzym, der reparerer DNA enkelt-strengs brud. Ved defekter i BRCA1/2, enten medfødte (germline) eller erhvervede (somatiske), har PARP inhibition vist sig som en mulig ny og virksom behandling med kun få bivirkninger.

EMA (European Medicines Agency) har i december 2014 godkendt brugen af PARP-hæmmeren Olaparib (Lynparza) på baggrund af et randomiseret fase II studie [Ledermann et al, Lancet oncol. 2014]. Denne undersøgelse viste at Olaparib vedligeholdelsesbehandling (400 mg x 2 dgl) efter respons på platin-baseret kemoterapi signifikant forlængede den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med placebo, hos patienter med BRCA-muteret ovariecancer (median progressionsfri overlevelse på 11,2 vs 4,3 måneder, hazard ratio, 0,18; 95% konfidensinterval, 0,10-0,31; P < .0001). Patienterne havde tidligere modtaget 2 eller flere platin-baserede behandlingsregimer. Den godkendte indikation fra EMA er som monoterapi vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitivt recidiverende BRCA-muteret (germline og / eller somatisk) high-grade serøs epitelial ovariecancer/tuba/primær peritoneal, der udviser respons (komplet respons eller partielt respons) efter platinbaseret kemoterapi.

I Juni 2015 vedtog KRIS (Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin) at anbefale ibrugtagning af Olaparib (Lynpanza) til vedligeholdelses behandling af patienter med platinsensitiv recidiverende BRCA-muteret (germline og/eller somatisk) high-grade serøs ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (komplet eller maksimalt partielt) på platinbaseret kombinationskemoterapi. Evidens for behandlingen med olaparib fremgår af gældende nationale guidelines (Ref: http://dgcg.dk/images/Grupper/Ovariecancergruppen/Retningslinier2016/nye_filer/Kap_5.pdf)

Vi vil med denne retningslinje beskrive hvordan samarbejdet mellem de forskellige kliniske specialer og laboratoriespecialer kan optimeres, således at alle patienter med relevant sygdom tilbydes dels genetisk udredning og dermed også eventuel mulighed for behandling med PARP inhibitionsbehandling (Olaparib).

Aktuelt afventes der endvidere eventuel godkendelse af en anden PARP hæmmer niraparib. En godkendelse heraf kan bevirke, at guidelines må tilpasses, idet somatisk test af væv muligvis ikke længere vil være en behandlingsindikation for niraparib behandling afhængig af en eventuel godkendelses ordlyd (men det vil det fortsat være for behandling med olaparib).

Histologi og genetik

Langt størstedelen (over 90 %) af ovariecancertilfælde er af epitelial type (*carcinomer)*.

Ætiologien til epitelial ovariecancer er multifaktoriel og i hovedparten af tilfældene kan man i dag ikke angive nogen årsag. På baggrund af internationale studier skønnes medfødte mutationer i BRCA1/2 at være

Forældet

årsagen til high grade serøst carcinom (HGSC) i 11- 25% af tilfældene [Pal T et al, Cancer 2005, Risch et al JNCI 2006, Hennesey et al, JCO 2010, Mc Alpine et al, Modern Pathology 2012, Meisel et al, Annals of Oncology 2014). En dansk undersøgelse har dog kun påvist mutationer i BRCA 1/2 hos 5,8 % af kvinder med ovariecancer (Soegaard M et al, Clin Cancer res. 2012). Undersøgelser af ovarietumorer har vist at andelen af tumorer med somatiske mutationer i BRCA1/2 udgør ca. 4- 5% (Mc Alpine et al, Modern Pathology 2012, Meisel et al, Annals of Oncology 2014) men et andet studie fandt BRCA1/2 mutationer i 23% af HGSC tumorer, hvor somatiske mutationer udgjorde ca. 40% af disse (Hennesey et al, JCO 2010). Hypermethylering af BRCA1 promotoren, som muligvis kan sidestilles med somatiske mutationer i forhold til PARP inhibitionsbehandling er påvist i 16-20% af HGSC (Mc Alpine et al, Modern Pathology 2012, Meisel et al, Annals of Oncology 2014).

I Danmark vil vi forvente, at der årligt blandt de ca. 450 kvinder med ovariecancer vil være ca. 95 kvinder, der kan være kandidater til PARP inhibitionsbehandling, heraf 55 med germline mutationer og 40 med somatiske mutationer. Tallene er dog behæftet med stor usikkerhed, da der er opgjort meget forskellige forekomster af mutationer i forskellige studier, og antallet afhænger også af hvor mange patienter, der oplever et platinsensitivt recidiv og som herefter responderer på fornyet platinbaseret kemoterapi.

Genanalyse af DNA fra blodprøver og ovariecancer væv

Genomisk DNA oprenses fra blodprøver (Citrat eller EDTA blodprøverør) via standard metoder f.eks. Promega eller Qiagen. Genomisk DNA oprenses fra frisk frosset tumorvæv med så høj tumorkoncentration som muligt. Det frisk nedfrosne materiale skal være verificeret som tumorvæv. Alternativt kan genomisk DNA oprenses fra paraffin-indstøbte vævssnit enten som helsnit eller som makroselekterede områder. Analyse af genernes kodende regioner og tilgrænsende splice sites (+/-10 bp) udføres ved NGS samt CNV/MLPA analyse. Coverage skal være ≥30x og sekventering skal være dokumenteret i begge retninger. I tilfælde af lavere coverage undersøges området manuelt (visuel inspektion) eller ved Sanger sekventering. Mutationer kaldes ved tilstedeværelse i ≥10% af sekventeringsreads.

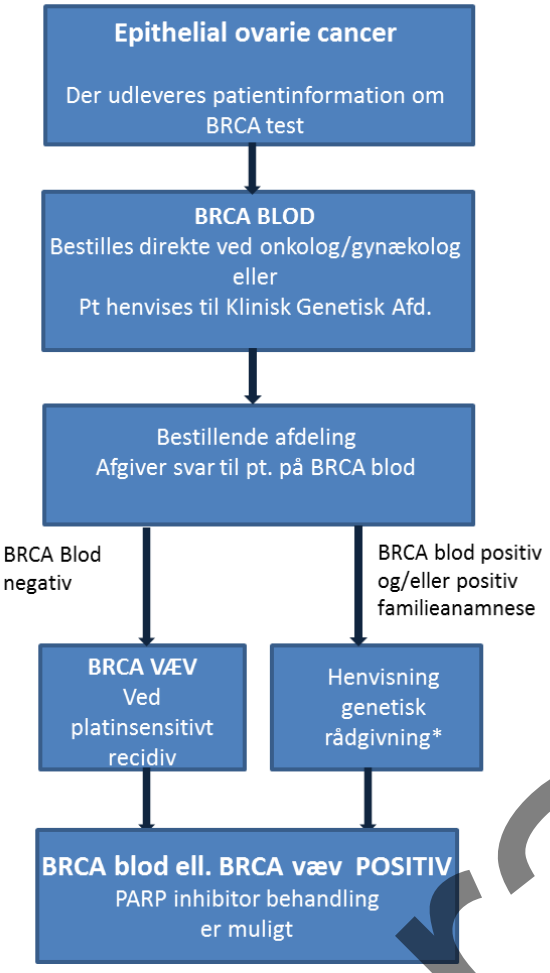
Svarrapport på den genetiske analyse skal opfylde de nationale/internationale krav.

Anbefalinger:

1. BRCA1/2-testning anbefales til alle patienter med epitelial ovariecancer enten ved diagnose eller recidiv.
2. Det anbefales at tilbyde analyse på blodprøver for germline BRCA1/2-mutationer på diagnosetidspunktet.
3. Undersøgelse af tumorvæv kan udføres, men der mangler validering især ved analyse af paraffinindstøbt væv.
4. Prætest genetisk rådgivning kan foretages af genetiker, gynækolog eller onkolog afhængig af lokale forhold (flowdiagram vedlagt).
5. Der skal udarbejdes standard for svar på mutationsanalyse, hvor det klart fremgår, om patienten skal henvises til genetiker.
6. Patientinformation er udarbejdet (se nedenfor).
7. Der skal etableres og sikres efteruddannelse af personale på onkologiske og gynækologiske afdelinger, hvis den primære samtale om gentest ikke varetages på en klinisk genetisk afdeling.

Forældet

Patient flow



Uddybende forklaringer:

BRCA screening:

BRCA blod:
Sekventering af generne BRCA1/2 på blodprøve (germline mutation) .

BRCA væv:
Sekventering af generne BRCA1/2 på tumorvæv Friskfrosset/FFPE (somatisk mutation)

*Henvises til genetisk rådgivning, hvis ikke gjort primært i følgende situationer:

BRCA blod positiv

Sygdomsfremkaldende mutation eller VUS (Variant of unknown significance) i BRCA1/2

Positiv familieanamnese:

Oplysninger om bryst/underlivs/mave-tarmkræft hos nære slægtninge. Ved nære slægtninge forstås 1. og 2. gradsslægtninge. Husk at det kan være via rask mand.

Hvis der derudover er ophobning af cancer der virker påfaldende, kan patienten også henvises.

Forældet