

 HELSE BERGEN Haukeland universitetssjukehus	<h2>Arvelig gynekologisk cancer</h2>
Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 24.07.2019/24.07.2021
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklivnikken/Gynekologisk seksjon kreft	Versjon: 2.03
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Retningslinje
Dok. ansvarlig: Bjørge, Line	Dok.id: D36320

ICD-10

Z 80.4 Kontakt med helsetjenesten ved opplysning om ondartet svulst i kjønnsorganer i familieanamnesen

Definisjon

Med arvelig gynekologisk cancer forstås her: autosomal dominant arvet mutasjon som gir vesentlig øket risiko for kreft i spesifikke organer (ovarier, bryst, endometrium osv.) med inkomplett penetrans. (Mutasjonen arves fra mor eller far, men ikke alle mutasjonsbærere får kreft. Barna har 50% risiko for å arve mutasjonen.)

Kjennetegn på arvelig cancer

Opphopping av cancer i familien på mors eller fars side av slekten
Ung alder ved diagnose (~10 år yngre enn ved sporadisk cancer)
 Tumorbilateralitet
 Flere cancerformer hos samme individ

Henvisning til genetisk veiledning

Se kriterier for henvisning under "arvelig ovarialcancer" og "arvelig endometriecancer".

Konsultasjonen gis av genetiker eller genetisk veileder og inkluderer: vurdering av pasientens risiko for kreft, tilbud om gentester og informasjon om konsekvenser av denne samt henvisning til medisinsk oppfølging og profylaktiske tiltak.

Henvisning (eller brev direkte fra kvinnen selv) bør inneholde: opplysning om krefttyper og alder ved diagnose i nær slekt. Sendes till Medisinsk genetisk avdeling: Haukeland Universitetssykehus, Radiumhospitalet, Ullevål Universitetssykehus, St.Olavs Hospital eller Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Gentesting

Behandlernde lege kan rekvirere gentest av pasient med cancer, men siden testen både er diagnostisk og prediktiv (i forhold til risiko for ny kreftsykdom) skal pasienten undertegne en samtykkeerklæring og informeres før og etter test (Bioteknologiloven). Hvis syke familiemedlemmer ikke kan gentestes, er gentesting av friske aktuelt, men de må henvises til genetiker (Bioteknologiloven).

Arvelig ovarialcancer (OC)

Kan være del av 3 syndromer^{1,2} (IV):

- 1) Hereditær bryst-(BC)ovarialcancersyndromet (HBOC)
- 2) Hereditær ovarialcancer("site spesific")syndromet
- 3) Hereditær nonpolypose colorectal cancer (HNPCC)/colon-endometriecancersyndromet/
Lynchsyndromet

Kjennetegn[A]

Opphoping av epitelial ovarialcancer i familien (evnt. i kombinasjon med brystcancer (BC) og/eller spesifikke cancertyper som inngår i HNPCC) forenlig med autosomal dominant arvegang med varierende penetrans (50% av barna arver mutasjonen, men ikke alle mutasjonsbærere får cancer).

Typisk kjennetegn er en kvinne med:

- både bryst- og ovarialcancer (brystcancer <60år)
- bilateral brystcancer
- Ung alder ved ovarialcancer
- Mannlig brystcancer
- Ovarialcancer og/eller colorectal- og/eller endometriecancer (HNPCC)

Forekomst[B]

Omlag 10-15 % av epitelial ovarialcancer ansees å være arvelig³ (IIB)

Kriterier for henvisning til gentisk veiledning og testing

- 2-3 kvinner med bryst- og/eller ovarialcancer i nær slekt i flere generasjoner på morssiden eller farssiden.
- Typiske eksempler er: kvinne med både bryst- og ovarialcancer eller bilateral brystcancer. Mannlig brystcancer. Kun brystcancer før 60 år medregnes.
- Kvinne med ovarialcancer og HNPCC-assosiert synkron cancer *eller* HNPCC-assosierte cancer hos nære slektninger (3 cancertilfeller i 2 generasjoner hvorav 1 <50år)² (IV)

Genetisk test

- **BRCA1/BRCA2:** I Norge brukes vanligvis en "hurtigtest" som antas å påvise 2/3 av alle mutasjoner i BRCA1- og BRCA2genene. Utvidet testing gjøres ved indikasjon.
- **HNPCC:** Testen utføres vanligvis både i tumorvev og blodprøve.

Etiologi

1) BRCA-1 mutasjoner (60-70 %):

- Livstidsrisiko for OC er 40% (95% CI 35-46%) og for BC 57% (95 % CI 47-66%)⁴.(IIB)
- OC medianalder 50-55 år (sjelden før 40 år). Histologi: oftest serøs, etterfulgt av endometrioid og klarcellet carcinom, sjelden mucinøst og borderline^{5,6,7}(IIB-IV)
- BC medianalder 45-55 år, men ofte ung alder <35år (25 - 40%), bilaterale, multifokale. Ofte østrogenreseptor negativ ^{5,8,9} (IIB-III)

2) BRCA-2 mutasjoner (10-20 %):

- Livstidsrisiko for OC er 18% (95% CI 13-23%) og for BC 49% (95% CI 40-57%)⁴ (IIB)
- OC medianalder er 55-65 år for BRCA2 mutasjonsbærere, omlag som spontan OC. Histologi: Epitelial type som BRCA1⁷(IV)
- BC medianalder 45-60år Ofte østrogenreseptor positiv ⁵.(IIB)

Forekomst

Prevalens av *BRCA1-2* mutasjoner i de fleste befolkninger er ~0,3%, store geografiske og etniske variasjoner pga foundermutasjoner.

3) Mutasjoner i HNPCC-genene (10-15%):

- Livstidsrisiko for OC er 10–15%¹⁰ (III)
- Mean alder 40-45 år⁴ (IIb)
- Hyppigst er mucinøse, endometrioide og klarcellete typer¹¹ (III)

Forekomst

Prevalens er usikker, geografiske og etniske variasjoner pga founder-mutasjoner.

4) Ukjente genetiske faktorer (5 %)⁹ (III)**Oppfølging/Profylakse****Hereditær bryst-/ovarialcancer****1. Screening****Ovarier**

Screening av *høyrisikogruppen* anbefales internasjonalt i påvente av profylaktiske tiltak. Det bør gis informasjon om screeningens begrensninger^{12,13,14} (III-IV). Publiserte screeningstudier har ikke dokumentert effekt på overlevelse^{15,16,17} (III-IIb). Resultater av to randomiserte, kontrollerte, screening trials som pågår i United Kingdom og USA (UKCTOCS and PLCO) avventes.

- Årlig kontroll fra 30-35 årsalder (10 år før yngste OC i familien), evt. hyppigere hos kvinner med påvist mutasjon
- Gynekologisk us m/vaginal ultralyd for denne gruppen: Premenopausal cyster > 3cm: oppfølging. Postmenopausal cyster > 1cm: oppfølging. Terskel for ny kontroll etter 2-3 mndr eller diagnostisk laparoskopi bør være lav.
- Serum CA 125 hver 6. mnd, forhøyet hos 25-50% stadium I OC.

Bryst

- Årlig kontroll fra 25-30-års alder (10 år før yngste BC i familien): Palpasjon+mammografi+ultralyd. Cytologi. Ved graviditet (første trimester) eller amming erstattes mammografi med ultralyd. Tilbud om MRI for BRCA-mutasjonsbærere i protokoll.

2. Profylaktisk kirurgi**Ovarier**

Tiltaket har sikker effekt, men er problematisk hos premenopausale kvinner

Bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)

Håndtering og preoperativ informasjon om bivirkninger ved gynekolog, bør dokumenteres i journal. **Kvinnen skal ha blitt gentestet.** Hvis BRCA-mutasjon ikke er påvist, og BSO utføres <45 års alder, bør indikasjon være dokumentert fra genetiker. Gi informasjon om: libidoreduksjon, risiko for peritonealcancer etter BSO (2-11%), kontakt med lege ved uklare symptomer fra magen⁹ (III), øket risiko for hjerte-karsykdom etter BSO før 45år^{18,19} (III-IIb). Etter BSO avsluttes kontroller.

Peroperativ nøye inspeksjon av alle peritoneale flater, liberal holdning til biopsring, skyllevæske til cytologi. Patologisk-anatomisk undersøkelse av ovarier og tuber med tette snitt 3mm²⁰(I Ib)

- Ved BRCA1 mutasjon bør BSO sterkt overveies etter barnefødsler og før 40 år. Effekt på reduksjon av brystkreft er usikker (HR=0,61 CI 0,30-1,22)²⁰ (I Ib).
- Ved BRCA2 mutasjon bør BSO overveies ved 40-års alder pga betydelig reduksjon av brystkreftisiko (HR=0,28)²⁰ (I Ib). BSO kan vurderes utsatt til etter 45 år, særlig hvis det er gjort profylaktisk mastectomi.
- Ved HBOC uten påvist mutasjon kan BSO vurderes etter 45-års alder eller ved menopause, i samråd med genetiker.

Bryst– se NBCG-veileder

3. P-piller/annen profylakse

- P-piller reduserer risikoen for OC opptil 50% ved BRCA1 og BRCA2, særlig ved bruk etter 30-års alder²¹ (I Ib)
- Hysterektomerte (av benign årsak) med bevaring av ovarier har redusert OC risiko²² (I Ib).
- Amming gir redusert risiko for OC hos BRCA1, men ikke signifikant reduksjon hos BRCA2 mutasjonsbærer²² (I Ib).

HNPCC-ovarialcancer (se Arvelig endometriecancer)

HRT

Hvis BSO utføres før menopause bør østrogen/progesteron gis i normaldosering²⁰ (I Ib) (evt. gestagenspiral kombinert med østrogenplaster). Dette er ikke effektivt for alle kognitive og vasomotoriske besvær²³ (I Ib). Testosteron og østrogen for libidobesvær. HRT må diskuteres med onkolog ved brystcancer. (Østrogen/progesteron Blå resept: A87 vilkår 7. Eggstokksvikt)

Prognose

BRCA-1/2 positiv OC

Kvinner med BRCA-1/2 positiv OC har i de fleste studier bedre overlevelse enn ikke arvelig OC. Det kliniske syndromet "BRCAness" består av særøshistologi, høye responsrater til platinum- basert kjemoterapi og bedre total overlevelse enn ikke arvelig OC²⁴ (I Ib)

Arvelig endometriecancer (EC) / Hereditær polypose-colorectal cancer (HNPCC)

Kjennetegn [B]

Arvelig endometriecancer er en del av colon-endometriecancer-syndromet/hereditær non-polypose colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrom. Nedarvet risiko for flere cancertyper, hovedsaklig colorectal- og endometriecancer, også økt risiko for cancer i andre deler av gastrointestinaltractus (ventrikkel, duodenum, tynntarm), øvre urinveier, ovarier

og spinocellulær cancer i hud^{25,26} (IV).

- Livstidsrisiko for EC varierer 40-60%, mean alder 50år. Ofte høyt differensiert adenocarcinom i tidlig stadium sammenlignet med sporadisk EC
- Livstidsrisiko for OC er 10-15%, mean alder 40 - 45 år
- Livstidsrisiko for colorectal cancer 80%, variabel alder ~ 45 år

Kriterier for henvisning til gentisk veiledning og testing

Til sammen tre syke familiemedlemmer (colorectal eller endometriecancer) over to generasjoner:

- to må være førstegrads slektninger
 - minst en av disse må ha fått diagnosen før 50-års alder
- Disse kriteriene fanger opp ~ 60 % av tilfellene av HNPCC-syndromet² (IV)

Forekomst

Forekomsten av HNPCC er usikker, men anslått til å utgjøre 1/2000, variasjoner pga founder mutasjoner

Etiologi

Autosomal dominant nedarvede mutasjoner med varierende penetrans i genene: MSH2, MSH6, MLH1 eller sjelden i MLH3, PMS1- og PMS2-genene.

Genetisk test

Ved mistanke om HNPCC hos en kvinne med endometriecancer, testes vanligvis tumorvev og blod.

Oppfølging

Selektiv screening. Nytt av EC-screening er dokumentert for tidlig diagnose, men ikke for overlevelse^{27,26} (IIb-IV)

- Hvert 2.år: Colonoskopi og evt gastroskopi
- Årlig GU fra 30-35-årsalder.
- Vaginal ultralydundersøkelse av endometrium og ovarier
- Endometriebiopsi ²⁷ (III)
- Ved blødningsforstyrrelser eller fortykket endometrium (se *Veileder i gynekologi*)

Profylakse

Forsøk med gestagen-IUD pågår. Hysterektomi med BSO bør vurderes, avhengig av familiehistorie/type mutasjon. For EC-HNPCC profylakse vurderes hysterektomi+ BSO ved 50-årsalder, men alder diskuteres, idet gjennomsnittsalder ved OC-HNPCC er tidligere, men risikoen er lav.^{27,26,28} (III-IV)

Referanser

1. Sogaard, M., S.K.Kjaer, and S.Gayther. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006;85:93-105. [IV]
2. [Lagerstedt Robinson K](#), [Liu T](#), [Vandrovcova J](#), [Halvarsson B](#), [Clendenning M](#), [Freboung T](#), [Papadopoulos N](#), [Kinzler KW](#), [Vogelstein B](#), [Peltomäki P](#), [Kolodner RD](#), [Nilbert M](#), [Lindblom A](#). Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Feb 21;99(4):291-9. [IV]
3. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807-2816. [IIb]

4. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1329-1333. [IIb]
5. [Antonioni A](#), [Pharoah PD](#), [Narod S](#), [Risch HA](#), [Eyfjord JE](#), [Hopper JL](#), [Loman N](#), [Olsson H](#), [Johannsson O](#), [Borg A](#), [Pasini B](#), [Radice P](#), [Manoukian S](#), [Eccles DM](#), [Tang N](#), [Olah E](#), [Anton-Culver H](#), [Warner E](#), [Lubinski J](#), [Gronwald J](#), [Gorski B](#), [Tulinius H](#), [Thorlacius S](#), [Eerola H](#), [Nevanlinna H](#), [Syrjäkoski K](#), [Kallioniemi OP](#), [Thompson D](#), [Evans C](#), [Peto J](#), [Laloo F](#), [Evans DG](#), [Easton DF](#). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117-30. [IIb]
6. Lakhani SR, Manek S. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004. 10(7):2473-81. [IIb]
7. [Piver MS](#). Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol.* 2002 Apr;85(1):9-17. [IV]
8. [Liebens FP](#), [Carly B](#), [Pastijn A](#), [Rozenberg S](#). Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge. *Eur J Cancer* 2007. 43(2):238-57. [III]
9. [Lux MP](#), [Fasching PA](#), [Beckmann MW](#). Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med.* 2006 Jan;84(1):16-2. [III]
10. Farrell, Carolyn; Lyman, Mollie; Freitag, Katherine; Fahey, Cathy; Piver, M Steven; Rodabaugh, Kerry J. The role of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the management of familial ovarian cancer. *Genetics in Medicine.* 8(10):653-657, October 2006. [III]
11. Broaddus RR, Lynch HT. Pathological features of endometrial cancer associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006. 106(1): 87-94. [III]
12. [Kehoe SM](#), [Kauff ND](#) Screening and prevention of hereditary gynecologic cancers. *Semin Oncol.* 2007 Oct;34(5):406-10. [IIb]
13. National Comprehensive Cancer Network: (NCCN) Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf [IV]
14. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA.* 1995 Feb 8;273(6):491-7. Review
15. Sharma, A. and U. Menon. Screening for gynaecological cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006. 32(8): 818-24. [III]
16. Neesham, D. Ovarian cancer screening. *Aust Fam Physician* 2007; 36(3): 126-8. [III]
17. Tailor A, Bourne TH, Campbell S, Okokon E, Dew T, Collins WP. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Apr;21(4):378-85. [IIb]
18. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. Review. *Menopause* 2007;14(3):562-566. [III]
19. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008 Jun;109(3):377-83. Epub 2008 Apr 14. [IIb]
20. [Kauff ND](#), [Domchek SM](#), [Friebel TM](#), [Robsom ME](#), [Lee J](#), [Garber JE](#), [Isaacs C](#), [Evans GD](#), [Lynch H](#), [Eeles R](#), et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated Breast and Gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008. 26:1331-1337. [IIb]
21. [McLaughlin JR](#), [Risch HA](#), [Lubinski J](#), [Moller P](#), [Ghadirian P](#), [Lynch H](#), [Karlán B](#), [Fishman D](#), [Rosen B](#), [Neuhausen SL](#), [Offit K](#), [Kauff N](#), [Domchek S](#), [Tung N](#), [Friedman E](#), [Foulkes W](#), [Sun P](#), [Narod SA](#); [Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group](#). Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007 Jan;8(1):26-34. (IIb)

22. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993 Dec 15;270(23):2813-8). [I Ib]
23. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576-3582. [I Ib]
24. David S.P. Tan, Christian Rothermundt, Karen Thomas, Elizabeth Bancroft, Rosalind Eeles, Susan Shanley, Audrey Ardern-Jones, Andrew Norman, Stanley B. Kaye, and Martin E. Gore. "BRCAness" Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients With Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5530-6. [I Ib]
25. Lynch HT, Watson P, Shaw TG, Lynch JF, Harty AE, Franklin BA, Kapler CR, Tinley ST, Liu B, Lerman C. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer: Part II: Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma as a model. *Cancer* 1999; 86: 2457-63 [IV]
26. [Vasen HF](#), [Möslein G](#), [Alonso A](#), [Bernstein I](#), [Bertario L](#), [Blanco I](#), [Burn J](#), [Capella G](#), [Engel C](#), [Frayling I](#), [Friedl W](#), [Hes FJ](#), [Hodgson S](#), [Mecklin JP](#), [Møller P](#), [Nagengast F](#), [Parc Y](#), [Renkonen-Sinisalo L](#), [Sampson JR](#), [Stormorken A](#), [Wijnen J](#). Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007 Jun;44(6):353-62. Epub 2007. Review [IV]
27. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821-4. [III]
28. [Watson P](#), [Bützow R](#), [Lynch HT](#), [Mecklin JP](#), [Järvinen HJ](#), [Vasen HF](#), [Madlensky L](#), [Fidalgo P](#), [Bernstein I](#); [International Collaborative Group on HNPCC](#). The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Aug;82(2):223-8. [III]

Forkortelser

BRCA	breast cancer gene
BC	brystcancer
EC	endometrie cancer
HBOC	hereditær bryst- ovarialcancer
HOC	hereditær ovarialcancer
HNPCC	hereditær non-polyposis colorectal cancer
HRT	hormon replacement therapy
OC	ovarialcancer
UL	ultral lyd