

19 Genetisk udredning, rådgivning og molekylærgenetisk analyse

19.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle familier med arvelig brystkræft (cancer mammae) og æggestokkræft (cancer ovarii) tilbud om genetisk udredning, risikovurdering, rådgivning og molekylærgenetisk diagnostik.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- At genetisk rådgivning tilbydes patienter med bryst- eller æggestokkræft, når mindst ét af de følgende kriterier er opfyldt:
 - En patient der fik påvist brystkræft før 40 års alderen.
 - En patient der har haft både bryst- og æggestokkræft.
 - To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.
 - Tre førstegradsslægtninge med brystkræft helst over mindst to generationer, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
 - En mand med brystkræft.
 - En person i hvis familie, der forekommer en mutation, der medfører øget risiko for bryst- og/eller æggestokkræft.Tilsvarende kan genetisk rådgivning tilbydes til raske familiemedlemmer, der er førstegradsslægtninge eller andegradsslægtninge via en mand til en af de afficerede.
- At der konfereres med en klinisk genetisk afdeling såfremt ingen af de ovennævnte kriterier er opfyldt, men familieoplysningerne alligevel giver mistanke om arvelig bryst- og/eller æggestokkræft.
- At genetisk risikovurdering resulterer i klassifikation af familier som:
 - BRCA1/2-positiv:
Familie med påvist BRCA1/2-mutation.
 - Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii:
Familie, hvor forekomst af brystkræft og æggestokkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30% eller for æggestokkræft på > 10%. Dette inkluderer familier, hvor BRCA1/2-mutationer ikke kan påvises, eller at analysen ikke er udført.
 - Høj-risiko for c. mammae:
Familie, hvor forekomsten af brystkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30%.
 - Moderat-risiko for c. mammae:
Familie, hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af brystkræft bevirker, at mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på 20 - 29%.
- At molekylærgenetiske analyser kun tilbydes som led i genetisk rådgivning, og fortrinsvis når der er mindst 10% sandsynlighed for at påvise en mutation.

- At der henvises til regelmæssig undersøgelse af bryst og/eller underliv, hvis kvinden:
 - er bærer af mutation i BRCA1 eller BRCA2 og/eller
 - har en livstidsrisiko for brystkræft på mindst 20% og/eller
 - har en livstidsrisiko for æggestokkræft på mindst 10%.
- At indholdet af de regelmæssige undersøgelser baseres på den genetiske risikoklassifikation.
- At rådgivningen er non-direktiv, både hvad angår gentestning, og hvad angår kirurgiske indgreb på rask væv samt evt. hormonal kontraception og hormonsubstitution. Der oplyses om fordele og ulemper samt eksisterende viden og evt. manglende viden.
- At rådgivningen foregår under forhold, der tillader patienten at tænke sig om inden vidtgående beslutninger, dvs. ofte flere sessioner.
- At kontakt til familiemedlemmer i videst mulig udstrækning foregår via den rådsøgende, således at uopfordret henvendelse fra den klinisk genetiske afdeling kun sker i særlige situationer.

19.1.1 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.1.2 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.1.2.1 Genetisk udredning, risikovurdering og rådgivning

Kræft skyldes en ophobning af mutationer i gener forårsaget af genetiske- eller miljøfaktorer. En medfødt mutation i et enkelt gen kan alene føre til en meget høj risiko for bryst- og æggestokkræft, som det er tilfældet ved risikogivende mutation i BRCA1 og BRCA2. Risikoen for bryst- og æggestokkræft kan dog også være øget som følge af mutationer i forskellige lav-penetrante gener. Hos patienter med brystkræft har risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 en prædiktiv værdi, idet disse patienter har en meget høj risiko for en ny primær kræftknode i brystet og æggestokkene. Beregningen af risikoen for bryst- og æggestokkræft er behæftet med en betydelig usikkerhed. Eksakte slægtsoplysninger og molekylærgenetiske analyser kan dog via den genetiske rådgivning give den enkelte kvinde et beslutningsgrundlag for profylakse og tidlig diagnostik.

19.1.2.2 Familiehistorien som risikofaktor

Den epidemiologiske viden om familiær brystkræft er begrænset. Ofte er familieoplysningerne ikke verificerede, ligesom valideringen af cancerdiagnosen ofte er mangelfuld, og de epidemiologiske studier indeholder derfor en risiko for bias (1, 2). Med risikoberegningerne kan familier med en moderat øget risiko identificeres, medens den individuelle risiko skal fortolkes med store forbehold. Betydende risikofaktorer i sådanne familier er: Ung alder på diagnostetidspunktet, flere primære cancere, inklusiv

multifokal og bilateral cancer samt 2 eller flere 1. gradsslægtninge med bryst- eller æggestokkræft. Den relative risiko er associeret til slægtningens alder på diagnose-tidspunktet, men reduceres kun til 1,4 for en kvinde, hvis mor fik diagnosticeret ensidig brystkræft efter 60 års alderen (3).

19.1.2.3 Genetisk udredning

Når den klinisk genetiske afdeling modtager henvisningen foretages en primær vurdering, og der optegnes et stamtræ over mindst 3 generationer.

Den rådsøgende informeres ved den første kontakt om den videre procedure og afgiver samtykke til indhentning af hospitalsjournaler (inklusive patologibeskrivelser, resultater fra diverse undersøgelser og lignende), dødsattester og registeroplysninger vedrørende afdøde familiemedlemmer og dem selv samt tilladelse til registrering og udlevering af oplysninger til f.eks. henvisende instans. Hvis det er nødvendigt at indhente oplysninger fra andre nulevende familiemedlemmer, kontakter den rådsøgende disse personer og indhenter de nødvendige personoplysninger og deres skriftlige tilladelse. Hvis nogle familiemedlemmer oplyser overfor den rådsøgende, at de ikke ønsker at deltage, respekteres dette. I nogle tilfælde kan det medføre, at risikovurderingen ikke kan udføres, og i andre situationer at mutationscreening ikke kan tilbydes.

Flere undersøgelser har vist, at familieoplysninger om kræftdiagnoser langt fra altid er korrekte (4 - 6). Størst nøjagtighed ses hos nære slægtninge (førstegradsslægtninge), og jo længere ud i stamtræet jo oftere er diagnoserne forkerte.

Visse kræftdiagnoser angives oftere korrekt end andre, idet især brystkræft og tarmkræft angives rimeligt nøjagtigt - henholdsvis 93% og 89%, mens kræft i fordøjelseskanalen udenfor tyktarm og endetarm og underlivskræft kun angives korrekt i hhv. 42% og 37% af tilfældene (6).

19.1.2.4 Risikovurdering

Arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter flere, sjældne arvelige cancersyndromer, hvor der ofte forekommer flere kræftformer i samme syndrom. Forekomsten af kræft kan være arveligt betinget ved alene forekomst af brystkræft og/eller æggestokkræft. Arvegangen er Mendelsk monogen dominant med nedsat penetrans.

Arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC, Hereditary Breast Ovarian Cancer) er karakteriseret ved forekomst af kræft i flere generationer og ved, at op til halvdelen af søstre udvikler enten bryst- og/eller æggestokkræft (oftest i en ung alder). Dispositionen til kræft kan nedarves via mænd, som oftest er raske bærere. Selv om betegnelsen arvelig bryst- og æggestokkræft anvendes, er det vigtigt at understrege, at det er den genetiske disposition til udvikling af disse kræftsygdomme – og ikke kræftsygdommen – , der er arvelig.

Når alle relevante oplysninger er indhentet, foretages en risikovurdering ud fra stamtræet, både vha. forskellige computerprogrammer og tabeller bygget på empiriske værdier, men bygger i høj grad på analyse af den aktuelle stamtavle.

Det videre forløb er bestemt af flere forhold, bl.a.:

- Størrelsen af hver persons kræftisiko.
- Hvilke kræftformer, personen har øget risiko for.
- Indikation for molekylærgenetisk analyse.
- Hvilke gener, der undersøges.

- Hvilke regelmæssige kliniske kontroller, der kan tilbydes.

19.1.2.5 Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning er en kommunikationsproces, som omfatter information af den rådsøgende person og evt. dennes familie om genetiske aspekter ved den aktuelle sygdom, udvikling eller risiko for udvikling af sygdommen og støtte i forbindelse med den rådsøgendes valg indenfor forskellige aspekter, såsom molekylærgenetisk diagnostik, information af familiemedlemmer, regelmæssige kliniske kontroller, profylaktisk operation mm. (7 - 11).

Informationsprocessen dækker flere aspekter:

- Gennemgang af stamtræet og de relevante diagnoser.
- Genetiske forhold ved den genetiske sygdom, inklusive risikovurdering.
- Arvegang.
- Involverede gener.
- Kræftrisiko.
- Gentagelsesrisiko (v. reproduktion).
- Molekylærgenetisk diagnostik.
- Regelmæssige kliniske kontroller og profylaktisk operation.
- Information af familiemedlemmer (se nedenfor).
- Information om HBOC-registret.
- Information om sociale og juridiske aspekter.
- Information om patientforeninger.

Lægeforeningen har udgivet retningslinier for genetisk rådgivning:

www.laegeforeningen.dk/lf/spoergsmaal_svar/genetik.htm.

19.1.2.6 Information af familiemedlemmer

Genetisk rådgivning omfatter generelt hele familien, hvilket kan medføre uenigheder i familien. Familiemedlemmer har ikke altid samme interesse for information om deres kræftrisiko. Information af familiemedlemmer foretages primært af den rådsøgende, idet han/hun bedst kan vurdere, om familiemedlemmerne ønsker denne information.

Den primære kontakt følges op med tilbud om genetisk rådgivning. Oftest har den rådsøgende allerede været i kontakt med flere familiemedlemmer angående deres tilladelse til indhentning af hospitalsjournaler og lignende, og de intrafamiliære forhold takles oftest uden problemer.

Hvis den rådsøgende ikke har kontakt med alle sine slægtninge, kan den klinisk genetiske afdeling kontakte familiemedlemmer med øget kræftrisiko. Sundhedsministeriet har ved forespørgsel anført følgende elementer, som bør indgå i vurderingen af, om en kontakt til familiemedlemmet er rimeligt:

- Det drejer sig om en alvorlig genetisk betinget sygdom med væsentlige konsekvenser for den enkeltes liv eller helbred.
- Der er en rimelig grad af sandsynlighed for, at også slægtninge har den genetiske disposition.
- Der foreligger en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen.
- De test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre.
- Sygdommen kan i væsentlig grad forebygges eller behandles.

Der kan opstå et dilemma mellem lægens tavshedspligt overfor den rådsøgende og pligten til at informere andre familiemedlemmer om deres sygdomsrisiko, hvor forebyggende/tidlig diagnostik er et tilbud.

19.1.3 Molekylærgenetisk analyse

Molekylærgenetisk diagnostik består af to forskellige analysetyper med deraf følgende forskellige problemstillinger:

- Mutationsscreening, hvor der eftersøges for "familiens mutation" (= den genforandring som forekommer i familien) (analysetid ca. 3 måneder). Blodprøve fra en person med sygdommen undersøges.
- Prædiktiv/præsymptomatisk gentest, hvor raske familiemedlemmer undersøges for "familiens mutation", hvis det ved mutationsscreeningen lykkedes at identificere en sådan (analysetid ca. 1 måned).

Hvis der ved genetisk rådgivning findes indikation for molekylærgenetisk analyse, tilbydes familien dette. Indikation er begrundet formodning om dominant nedarvet sygdom. Såvel eventuelle fordele som ulemper angives (se senere under psykosociale aspekter).

I dag er det kun muligt at tilbyde genetisk analyse af en blodprøve fra en nulevende patient med bryst- eller æggestokkræft. Alternativt kan nedfrosset væv anvendes, og her foretrækkes benigt væv. Paraffin-indstøbt væv er ikke velegnet.

Formålet med molekylærgenetisk testning er at kunne foretage en mere nøjagtig vurdering af de disponerede personers kræftisiko, herunder at kunne frikende ca. halvdelen af risikopersonerne for at have øget kræftisiko.

Hvis der ikke identificeres en sygdomsdisponerende mutation i familien, orienteres den rådsøgende om, at man i familien med de nugældende analysemetoder og -tilbud ikke kan påvise den sygdomsfremkaldende mutation, og at arvelig bryst- og æggestokkræft stadig er mest sandsynlig, idet risikovurderingen er baseret på stamtræet. Oftest aftales at gemme resten af DNA'et, såfremt der senere skulle komme bedre analysemetoder, og/eller der identificeres "nye" BRCA-gener. Alle risikopersoner henvises efter ønske til forebyggende kontrol/operation eller lignende. Nogle afdelinger fremsendes resumé til henvisende instans, den praktiserende læge og den rådsøgende selv. Familien informeres om HBOC-registret og tilmeldes hertil, medmindre det ikke ønskes af familien.

Kun i 20 - 30% af de familier, hvor der foretages mutationsskreening, lykkes det at påvise den sygdomsfremkaldende mutation. Dette skyldes, at de eksisterende analysemetoder ikke har 100% følsomhed, hvilket vil sige, at det i dag ikke er muligt at påvise alle mutationer, som er tilstede. Det kan også skyldes, at der i den undersøgte familie forekommer en mutation i et endnu ukendt gen, eller at der er tale om polygen arv.

Hvis en sygdomsdisponerende mutation identificeres i familien, fortsættes med prædiktiv gentest for denne mutation af de familiemedlemmer, som er interesserede. Nære slægtninge (søskende, forældre, børn) har 50% risiko for at have arvet denne mutation. Hvis en person frikendes for at have arvet "familiens mutation", har den pågældende samme risiko for kræft som resten af befolkningen, og der er derfor ikke indikation for at tilbyde et klinisk undersøgelsesprogram, udover hvad der tilbydes normalbefolkningen.

Når svar på den prædiktive gentest foreligger, indkaldes personen med ledsager til svarafgivelse. Herefter fremsendes - afhængig af analyseresultatet - henvisninger forebyggende interventioner (f.eks. regelmæssig kontrol og/eller forebyggende operation) samt opdateringer til HBOC-registret. Der fremsendes resumé til henvisende instans, den praktiserende læge og den rådsøgende. Dette aftales ved rådgivningen. Mutationspositive personer tilbydes ofte en opfølgende samtale efter ca. 3 måneder. Hele forløbet kan nemt strække sig over et års tid eller mere.

Den genetiske rådgivning lægger stor vægt på, at molekylærgenetisk diagnostik altid kombineres med rådgivning. En undersøgelse af molekylærgenetisk diagnostik ved Familiær Adenomatøs Polypose viste, at i 31,6% af tilfældene blev patienterne fejlinformeret af lægen (12). Resultatet af gentesten blev ikke videregivet korrekt, og medførte f.eks. at personer med forhøjet risiko dermed ikke blev henvist til regelmæssige tarmundersøgelser. Man kunne frygte, at denne fejlprocent kunne være endnu højere ved arvelig bryst- og æggestokkræft, hvor det er mere kompliceret at stille diagnosen.

Der foreligger amerikanske forskrifter for informeret samtykke (informed consent) for molekylærgenetisk diagnostik (12 - 16), og i Danmark forventes der snarligt at foreligge skriftlige rekommandationer herfor.

19.1.3.1 BRCA1 og BRCA2

Det første "brystkræftgen", BRCA1 blev lokaliseret til kromosom 17's lange arm i 1990, og genet blev isoleret i 1994 (17, 18). BRCA2 blev lokaliseret til kromosom 13 i 1994, og indenfor 1 år var genet isoleret (19). Kvinder, der er bærere af medfødte BRCA1- eller BRCA2-mutationer, har en meget høj livstidsrisiko for brystkræft (også dobbeltsidigt) og/eller kræft i æggestok/æggeleder. Alle de kvindelige bærere får dog ikke kræft, ligesom risikoen kun er let forøget hos mænd. Dette fænomen er også kendt fra andre dominant arvelige sygdomme (nedsat penetrans). Årsagen er ukendt, men teoretiske overvejelser omfatter samspil med andre gener, livsstil og miljø. Den nedsatte penetrans skyldes formentlig, at en række andre somatiske mutationer er nødvendige, før en celle undergår malign transformation.

BRCA1-mutationer er påvist hos 15 – 20% af patienter med en positiv slægtshistorie for brystkræft, og 60 – 80% af patienter med både bryst- og æggestokkræft i familien (20, 21). Livstidsrisikoen for brystkræft har hos bærere af BRCA1-mutationer varieret mellem 56% og 87% i forskellige undersøgelser (22 - 24). Den mediane alder på diagnostetidspunktet for brystkræft er 42 år hos BRCA1-mutationsbærere, hvilket er 20 år tidligere end hos patienter med spontane tumorer (25). Livstidsrisikoen for æggestokkræft varierer mellem 20 og 60% og det er uafklaret om æggestokkræft debutere tidligere i livet hos mutationsbærere (24, 26).

BRCA2-mutationer er formentlig ansvarlig for en mindre del af de arvelige brystkræfttilfælde end BRCA1-mutationer. Den mediane alder på diagnostetidspunktet er 49 år, hvilket er højere end hos bærere af BRCA1-mutationer men lavere end for de spontane tilfælde (27). Livstidsrisikoen for brystkræft varierer i forskellige undersøgelser mellem 28 og 85% (28). Livstidsrisikoen for æggestokkræft er øget hos bærere af BRCA2-mutationer (10 – 27%). Hos mandlige bærere af BRCA2-mutationer er livstidsrisikoen for brystkræft beregnet til 6%, hvilket er 100 gange større end hos mænd i baggrundsbefolkningen. Mutationspositive mænd tilbydes på nuværende tidspunkt ingen overvågningsprogrammer.

BRCA1- og BRCA2-bærere har muligvis også en moderat øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder blærehalskirtelkræft, bygspytkirtelkræft og malignt melanom (29, 30).

19.1.3.2 TP53, CHEK2, PTEN, STK11, ATM

Mutationer i andre gener øger også risikoen for brystkræft, men kvantitativt har disse en mindre betydning end BRCA1 og BRCA2 (31). Mutationer i disse andre gener øger samtidigt risikoen for kræftformer, hvor der ikke er mulighed for profylakse eller tidlig diagnostik og molekylærgenetiske analyser udføres derfor ikke rutinemæssigt på andre gener end BRCA1 og BRCA2.

Brystkræft er en del af Li-Fraumeni syndrom, der ofte skyldes en medfødt mutation i TP53. Bærere af TP53-mutationer får ofte flere kræftsygdomme i barndommen eller tidligt i voksenalderen, inklusiv brystkræft, sarkomer og hjernetumorer (32).

Mutationer i CHEK2-genet medfører muligvis let forhøjet risiko for brystkræft, men dette er endnu uafklaret (33, 34).

Patienter med Cowdens syndrom, som skyldes mutationer i PTEN-genet, får en række hudmanifestationer, tarmpolypper og kræft i skjoldbruskkirtlen og har også øget risiko for brystkræft (35).

Mutationer i STK11-genet (kaldes også LKB1) er årsagen til Peutz-Jegher syndromet med hamartomatøse polypper i tyndtarmen og pigmenterede maculae i mundhulen og på læber, fingre og tæer. Bærere af STK11/LKB1-mutationer har også øget risiko for brystkræft (36).

Ataxia-telangiectasi er en autosomal recessiv arvelig sygdom, der skyldes mutationer i begge kopier af ATM-genet. Risikoen for kræft er forøget 50 til 150 gange hos patienter med ataxia-telangiectasi, der samtidig er kendetegnet ved tidlig indsættende ataxi, immuninkompetence og radio-hypersensitivitet (37). Det tyder på, at kræftirisikoen er øget hos personer, der er heterozygote for ATM-mutationer. Der er publiceret fire kohorteundersøgelser, som samstemmende påviser en øget risiko for brystkræft hos kvindelige slægtninge til patienter med ataxia-telangiectasi. En samlet analyse af de publicerede kohorteundersøgelserne viser en relativ risiko på 2,4 (95% CI; 1,3 – 3,3), og baseres totalt på 67 patienter (38 - 41). Den eneste publicerede case-kontrol undersøgelse støtter imidlertid ikke resultaterne fra de meget små kohortesudier (42). To af 202 (1%) undersøgte raske kontroller var ATM-heterozygoter mod 2 ud af 401 (0,5%) patienter med tidlig debut af brystkræft. I 99 familier med ataxia-telangiectasi var 25 ud 33 patienter med brystkræft ATM-heterozygoter mod forventet 14,9 (Odds ratio 3,8; 95% CI 1,7 – 8,4) (43). Den relative rate af ATM-heterozygoter var mod forventet højst hos brystkræftpatienter, der var ældre end 60 år på diagnostidspunktet. Nyere nordisk undersøgelse viser at risikoen først og fremmest er knyttet til mødre (før 55 års alderen) til syge børn - ikke anlægsbærer status per se (44).

19.1.4 Henvisninger til genetisk rådgivning

Henvisninger til genetisk rådgivning modtages fra almen praksis, hospitalsafdelinger og speciallægepraksis, og det anbefales, at mindst ét af de følgende kriterier er opfyldt:

- En person med brystkræft før 40 års alderen.
- En person med både bryst- og æggestokkræft.
- To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.

- Tre førstegradsslægtninge med brystkræft over mindst to generationer, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
- En mand med brystkræft.
- En person i hvis familie der forekommer en mutation, der medfører øget risiko for bryst- og/eller æggestokkræft.

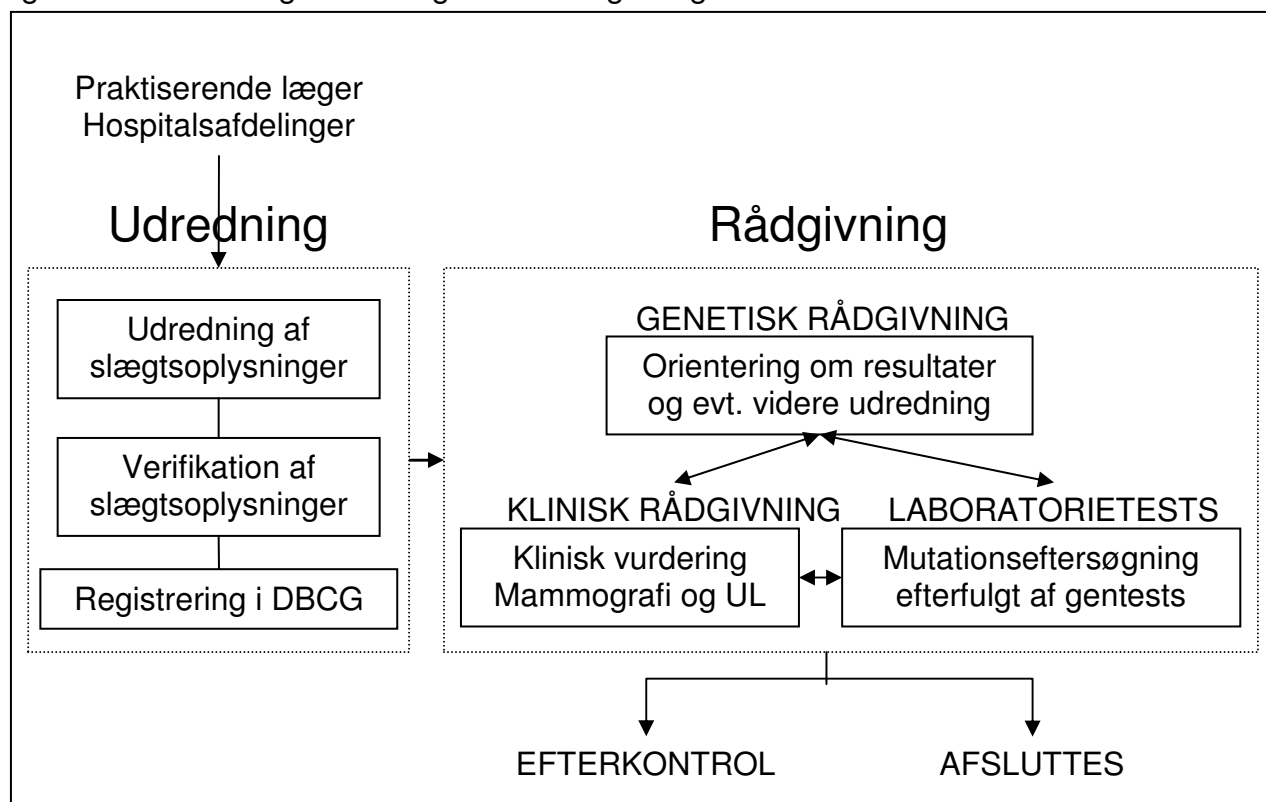
For patienter med bryst- eller æggestokkræft gælder ovenstående retningslinier, og for raske familiemedlemmer gælder det for førstegradsslægtning, eller andengradsslægtninge via en mand, til en af de afficerede.

Andre familieanamneser kan give anledning til mistanke om arvelig bryst- og/eller æggestokkræft. Konferer gerne med en klinisk genetisk afdeling inden henvisning.

Henvisninger fremsendes til den regionale klinisk genetiske afdeling:

- J. F. Kennedy Institutet: Københavns Amt.
- Københavns Universitet, IMBG: Intet fast optageområde.
- Odense Universitetshospital: Fyns og Sønderjyllands Amter.
- Rigshospitalet: H:S, Bornholms Amt, Frederiksborg Amt, Roskilde Amt, Vestsjællands Amt, Storstrøms Amt samt Færøerne og Grønland.
- Vejle Sygehus: Vejle og Ribe Amter.
- Århus Sygehus: Århus, Nordjyllands, Ringkøbing og Viborg Amter.

Fig. 17.1 Flowdiagram over genetisk rådgivning



19.1.4.1 BRCA-analyse

BRCA-analyse udføres af flg. laboratorier i Danmark:

- Klinisk Genetik afd. KKA, Odense Universitetshospital.
- Klinisk Biokemisk afd., Rigshospitalet.

- Klinisk Biokemisk afd., Ålborg Sygehus.
- Klinisk Biokemisk afd., Herlev Sygehus.

19.1.4.2 HBOC-registret

HBOC-registret er en del af DBCG-registret (Danish Breast Cancer Cooperative Group).

Når der påbegyndes udredning af en familie, hvor der er mistanke om forøget risiko for brystkræft og/eller æggestokkræft, anmoder den klinisk genetiske afdeling HBOC-registret om et B-nr., der knyttes til den pågældende familie. Den rådsøgende, der har påbegyndt familieudredningen, giver tilladelse til registreringen.

Når familien er udredt, udfyldes et familieskema, hvorpå det registreres, hvilken risikogruppe familien tilhører: Høj risiko, moderat risiko eller ikke væsentligt øget risiko.

Hvis familien tilhører moderat- eller højriskogruppen, udfyldes et personschema efter informeret samtykke for hvert familiemedlem, der henvises til kontrolundersøgelser. De kliniske afdelinger, der foretager kontrolundersøgelser, sender kopi af flow-skemaet til registret.

19.1.4.3 Klinisk rådgivning og kontrol

Familier med HBOC kan opdeles i fire grupper:

- BRCA1/2-positiv:
Familie med påvist BRCA1/2-mutation.
- Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii:
Familie, hvor forekomst af brystkræft og æggestokkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30% eller for æggestokkræft på > 10%. Dette inkluderer familier, hvor BRCA1/2-mutationer ikke kan påvises, eller at analysen ikke er udført.
- Høj-risiko for c. mammae:
Familie, hvor forekomsten af brystkræft sandsynliggør en monogen arvelig, højpenetrant risiko, og hvor mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på > 30%.
- Moderat-risiko for c. mammae:
Familie, hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af brystkræft bevirker, at mindst et familiemedlem har en livstidsrisiko for brystkræft på 20 - 29%.

Tilbud om screening af bryst og underliv afhænger af denne risikoklassifikation (se afsnit 17.2 og 17.3). Personer med 50% sandsynlighed for en BRCA1/2-mutation tilbydes skreening som Høj-risiko for c. mammae og c. ovarii.

Referencer:

1. Koch M and Hill GB. Problems in establishing accurate family history in patients with ovarian cancer of epithelial origin. *Cancer Detect.Prev.* 10:279-283; 1987.
2. Kerber RA. and Slattey ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J.Epidemiol.* 146:244-248; 1997.
3. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, et al. Breast cancer (1). *N.Engl.J.Med.* 327:319-328; 1992.
4. Katballe N, Juul S, Christensen M, et al. Patient accuracy of reporting on hereditary non-polyposis colorectal cancer-related malignancy in family members. *British Journal of Surgery* 2001;88(9):1228-1233.
5. Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *Journal of Chronical Diseases* 1985;38(4):289-293. Evidens: 2b

6. Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. *European Journal of Human Genetics* 2000;8(3):181-186. Evidens: 2b
7. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 273:577-585; 1995.
8. Vogel VG. Management of patients at high risk for breast cancer. Blackwell Scientific Publications; 2001;
9. Offit K. Clinical Cancer Genetics. Wiley-Liss; 1998;
10. Hodgson SV and Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge University Press; 1999.
11. Kelly PT. Will cancer risk assessment and counseling services survive genetic testing? *Acta Oncologica* 1999;38(6):743-746.
12. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine* 1997;336(12):823-827.
13. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(5):1730-1736.
14. Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. *American Journal of Human Genetics* 1998;62(2):474-483.
15. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Seminars in Surgical Oncology* 2000;18(4):347-357. Evidens: 5
16. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94(9):2344-2356.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689; 1990.
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71; 1994.
19. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792; 1995.
20. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1409-1415; 1997.
21. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:943-949; 1999.
22. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J.Hum.Genet.* 63:45-51; 1998.
23. Easton DF, Ford D and Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.
24. Struwing JP, Tarone RE, Brody LC, et al. BRCA1 mutations in young women with breast cancer [letter]. *Lancet* 347:1493; 1996.
25. Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat.Genet.* 15:103-105; 1997.
26. Easton DF, Narod SA, Ford D, et al. The genetic epidemiology of BRCA1. Breast Cancer Linkage Consortium [letter]. *Lancet* 344:761 1994.
27. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1401-1408; 1997.
28. Skolnick MH, Frank T, Shattuck-Eidens D, et al. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Pathol.Biol.(Paris)* 45:245-249; 1997.
29. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:1241-1247; 1999.
30. Hodgson SV, Morrison PJ, Irving M. Breast cancer genetics: Unsolved questions and open perspectives in an expanding clinical practice. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 2004;129C:56-54.
31. Kerangueven F, Essioux L, Dib A., et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023-1026; 1995.
32. Harris CC and Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. [Review]. *N.Engl.J.Med.* 329:1318-1327; 1993.
33. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286:2528-2531; 1999.

34. The CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genet* 2002;31:55-59. Evidens: 3.
35. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat.Genet.* 16:64-67; 1997.
36. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann.Intern.Med.* 128:896-899; 1998.
37. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 316:1289-1294; 1987.
38. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 325:1831-1836; 1991.
39. Inskip HM, Kinlen LJ, Taylor AM, et al. Risk of breast cancer and other cancers in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Br.J.Cancer* 79:1304-1307; 1999.
40. Janin N, Andrieu N, Ossian K, et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br.J.Cancer* 80:1042-1045; 1999.
41. Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:121-127; 2001.
42. FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat.Genet.* 15:307-310; 1997.
43. Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet.Cytogenet.* 92:130-134; 1996.
44. [Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, et al.](#) Breast and other cancers in 1445 blood relatives of 75 Nordic patients with ataxia telangiectasia. *Br J Cancer* 2005;93(2):260-265. Evidens: 2.
45. Gen-undersøgelse hos raske. 2000. <http://www.etiskraad.dk/>.

19.2 Intervention hos raske risikopersoner

19.2.1 Brystkræft

19.2.1.1 Resume

Formål

At sikre alle kvinder med arvelig disposition til brystkræft et optimalt tilbud om forebyggelse og tidlig diagnose af brystkræft.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

Anbefalingerne afhænger af, om kvinden tilhører en familie med moderat øget livstidsrisiko eller en høj livstidsrisiko (> 30%) dvs. er bærer af en risikogivende mutation i BRCA1 og BRCA2 generne eller har slægtsoplysninger, der tyder på dominant arvelig disposition til bryst- og/eller æggestokkræft:

- Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 17.1.
- MR-scanning kan anvendes som en komponent i den klinisk billeddiagnostiske mammaundersøgelse, men anbefales ikke som eneste screeningsmetode udenfor forsøgsprotokoller.
- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko, der har gennemført et genetisk rådgivningsforløb.
- Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ($\leq 30\%$)

anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30%) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.

- Hormonal kontraception fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraception reducerer formentlig samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.
- Hormonal substitution efter menopausen frarådes generelt hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.
- Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos kvinder med moderat øget risiko (20 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.

19.2.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.2.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.2.1.4 Screening

- **Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.**

Bryst selv-undersøgelse (BSU) kan ske enten som et led i en generel egenomsorg eller som led i en systematisk screening. Sidstnævnte forudsætter oplæring i metoden og høj selvdisciplin. Ved BSU overlades ansvaret for tidlig opsporing af brystkræft til den enkelte kvinde, hvilket kan føre til skyldfølelse hos kvinder, der senere får påvist brystkræft.

Resultaterne fra to store randomiserede forsøg, et forsøg uden randomisering, to kohortestudier og tre case-kontrol studier er samlet i et systematisk overview, der konkluderer at BSU ikke har en gavnlige effekt, men derimod direkte kan være skadelig (grad Ib og III) (1). Et senere Cochrane review kom til samme konklusion i en sammenfatning, der kun omfattede de to randomiserede forsøg (2). I de to randomiserede forsøg indgik henholdsvis 267.040 kinesiske kvinder i alderen 31 til 64 år og 122.471 russiske kvinder i alderen 40 til 64 år, og viste hverken selvstændigt eller i de to systematiske reviews en gavnlige effekt af BSU på dødeligheden af brystkræft eller sygdomsstadie på diagnosetidspunktet (1, 2). Oplæring i BSU fører til diagnosticering af flere benigne læsioner i screeningsgruppen, uden samtidig øgning i antallet af diagnosticerede brystkræfttilfælde. Værdien af BSU er ikke belyst hos specifikke risikogrupper, herunder kvinder med arvelig disposition til brystkræft.

Oplæring i bryst selv-undersøgelse er uden evidens og kan ikke anbefales som screeningsmetode, men kan heller ikke frarådes som led i en generel egenomsorg.

- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 17.1.**

Den kliniske mammografi er hjørnестenen i den diagnostiske udredning af patienter med brystkræft og omfatter foruden røntgenundersøgelsen også klinisk undersøgelse og evt. ultralydskanning. Detaljerede retningslinier fremgår af DBCG's retningslinier for diagnostisk udredning (www.dbcg.dk) af kvinder med mammasymptomer. Screeningsmammografi udføres på forud fastlagte tidspunkter og består alene af røntgenundersøgelse uden samtidig klinisk undersøgelse. Anbefalingerne omfatter afhængig af alder og risiko enten ingen mammascreening, røntgen alene eller klinisk mammografi.

Ved klinisk brystundersøgelse (KBU) alene påvises i screeningsundersøgelser af baggrundsbefolkningen op til 10% asymptomatiske brystkræfttilfælde (4, 5). Der er ikke gennemført randomiserede forsøg, der belyser værdien af KBU hos specifikke risikogrupper inklusiv BRCA1/2 bærere.

En meta-analyse publiceret i 1995 (6) var basis for den seneste NIH konsensuskonference, hvor man konkluderede, at screeningsmammografi (SMAM) reducerer dødeligheden af brystkræft med 25 til 30% hos kvinder i alderen 50 til 69 år (7). Gøtzsche og Olsen har i en senere meta-analyse anført, at den anvendte form for randomisering ikke udelukker, at resultatet i nogle af undersøgelserne skyldes bias (8). Gøtzsche og Olsen rettede især kritik mod den svenske Two-County undersøgelse fra Kopparberg og Östergötland, men andre har været uenige i kritikken (9). En komplet opfølgning over 29 år af hele populationen af kvinder i alderen 20 til 69 år i Kopparberg og Östergötland bekræfter de tidligere resultater, og modgår mistanken om bias (10). Langtidsopfølgningen viser en reduktion i dødeligheden af brystkræft på 63% hos de kvinder der modtog tilbuddet om SMAM, og en reduktion i dødelighed af brystkræft på 50% hos de kvinder, der blev inviteret til at deltage i screening. Effekten af screening kan være underrapporteret i Two-County undersøgelsen som følge af, at man kun anvendte en røntgenoptagelse, intervaller på 3 år, og ikke alle kvinderne fulgte de planlagte intervaller. Baseret især på Two-County undersøgelsen (11) blev konsensus ved NIH konferencen i 1997, at en yderligere 17% reduktion i dødeligheden kan opnås efter 15 år ved start af mammografiscreening hos kvinder i 40 års alderen (12). Fortsættelse af mammografiscreening fra 70 til 79 års alderen kan kun forventes at have en meget lille effekt på dødeligheden af brystkræft i baggrundsbefolkningen (13).

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser værdien af mammografiscreening (KBMU eller SMAM) hos bærere af mutationer i BRCA1/2 eller hos kvinder med dominant arvelig disposition. Observationelle studier viser samstemmende, at mammografiscreening af kvinder under 50 år med familiær disposition fører til diagnosticering af flere tilfælde af brystkræft end forventet, og hovedparten diagnosticeres i et tidligt stadie (14, 15, 16) (Grad IV).

Væsentlige ulemper ved mammografi omfatter forekomsten af falsk positive og falsk negative svar, strålerisiko og psykosociale bivirkninger. Både sensitiviteten og specificiteten af mammografi er ringere hos kvinder under 50 år på grund af kirtelvævets tæthed. Resultatet bliver flere falsk negative og falsk positive undersøgelser, og ved flere samtidige risikofaktorer tilnærmes den samlede risiko 100% ved årlige mammografier i ni år (17). Ioniserende stråling øger risikoen for brystkræft, og risikoen afhænger af alder og den kumulative dosis. Herudover kan arvelig disposition til brystkræft skyldes en defekt DNA reparation, hvilket så samtidigt kan øge følsomheden overfor ioniserende stråling. Regneeksempler viser en samlet gevinst ved mammografiscreening, men indskærper samtidig, at der kan være grund til bekymring (18, 19). I et af

regneeksemplerne er der specifikt taget udgangspunkt i kvinder med familiær disposition, og forfatterne konkluderer, at risikoen er specielt høj ved screening før 30 års alderen, eller før 40 års alderen, hvis følsomheden er øget på grund af den arvelige disposition (20).

Ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (7) samt i Europa (Biomed2) (22) er enige om at anbefale, at kvindelige bærere af BRCA1/2 mutationer bør starte årlig KBMU i aldersintervallet 25 – 35 år. Endvidere er der enighed om, at den samme kliniske enhed i videst mulige omfang bør forestå alle kontrollerne, og at tidligere undersøgelser skal bruges til sammenligning. Intervallerne mellem kontrollerne og mammografi-metoden bør endvidere afhænge af personens alder og risiko jævnfør Tabel 17.1.

- **MR scanning kan anvendes som en komponent i den klinisk billeddiagnostiske mammaundersøgelse, men anbefales ikke som eneste screeningsmetode udenfor forsøgsprotokoller.**

Hos kvinder med meget tæt kirtelvæv kan det være vanskeligt at tolke mammografien. BRCA1/2 er formentlig involveret i reparationen af DNA skader, og der er derfor en teoretisk risiko for, at ioniserende stråling udgør en større risiko hos bærere af BRCA1/2 mutationer. Meget tidlige rapporter tyder på højere sensitivitet og specificitet af MR-skanning end af mammografi (23). Forskningsprojekter, der evaluerer MR og ultralydsskanning med specielt høj opløselighed, bør derfor prioriteres højt. Specielt bør værdien af disse teknikker undersøges hos kvinder med tæt kirtelvæv.

Tabel 17.1 Screening for brystkræft

	BRCA1/2-positive	Høj-risiko familie	Moderat-risiko familie
< 50 år	Klinisk mammografi årligt fra 30 år #	Klinisk mammografi årligt fra 30 år	Klinisk mammografi årligt fra 40 år
50 – 69 år	Klinisk mammografi årligt #	Screeningsmammografi hvert 2. år	Screeningsmammografi hvert 2. år
> 69 år	Screeningsmammografi hvert 2. år	Ingen	Ingen

BRCA1/2 – positive vil blive tilbudt at indgå i projekt som inkluderer MR-mammografi

19.2.1.5 Profylaktisk kirurgi

- **Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30 %) der fastholder ønsket efter at have gennemført et genetisk rådgivningsforløb.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der kan belyser værdien af profylaktisk mastektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. Der er heller ikke publiceret større prospektive undersøgelser af uselekterede kohorter med præsymptomatisk evaluering af sygdomsrisikoen. Ved profylaktisk simpel mastektomi tilstræbes al kirtelvæv fjernet inklusiv processus axillaris og fascien over m. pectoralis major samt hele papillareolaområdet. Man kan ikke garantere at al mammavæv bliver fjernet, og kasuistiske

meddelelser har bekræftet, at brystkræft kan forekomme efter profylaktisk kirurgi. Sempel mastektomi medfører risiko for bevægindskrækning i skulderen.

Værdien af profylaktisk mastektomi er søgt belyst i en lille prospektiv hollandsk serie af kvinder, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 (24). Under en opfølgning, der var mindre end tre år, fik 8 af 63 kvinder i kontrolgruppen påvist brystkræft medens ingen af de 76, der havde valgt profylaktisk mastektomi, fik påvist brystkræft (Grad IV). Værdien af profylaktisk mastektomi er også søgt vurderet i to mindre retrospektive patientserier. På Mayo klinikken identificerede man de kvinder, der over en 30 års periode havde fået foretaget profylaktisk mastektomi. I undersøgelsen indgik der 214 kvinder, som på baggrund af slægtsoplysningerne blev vurderet til at have en høj risiko for brystkræft, samt 425 kvinder, som på baggrund af Gail modellen havde en moderat øget risiko for brystkræft. Opgørelsen blev baseret på en sammenligning med den forventede hyppighed af brystkræft hos søstre til højrisiko gruppen og den forventede hyppighed beregnet i Gail modellen for gruppen med moderat øget risiko. I begge grupper medførte profylaktisk mastektomi en 90% reduktion af risikoen for brystkræft (25). Ved mutationseftersporing i højrisikogruppen er der identificeret 28 bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2, og ingen af disse har fået påvist brystkræft (26). I en Italiensk undersøgelse blev 1.244 kvinder, der havde fået foretaget profylaktisk mastektomi, identificeret retrospektivt, og hyppigheden af brystkræft var lavere i studiegruppen end i baggrundsbefolkningen (27). Indikationen for indgrebet kunne dog ikke rekonstrueres ud fra journaloplysningerne. Brystreduktion har i en efterundersøgelse af 7.720 danske kvinder ført til en 39 - 50% reduktion af risikoen for brystkræft (28). Tilsvarende resultater er genfundet af andre (29, 30).

Selvom de retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for, at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft hos risikopersoner, kan profylaktisk mastektomi ikke anbefales generelt. Dødeligheden af brystkræft kan være mindre i en nutidig kohorte af patienter med brystkræft, som følge af mammografiscreening og væsentlige forbedringer introduceret i behandling over de seneste 10 år. Dødeligheden af brystkræft var i Breast Cancer Detection Demonstration Project mindre end 20% efter 20 år, og den justerede overlevelse var tilsvarende 85,1% (31). Den selvoplevede risiko kan dog være skræmmende, og kvinder, der efter afsluttet genetisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindres adgang til indgrebet.

- **Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der kan belyser værdien af salpingo-oophorektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. I en prospektiv undersøgelse af 170 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer valgte 98 at få foretaget profylaktisk salpingo-oophorektomi, medens 72 valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125 bestemmelse. Efter en median opfølgning på 24 måneder var der diagnosticeret 3 med c. mammae og 1 med peritoneal cancer i interventionsgruppen, mod henholdsvis 8 med c. mammae og 4 med c. ovarii i screeningsgruppen (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor salpingo-

oophorektomi medførte en 50% (95% CI: 33 – 84%) reduktion i forekomsten af brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1 mutationer (33), og effekten var interessant nok også tilstede hos kvinder, der modtog hormonsubstitution efter operationen. Resultatet er også i overensstemmelse med store kohortestudier, der har vist en tilsvarende reduktion af risikoen for brystkræft efter salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen (34, 35).

Salpingo-oophorektomi har en række bivirkninger, herunder øget risiko for osteoporose og hjertesygdomme samt hedestigninger, søvnbesvær og dyspareuni. Der er evidens for, at salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft (niveau 3a), men de langsigtede bivirkninger er uafklarede. Patienter med en høj risiko for brystkræft bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.

19.2.1.6 Behandling med østrogener og SERM's

- **Hormonal kontraktion fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraktion reducerer samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.**

ICRF meta-analysen publiceret i 1996 omfatter individuelle data fra 100.239 raske kvinder og 53.297 patienter med brystkræft fra 54 kohortestudier (36). Meta-analysen viser, at der er en lille øgning af den relative risiko for brystkræft hos kvinder, der aktuelt bruger, eller som indenfor 10 år har brugt hormonal kontraktion. Effekten af hormonal kontraktion var uafhængig af om kvinderne havde familiær disposition til brystkræft. Patienter med brystkræft, der er bærere af BRCA1/2 mutationer har endvidere oftere brugt oral hormonal kontraktion end patienter uden mutationer (37). Efter kontrol for alder og fødselskohorte viste en retrospektiv undersøgelse af 426 familier, at søstre og døtre af patienter med brystkræft havde en øget risiko for brystkræft, hvis de havde brugt hormonal kontraktion (38). Effekten var afhængig af hormonal kontraktion var anvendt i 1975 eller tidligere (højdosis-østrogen) (RR 3,3; 95% CI 1,5 – 7,2), vs efter (RR 0,9; 95% CI 0,2 – 4,5).

Ved rådgivning af kvinder med arvelig disposition til bryst- og æggestokkræft bør denne tage udgangspunkt i en samlet vurdering af risikoen for såvel brystkræft som risikoen for æggestokkræft og andre helbredsaspekter forbundet med brugen af hormonal kontraktion.

- **Hormonal substitution efter menopausen frarådes generelt hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.**

Hormonal substitution øger risikoen for brystkræft (evidens level 1a) og reducerer ikke risikoen for kroniske sygdomme som f.eks. knogleskørhed eller demens (39, 39a, 39b). En meta-analyse baseret på 51 undersøgelser viser en relativ risiko for brystkræft på 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) hos kvinder i baggrundsbefolkningen, der efter menopausen har brugt hormonal substitution i mere end 5 år (39). Lignede resultater er fundet i et RCT studie Women's Health Initiative (WHI) (40) og et kohortestudie Million Women Study (MWS) (41). Hos patienter, der får brystkræft efter hormonal substitution, er sygdommen ofte mindre udbredt på diagnosetidspunktet. Hos en lille gruppe af kendte bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 førte hormonal substitution efter oophorektomi ikke til modifikation i effekten af oophorektomien på risikoen for brystkræft (33). Det er usikkert om familiær forekomst af brystkræft medfører en

yderligere øgning af risikoen for brystkræft efter brug af hormonal substitution. Hormonal substitution frarådes generelt hos kvinder med en forhøjet risiko for brystkræft, men det er en uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper.

- **Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos postmenopausale kvinder med moderat øget risiko for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.**

Tamoxifen har en kombination af østrogen agonistiske og antagonistiske virkninger og benævnes derfor også som en østrogen receptor modulator (SERM). Tamoxifen er det eneste SERM med en veldokumenteret effekt på den recidivfrie og totale overlevelse hos patienter med operabel brystkræft (42). Tamoxifen halverer endvidere risikoen for modsidig brystkræft (43, 39). Samtidig er toksiciteten ringe, hvilket indtil videre har ført til fire store randomiserede forsøg, der belyser den forebyggende værdi af Tamoxifen. I NSABP P-1 blev 13.388 kvinder randomiseret til Tamoxifen 20 mg dagligt eller kontrol. Undersøgelsen viste en 48% reduktion i forekomsten af brystkræft efter en middel observationstid på 42 måneder (44). To Europæiske forsøg har dog ikke kunnet genfinde resultatet (45, 46), og en fjerde undersøgelse er endnu ikke afsluttet (IBIS-1). Resultaterne er samlet i en meta-analyse, som viser en samlet 35 – 40% reduktion i forekomsten af brystkræft (47). De allerede publicerede forsøg har primært inkluderet postmenopausale kvinder med en moderat øget risiko for brystkræft. Det er endnu uafklaret om Tamoxifen forebygger brystkræft i høj-risikogruppen. Bærere af BRCA1 mutationer får ofte hormonreceptor negative tumorer, som formentlig ikke forebygges af Tamoxifen.

MORE undersøgelsen (Multiple Outcome Raloxifen Evaluation) havde brystkræft som et sekundært endpoint. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder med osteoporose og i placebogruppen var raten af brystkræft 3,6 per 1.000 kvindeår mod 0,9 per 1.000 kvindeår i Raloxifen gruppen. Totalt er sammenligningen dog baseret på 40 tilfælde af brystkræft, og den forebyggende effekt overfor brystkræft var ikke undersøgelsens hovedformål (48). MORE undersøgelsens resultater tillader derfor ikke en anbefaling af Raloxifen, trods en høj statistisk styrke (og dermed grad 1c evidens).

19.2.2 Æggestokkræft

19.2.2.1 Resume

Formål

At sikre alle kvinder med arvelig disposition til æggestokkræft et optimalt tilbud om forebyggelse og tidlig diagnose.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

- Kvinder med dominant arvelig disposition til c. ovarii bør informeres om fordele og ulemper ved årlig screening med CA125 og vaginal ultralydskanning (VUS). Kvinder, der ønsker screening, bør tilbydes dette fra 30 års alderen.

- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Kvinder, der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutation, bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.
- Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres, er effekten lille.
- Screening for æggestokkræft.
- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.

19.2.2.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.2.2.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

Æggestokkræft giver ofte kun få symptomer, hvorfor sygdommen ofte er fremskreden og har en dårlig prognose på diagnosetidspunktet. Helbredelsesmulighederne er gode i meget tidlige sygdomsstadier, og interessen for screening har derfor været stigende, specielt hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. Hovedproblemet med screening for æggestokkræft er, at der mangler en veldokumenteret valid screenings-test. De bedst undersøgte strategier er baseret på en kombination af tumormarkører i serum og ultralydsskanning. Validiteten af to tests tillader ikke, at de anvendes alene, men anvendt i en multimodal strategi har de en potentiel mulighed for at udgøre en valid screeningsmetode. Det er ikke belyst om screening for æggestokkræft fører til større angst for sygdommen, eller til fravalg af evt. profylakse.

Der er ikke gennemført randomiserede forsøg, der kan belyse værdien af screening for æggestokkræft hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. I en serie på 180 kvinder med familiær disposition til æggestokkræft, har man på det Norske Radiumhospital anvendt VUS og CA125 ved screening. I første screeningsrunde blev der påvist 4 borderline tumorer og 5 maligne epitheliale tumorer (1 stadie I og 4 stadie III). CA125 var forhøjet hos en patient med en borderline tumor og hos 3 af de 4 patienter med stadie III tumorer (49). Samme resultat er fundet i andre små og ukontrollerede undersøgelser af screening i risikogrupper (50), medens der i andre ikke er påvist c. ovarii (51, 52).

Den relativt lave hyppighed af æggestokkræft i baggrundsbefolkningen begrænser formentlig udbyttet ved screening yderligere. En systematisk gennemgang af alle prospektive screeningsundersøgelser konkluderede i 1998, at screening kan føre til tidlig diagnose af æggestokkræft (53). Screening med CA125 og VUS førte til at henholdsvis 50% (95% CI 22 - 77) og 75% (95% CI 35 - 97) blev diagnosticeret i stadie I. Ved årlig screening er sensitiviteten af CA125 cirka 80%, medens VUS har en sensiti-

vitet tæt på 100%. Raten af falsk positive er 0,1 – 0,6% for CA125 og 1,2 – 2,5% for VUS. Mellem 3 og 12% af kvinderne vil blive genindkaldt til yderligere undersøgelser og 0,5 - 1% af kvinderne vil få komplikationer i forbindelse med kirurgi. De tilgængelige undersøgelser gav ikke holdepunkter for en forlænget c. ovarii specifik overlevelse ved screening med CA125 og/eller VUS enten alene eller i kombination. To randomiserede forsøg, der er publiceret efter 1998, har inkluderet henholdsvis 21.935 og 14.469 kvinder, men har alligevel ikke den nødvendige styrke. Jacobs et al. randomiserede 21.935 postmenopausale kvinder til kontrol vs screening årligt med CA125 i tre år. Kvinder med CA125 koncentrationer over 30 U/ml fik efterfølgende foretaget VUS. Screening førte til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft. Der blev udført 5 operationer for hver cancer, der blev påvist (54). Van Nagell et al. randomiserede 14.469 kvinder til årlig VUS vs kontrol. Ved positive fund blev VUS gentaget efter 4 – 6 uger, og ved vedvarende fund blev der suppleret med CA125 og farve-doppler VUS. Der blev udført 10 operationer for hver af de 17 cancere, der blev påvist i VUS gruppen (55). Screening førte også i denne undersøgelse til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft (55). UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) er efterfølgende initieret i januar 2001, og forventes at rekruttere 200.000 postmenopausale kvinder. En randomiseret undersøgelse organiseret af NCI i USA forventes at rekruttere 74.000 kvinder, der randomiseres til screening for ovarie- lunge- og kolorektalcancer vs kontrol. Ved screening for c. ovarii anvendes CA125 og VUS.

Serum CA125 er den bedst beskrevne og mest anvendte tumormarkør ved screening for æggestokkræft. En bedre specificitet kan muligvis opnås via nyere assays (56), og algoritmer, der tager hensyn til personens alder, ændringen i CA125 og den absolutte værdi (57). Specielt kan nyere tumormarkører vise sig velegnede hos præmenopausale kvinder med høje CA125 værdier (56). Benigne lidelser kan medføre forhøjet CA125, og CA125 er kun forhøjet hos 50 – 60% af patienterne med tidlig c. ovarii (58).

På trods af den åbenlyse mangel på data er ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (59) samt i Europa (Biomed2) (22) enige om, at kvinder med dominant arvelig disposition til c. ovarii bør tilbydes årlig screening for c. ovarii med VUS og CA125 (niveau 5 evidens).

Screening for c. ovarii fører med kombinationen af vaginal ultralydskanning og CA125 til en tidligere diagnose af c. ovarii, men det er usikkert om dette også fører til en levetidsgevinst. Værdien af screening er teoretisk størst hos kvinder med høj risiko for c. ovarii, og kvinder med dominant arvelig disposition til c. ovarii bør informeres om fordele og ulemper ved screening med CA125 og VUS.

19.2.2.4 Profylaktisk kirurgi

- **Kvinder der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutationer bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi med hormonal substitution.**

Der er ikke gennemført randomiserede forsøg der belyser om salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for æggestokkræft eller cancer tubae uterinae hos kvinder med risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 eller hos kvinder, der er arveligt disponeret til de to kræftsygdomme. Efter en median opfølgning på 24 måneder blev der i en prospektiv undersøgelse påvist et tilfælde af peritoneal cancer hos 98 kvindelige

bærere af risikogivende BRCA mutationer, mod fire tilfælde af æggestokkræft hos 72, der valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125. Forskellen er ikke statistisk signifikant, men den totale reduktion i c. mammae og relevant gynækologisk cancer var signifikant (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Flere små patientserier antyder at profylaktisk ovariektomi medfører en nedsættelse af risikoen for æggestokkræft. Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor der er påvist en 90 – 95% reduktion i risikoen for relevant gynækologisk cancer ved (salpingo) - oophorektomi hos bærere af risikogivende mutationer (60) (niveau 4 evidens). I overensstemmelse med dette er der påvist små og kliniske ikke erkendelige æggestokkræft hos 9 – 18% ved profylaktisk ovariektomi hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 (61, 62). Der er dog en forhøjet risiko for cancer i peritoneum, selv efter ovariektomi (63, 64) ligesom risikoen for cancer kan være forhøjet i tubae uterinae, hvis de efterlades in situ (65,66).

Det optimale alderstidspunkt for et evt. profylaktisk indgreb ikke er velbelyst. Indtil 40 års alderen er risikoen for æggestokkræft lav, selv hos høj-risiko kvinder, og udskydelse indtil den naturlige menopause medfører, at mange af de negative konsekvenser kan undgås. Hvis kvinden med indgrebet samtidigt ønsker størst mulig reduktion af risikoen for c. mammae (se afsnittet om brystkræft) skal ovariektomien formentlig gennemføres omkring 35 års alderen (33). Internationalt er der ikke koncensus vedrørende omfanget af det kirurgiske indgreb. Salpingo-oophorektomi er ikke væsentlig mere belastende en oophorectomi, og bør foretrækkes af hensyn til risikoen for c. tubae uterinae. Som hovedregel bør salpingo-oophorektomi udføres laproskopisk. Endelig er det en gynækologisk specialopgave at vurdere, om total hysterio-salpingo-oophorektomi bør anbefales pga. anden samtidig gynækologisk lidelse.

I et case-kontrol studie er hos bærere af risikogivende BRCA1 mutationer fundet en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter sterilisation (OR 0,39; p = 0,002), men en tilsvarende effekt kunne ikke påvises hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA2 (67).

19.2.2.5 Hormonal behandling

- **Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.**
- **Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for sygdommen.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser om brugen af p-piller modificerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer eller hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen i øvrigt. I en case-kontrol undersøgelse er brug af p-piller relateret til udviklingen af æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (68). Undersøgelsen konkluderer, at brug af p-piller muligvis reducerer risikoen for æggestokkræft (OR 0,5; 95% CI; 0,3 – 0,8). Risiko reduktionen var relateret til varigheden af p-pille brug (60% efter 6 års anvendelse). Resultatet er dog ikke genfundet i en anden case-kontrol undersøgelse, hvor brug af p-piller ikke reducerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (69). En risikoreduktion for æggestokkræft blev derimod genfundet hos brugere af p-piller, der ikke fik påvist risikogivende BRCA mutationer. I retrospektive befolkningsundersøgelser er der også vist en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter brug af

p-piller. COCG meta-analysen publiceret i 1992 viser en reduktion i risikoen på 34% hos kvinder, der har brugt p-piller og på 70% ved brug i mere end 6 år (70, 71).

Der findes i litteraturen ingen data, der kan bruges som baggrund ved rådgivning om fertilitetsfremmende hormonbehandling til bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse af otte case-kontrol studier konkluderes det, at de biologiske årsager til infertilitet formentlig også kan indebære en øget risiko for æggestokkræft, medens fertilitetsfremmende hormonbehandling formentlig ikke indebærer en risiko (72). Bærere af risikogivende BRCA mutationer kan derfor tilbydes fertilitetsfremmende hormonbehandling efter forudgående information og samtykke.

- **Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres er effekten lille.**

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. Der er ikke publiceret undersøgelser, der belyser betydningen af hormonal substitution for udviklingen af æggestokkræft hos kvinder, der er bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse publiceret i 2000 baseret på 15 case-kontrol og 2 kohorte undersøgelser er der ingen association mellem hormonal substitution og risikoen for æggestokkræft (73). Der var dog en betydelig heterogenitet i meta-analysen og resultatet skal derfor tages med forbehold. En tidligere meta-analyse publiceret i 1998, konkluderede derimod, at hormonal substitution forøger risikoen for c. ovarii (OR 1,15; 95% CI: 1,05 – 1,27) især ved brug i mere end 10 år (OR 1,27; 95% CI: 1,0 – 1,61) (74). Den største publicerede kohorteundersøgelse inkluderede 211.581 postmenopausale kvinder, og af disse døde 944 af c. ovarii under en samlet observationstid på 14 år. Brug af østrogen substitution i 10 år eller længere var forbundet med en øget risiko for c. ovarii (75). Ligeledes fandtes let øget risiko (RR = 1,6; 95% CI: 1,2 - 2,0) for HRT bruger sammenlignet med kvinder, som aldrig har anvendt HRT, størst ved mere end 20 års forbrug (76). Der er ingen undersøgelser, som specifikt har set på HRT til familiært disponerede kvinder. Et svensk case-kontrol studie viser, at risikoen for c. ovarii øges ved substitution med kontinuerlig østrogen og ved sekventiel gestagen. Derimod synes kontinuerlig gestagen ikke at øge risikoen for c. ovarii (77).

I en meta-analyse baseret på 55 randomiserede forsøg og 37.000 patienter behandlet med adjuverende Tamoxifen for primær brystkræft, er der fraset endometrie-cancer ikke påvist en øget risiko for død af sekundære cancer (42). Der foreligger ikke forsøg, der belyser risikoen for c. ovarii ved behandling med Raloxifen eller andre SERM's.

Risikoen for c. ovarii påvirkes formentlig kun lidt af op til 10 års hormonal substitution eller behandling med SERM's i op til 5 år. Risikoen for brystkræft bør dog også indgå i informationen af patienter med arvelig c. ovarii, jævnfør afsnittet om intervention ved arvelig disposition til brystkræft.

Referencer:

1. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? Can Med Assoc J 2001;164:1837-45.
2. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.

3. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355-365; 1997
4. Shapiro S: Report on the International Workshop on Information Systems in Breast Cancer Detection. *Cancer* 64:2645-2650; 1989
5. Miller AB, Baines CJ, Turnbull C: The role of the nurse-examiner in the National Breast Screening Study. *Can J Public Health* 82:162-167; 1991
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273:149-154; 1995
7. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, Smith RA: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150-153; 1997
8. Gotzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134; 2000
9. Duffy SW: Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Gotzsche and Olsen. *The Breast* 1-4; 2001
10. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA: Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 91:1724-1731; 2001
11. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80:2091-2099; 1997
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 89:1015-1026; 1997
13. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR: Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 282:2156-2163; 1999
14. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R: Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 133:855-863; 2000
15. Lucassen A, Watson E, Eccles D: Evidence based case report: Advice about mammography for a young woman with a family history of breast cancer. *BMJ* 322:1040-1042; 2001
16. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den OA, Obdeijn IM, Klijn JG: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19:924-930; 2001
17. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE, Fletcher SW: Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 92:1657-1666; 2000
18. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE: Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 82:220-226; 2000
19. Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ: Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 5:81-87; 1998
20. Law J: Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 70:62-69; 1997
21. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277:997-1000; 1997
22. Moller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E, Apold J, Hodgson S, Eccles D, Olsson H, Stoppa-Lyonnet D, Chang-Claude J, Morrison PJ, Bevilacqua G, Heimdal K, Maehle L, Lalloo F, Gregory H, Preece P, Borg A, Nevin NC, Caligo M, Steel CM: Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 15:207-211; 1999
23. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al.; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004;351:427-37.
24. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:159-64.

25. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 340:77-84; 1999
26. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1/2 mutation. *Proc AACR* 42: 2001
27. Pennesi VR, Capozzi A: Subcutaneous mastectomy, an interim report on 1244 patients. *Ann Plast Surg* 1984:340-340; 1984
28. Boice JD, Jr., Friis S, McLaughlin JK, Mellemejaer L, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr., Olsen JH: Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control* 8:253-258; 1997
29. Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E: A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg* 103:1674-1681; 1999
30. Brinton LA, Persson I, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr.: Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer* 91:478-483; 2001
31. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH: Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47:134-149; 1997
32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-1615; 2002
33. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL: Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475-1479; 1999
34. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA: Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 33-35; 1995
35. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA: Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 70:150-154; 1997
36. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713-1727; 1996
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 57:3678-3681; 1997
38. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 284:1791-1798; 2000
39. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanic ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
41. Beral V et al. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
42. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998
43. Cuzick J, Baum M: Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 2:282; 1985
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388; 1998
45. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101; 1998
46. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352:93-97; 1998
47. Cuzick J, Howell A: A brief review of the breast cancer prevention trials. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4:S51-S53; 2000
48. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC: The effect of

- raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-2197; 1999
49. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P: Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 32A:1645-1651; 1996
 50. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJ, Collins WP: Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 306:1025-1029; 1993
 51. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E, Walla CA, Garber C, Cane P, Sarti DA, .: A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 169:494-501; 1993
 52. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, Welch WR, Harlow BL, Xu H, Brucks JP, Tsao SW, Berkowitz RS: Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecol Oncol* 51:12-20; 1993
 53. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA: Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2:i-84; 1998
 54. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH: Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353:1207-1210; 1999
 55. Van NJ, Jr., Depriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ: The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77:350-356; 2000
 56. Verheijen RH, Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P: CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 9:117-124; 1999
 57. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjøvall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC, Jr., Knapp RC: Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 76:2004-2010; 1995
 58. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY: Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1107-1111; 2000
 59. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995
 60. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-1622; 2002
 61. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG: Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728-2732; 2000
 62. Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P: Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol* 78:278-287; 2000
 63. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, Jr.: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2:795-797; 1982
 64. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA: Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 71:582-588; 1993
 65. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P: Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 76:45-50; 2000
 66. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, Narod SA: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 80:341-345; 2001
 67. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 357:1467-1470; 2001
 68. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-428; 1998
 69. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM, Tucker MA, Wacholder S, Struewing JP, Friedman E, Piura B: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:235-240; 2001

70. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1175-1183; 1992
71. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184-1203; 1992
72. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 155:217-224; 2002
73. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC: A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 53:367-375; 2000
74. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:472-479; 1998
75. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285:1460-1465; 2001
76. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 334-41.
77. Riman T, Dickman PW, Correia N, Norlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 94:497-504; 2002

19.3 Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft

19.3.1 Patienter med brystkræft

19.3.1.1 Resume

Formål

At sikre alle kvinder med arvelig bryst – og æggestokkræft et optimalt tilbud om behandling, efterkontrol og forebyggelse af sekundære cancere.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

- Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15% – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition, der er fyldt 60 år, under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.
- Patienter under 60 år, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.
- DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Patienter, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Postmenopausale patienter med ensidig arvelig brystkræft og hormon receptor positiv tumor anbefales tamoxifen i 2½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i yderligere 2½ år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 5 år. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede forsøg.

- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft, ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.
- Patienter med arvelig brystkræft anbefales at følge DBCG's generelle program for efterkontrol. Samtidigt anbefales patienter med unilateral brystkræft fortsat at følge DBCG's program for tidlig diagnostik af arvelig bryst- og æggestokkræft, medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.
- Patienter under 60 år, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.
- Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med brystkræft, men i forbindelse med profylaktisk oophorektomi hos patienter med lav risiko for recidiv før 45 års alderen bør patienten informeres om fordele og ulemper.

19.3.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.3.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.3.1.4 Kirurgi

- **Brystbevarende mammakirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15% – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition, der er fyldt 60 år, under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.**
- **Patienter under 60 år, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.**

En meta-analyse publiceret i 1997 viser, at brystbevarende kirurgi ikke forringer overlevelsen hos patienter, der er egnede til dette indgreb (1). DBCG's kirurgiske retningslinier indeholder en nærmere gennemgang, samt kriterier for udvælgelse til brystbevarende kirurgi. Der er dog rejst tvivl, om resultaterne fra de randomiserede forsøg tvangsfrit kan generaliseres til patienter med arvelig brystkræft. Der er ikke gennemført forsøg, hvor randomiseringen er stratificeret for BRCA1/2 mutationsstatus eller familiær disposition. BRCA1/2 status og familiær disposition er heller ikke fastlagt retrospektivt i større og uselekterede subgrupper fra de randomiserede forsøg. Indirekte retrospektive sammenligninger antyder, at overlevelsen ikke forringes hos patienter med arvelig brystkræft, men det er nødvendigt at vurdere resultaterne kritisk i betragtning af den mulige risiko for bias og den ringe materialestørrelse. En nærmere vurdering af en række andre hændelser kan dog støtte udarbejdelsen af kliniske retningslinier i fraværet af definitive overlevelsesdata. Primært omfatter disse 1) indirekte sammenligninger af overlevelsen, 2) risikoen for lokalt recidiv i brystet, 3) risikoen for en sekundær cancer i den tilbageværende del af brystet, 4) risikoen for sekundær cancer i det andet bryst, 5) risikoen for komplikationer efter strålebehandling. Der er dog et betydeligt overlap imellem de fem punkter, ligesom mængden og kvaliteten af data er meget varierende.

Prognosen er analyseret i adskillige små opgørelse, der alle har inkluderet mindre end 100 bærere af BRCA1/2 mutationer, og med varierende kontrolgrupper (2). Studierne er ikke konklusive hverken hver for sig eller samlet, og bedre designede kohortestudier afventes.

Et lokalt recidiv kan ikke entydigt adskilles fra en ny primær tumor i brystet, uanset om evalueringen baseres på kronologiske, histopatologiske eller molekylærbiologiske data (3, 4, 5). En samlet opgørelse af DBCG-82TM og EORTC-10801 tyder på, at en tumor i brystet, der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære tumor, med en rimelig sikkerhed kan klassificeres som en ny primær tumor (6). Ingen af patienterne i de to undersøgelser havde et lokalt recidiv mere end 5 år efter primær mastektomi, og hos patienter primært randomiseret til lumpektomi var langt hovedparten af de tumorer, der blev påvist efter mere end 5 år, lokaliseret i klar afstand fra primære tumor (7). EBCTCG meta-analysen publiceret i 2000 har ligeledes vist, at raten af isolerede ipsilaterale tumorer tilnærmes raten af kontralaterale tumorer 5 til 8 år efter den primære operation (8). Ung alder på diagnosetidspunktet er et særkendetegn for arvelig brystkræft, og netop ung alder er også en veletableret risikofaktor for lokalt recidiv efter brystbevarende kirurgi (1). Hos kvinder, der var under 36 år på diagnosetidspunktet, var risikoen for recidiv eller ny tumor ni gange forøget (95% CI; 3,7 – 22,8) efter lumpektomi i den fælles DBCG-EORTC opgørelse, og samtidig var risikoen for fjernrecidiv fordoblet (7). Der er ikke etableret en sammenhæng imellem lokalt recidiv og familiær disposition (9, 10, 11). Undersøgelserne er dog alle retrospektive, kontrolgrupperne er konstruerede og er kun dimensioneret til at påvise endog meget store forskelle. En række af publikationer fra Yale-New Haven har fokuseret på sammenhænge imellem arvelig disposition og risikoen for lokalt recidiv efter brystbevarende mammakirurgi. New Haven undersøgelserne inkluderer 984 – 1.152 patienter med 112 - 136 lokale recidiver fra samme database. Baseret på uverificerede slægtsoplysninger fra 52 patienter med lokalt recidiv, der var i live på opgørelsetidspunktet, konkluderer forfatterne, at der ikke er nogen association mellem familiær disposition og lokalt recidiv (11). Undersøgelsen inkluderer dog kun 11 patienter, hvor slægtsoplysningerne er forenelig med dominant arvegang af brystkræft i familien. I en senere opgørelse klassificeres 136 lokale recidiver som enten en ny primær tumor (70 patienter), et lokalt recidiv (60 patienter) eller ukendt (6 patienter) på baggrund af histologisk subtype, lokaliseringen og flow cytometri. Mutationseftersporing viser, at 17 ud af de 136 patienter med lokalt recidiv er bærere af BRCA1/2 mutationer, og de 17 mutationsbærere klassificeres alle som havende en ny primær tumor (12, 13). I en serie fra Rotterdam var 5 års raten for lokalrecidiv den samme hos 18 bærere af BRCA1 mutationer (14%), ved sammenligning med 90 matchede kontroller (14).

Efter en brystbevarende operation er det vanskeligt at adskille en sekundær tumor fra et recidiv, jævnfør det forrige afsnit. En tumor, der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære operation, er med stor sandsynlighed en ny primær tumor, men ses kun sjældent i baggrundspopulationen af patienter med brystkræft. I den fælles DBCG-EORTC opgørelse havde kun 36 ud af 1.772 patienter et lokalt recidiv efter mere end 5 år. Efter lumpektomi havde 2,5% en ny tumor i brystet mere end 5 år efter den primære operation vs 1,6% efter mastektomi, og forskellen var ikke signifikant. Det er ikke belyst, om bærere af en BRCA1 eller BRCA2 mutation har en højere risiko for nye primære tumorer efter lumpektomi.

Det er usikkert, om resultaterne af brystbevarende kirurgi hos patienter med arvelig brystkræft er den samme som i baggrunds-patientpopulationen. Hos patienter over 60 år med arvelig brystkræft og hos patienter over 40 år med moderat øget risiko (15 –

30%) er risikoen for sekundær brystkræft formentlig ikke væsentlig øget. Hos patienter under 60 år, som er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med dominant arvegang af brystkræft eller bryst- og æggestokkræft, kan det ikke udelukkes, at et brystbevarende indgreb øger patientens risiko for en ny primær tumor i brystet (niveau 5 evidens). Patienter, der tilhører sidstnævnte gruppe, bør derfor informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.

19.3.1.5 Adjuverende behandling

- **DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.**

BRCA1/2 er formentlig involveret i reparation af DNA skader, hvilket har ført til teorier om, at toksiciteten af strålebehandling kunne være forøget hos bærere af mutation i BRCA1 eller BRCA2. I en retrospektiv undersøgelse var der ingen forskel på tidlige eller sene bivirkninger ved strålebehandling i tilknytning til brystbevarende operation hos 71 bærere af en BRCA1/2 mutation og 213 kvinder med brystkræft uden kendte mutationer (15). I en efterundersøgelse af 21 bærere af BRCA1/2 mutationer fra 12 familier var den akutte toksicitet af postoperativ strålebehandling ikke øget (16). Ved mutationseftersporing i BRCA1/2 hos 22 patienter med svær toksicitet efter postoperativ strålebehandling blev der ikke identificeret bærere af risikogivende mutationer (17). Forekomsten af sene bivirkninger er ikke belyst. De tre undersøgelser er små, og de to er uden en relevant kontrolgruppe. Undersøgelserne udelukker derfor ikke, at toksiciteten af strålebehandling kan være forøget hos mutationsbærere.

- **Patienter, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.**

Ovariektomi har hos præmenopausale kvinder med primær brystkræft og østrogenreceptor positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med visse former for kombinationskemoterapi (CMF, 1c evidens), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (18, 19) (1a evidens). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariektomi er sammenlignelig med effekten af anthracyclinbaseret kemoterapi (CEF), eller om ovariektomi givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen. DBCG's retningslinier for endokrin behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet.

En omfattende epidemiologisk undersøgelse fra det danske cancerregister viser, at patienter med debut af brystkræft før 40 års alderen har en høj risiko for sekundær æggestokkræft, SIR 6,0 (95% CI 3,7 – 9,2) (20). Den høje risiko skyldes formentlig, at andelen af arvelige brystkræfttilfælde er høj i denne aldersgruppe. Især bærere af en risikogivende mutation i BRCA1 og til dels også bærere af en mutation i BRCA2 har en høj risiko for senere æggestokkræft. Kirurgisk salpingo-oophorektomi reducerer formentlig risikoen for æggestokkræft, medens det er uafklaret om aktinisk- og kemisk kastration reducere risikoen tilsvarende.

- **DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2 og ATM generne.**

BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder da også, at en mutation i BRCA1 eller BRCA2 har betydning for flere cytotok-

siske stoffers evne til at inducere apoptose (21, 22). Resultaterne er dog ikke konklusive, og må anses for præliminære, indtil der fremkommer kontrollerede kliniske undersøgelser over emnet.

- **Postmenopausale patienter med ensidig arvelig brystkræft og hormon receptor positiv tumor anbefales tamoxifen i 2½ år efterfulgt af en aromatasehæmmer (anastrozol eller exemestan) i yderligere 2½ år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 5 år. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede forsøg.**

EBCTCG analysen publiceret i 1998 dokumenterer, at Tamoxifen reducerer recidivraten og dødeligheden hos alle kvinder med primær brystkræft, når tumoren er østrogen receptor positiv eller har ukendt receptorstatus (23). Fem års behandling med Tamoxifen reducerer samtidigt risikoen for modsidig brystkræft med 47% (SD 9; 2p < 0.00001). Anastrozol, exemestan og letrozol er 3' generations aromatasehæmmerne, som i store velgennemførte randomiserede forsøg har ført til en betydende længe sygdomsfri overlevelse, når de enten gives sekventielt efter tamoxifen eller alene (24 - 27) (Grad 1b). Tillæg af en aromatasehæmmer medfører en yderlige halvering af risikoen for modsidig brystkræft, sammenlignet med tamoxifen alene. DBCG's retningslinier for medicinsk behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet. Et case-kontrol studie viser, at den beskyttende effekt af Tamoxifen formentlig også er tilstede hos patienter med arvelig brystkræft (24). Hos patienter, der modtog behandling med Tamoxifen, var risikoen for modsidig brystkræft reduceret med 50%, og den beskyttende effekt var også tilstede hos patienter, der fik foretaget ovariektomi og/eller fik kemoterapi (28). Effekten af Raloxifen og andre selektive østrogen receptor modulatorer er ikke belyst hos patienter med primær brystkræft.

Patienter med arvelig brystkræft og hormonreceptor positive tumorer anbefales 5 års behandling med Tamoxifen. Behandling med andre SERM's kan ikke anbefales.

19.3.1.6 Sekundære maligne lidelser

- **Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft, ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.**

Forekomsten af sekundære maligne lidelser kan skyldes arv af sygdomsdisponerende mutationer, fælles miljøfaktorer, behandlingen eller tilfældige sammenfald. Epidemiologiske undersøgelser fra Danmark (29, 30, 20), England (31), Finland (32), Slovenien (33) og USA (34) har alle vist en højere øget forekomst af maligne sygdomme specielt hos yngre patienter med brystkræft. I den første opgørelse fra Cancerregisteret (29) medtog man ikke oplysninger om sekundær brystkræft og opdelte ikke patienterne i aldersgrupper. En senere opgørelse fra Cancerregister (20) har vist en kumulativ risiko for sekundære maligne sygdomme på 31% efter 25 år, hos patienter, der fik diagnosticeret brystkræft før 40 års alderen. En moderat øget risiko blev endvidere påvist for lunge- og leverkræft. Ioniserende stråling er karcinogen og medfører i både terapeutiske og diagnostiske doser en risiko for kræftsygdomme. Selv efter terapeutiske doser har risikoen dog ikke kvantitativ betydning i epidemiologiske undersøgelser. Det må fortsat anses for uafklaret om strålebehandling øger risikoen for kontralateral brystkræft (35, 36, 37). Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft (23), men selv om risikorationen er 2,58 er den absolutte risiko stadig lille som følge af den lave hyppighed i baggrundsbefolkningen. Risikoen for bryst- og æggestokkræft er samtidigt

forøget hos mødre og søstre til patienter, der fik påvist brystkræft før 40 års alderen (20, 38).

Risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft er forøget hos patienter med arvelig brystkræft/familie disposition (1b evidens). Derimod er det usikkert, om risikoen for andre sekundære tumorer er øget hos patienter med arvelig brystkræft.

- **Patienter med unilateral arvelig brystkræft anbefales at fortsætte i DBCG's program for tidlig opsporing af brystkræft, medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.**
- **Patienter under 60 år, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.**

Risikoen for modsidig eller kontralateral brystkræft synes øget hos patienter med arvelig disposition. I lighed med samsidige tumorer, kan en modsidig tumor enten repræsentere et recidiv eller en sekundær tumor. I en retrospektiv undersøgelse af BRCA1/2 bærere fra Rotterdam var den aktuariske risiko for modsidig brystkræft 27% hos 74 patienter, der var 40 år eller yngre, 52% hos 50 patienter i alderen 41 – 50 år, 15% hos 29 patienter i alderen 51 – 60 år og 0% hos 11 patienter, der var ældre end 60 år (39). Den aktuariske risiko for modsidig brystkræft var i en multicenter retrospektiv undersøgelse 20% efter 5 år hos 71 BRCA1/2 bærere, sammenlignet med 2% i en matchet kontrolgruppe (40). I en ligeledes retrospektiv undersøgelse af 305 Askenazi jødiske kvinder var hyppigheden af modsidig brystkræft ligeledes forøget (RR = 3,5; 95% CI: 1,8 – 8,7) (41). De tre retrospektive undersøgelser antyder, at risikoen for modsidig brystkræft er høj hos BRCA1/2 bærere. Livstidsrisikoen for modsidig brystkræft er ikke fastlagt i undersøgelser af veldefinerede populationer, men angives ofte som værende 50% hos BRCA2 bærere (BCLC 1999) og 65% hos BRCA1 bærere (42). Epidemiologiske undersøgelser har antydnet, at bærere af ATM mutationer har en øget risiko for at udvikle modsidig brystkræft efter strålebehandling. Ingen af 57 patienter, der udviklede modsidig brystkræft efter strålebehandling, var dog bærere af tronkerende ATM mutationer (43). De publicerede arbejder giver ikke mulighed for at vurdere en eventuel interaktion mellem den genetiske disposition og behandlingen. Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft, men reducerer samtidigt risikoen for sekundær brystkræft. Hos præmenopausale kvinder reducerer ovariektomi risikoen for sekundær brystkræft, uanset om metoden er kirurgisk, aktinisk eller kemisk (kemoterapi).

Værdien af profylaktisk modsidig mastektomi er kun vurderet i en retrospektiv undersøgelse fra Mayo klinikken. Hos 829 patienter, der var behandlet med dobbeltsidig mastektomi for unilateral brystkræft, observerede forfatterne 5 modsidige cancere mod forventet 55,8 svarende til en risikoreduktion på 91% hos præmenopausale patienter og 87,4% hos postmenopausale patienter (44). Resultaterne svarer til resultaterne opnået med profylaktisk bilateral mastektomi.

De foreliggende men sparsomme data tyder på, at risikoen for modsidig brystkræft er forøget hos specielt yngre patienter med arvelig brystkræft. Indirekte og meget usikre sammenligninger baseret på retrospektive data antyder endvidere, at risikoen kan reduceres ved profylaktisk kirurgi. Patienter med arvelig brystkræft og høj risiko for modsidig brystkræft (< 60 år) bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi, men der er ikke evidens for at anbefale dette. Patienter med bevarede mammae anbefales at fortsætte med mammografiscreening.

19.3.1.7 Kontraception og HRT

- **Det er usikkert om hormonal kontraception påvirker prognosen hos patienter med operabel primær c. mammae, ligesom det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft.**

Der er hos patienter med brystkræft ikke gennemført randomiserede forsøg med hormonal kontraception. Retrospektive undersøgelser har ikke demonstreret en negativ effekt ved brug af hormonal kontraception på diagnosetidspunktet (45), men der er end ikke retrospektive data, der kan belyse betydningen af hormonal kontraception efter den primære kirurgi.

- **Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med brystkræft, men i forbindelse med profylaktisk oophorektomi hos patienter med lav risiko for recidiv før 45 års alderen bør patienten informeres om fordele og ulemper.**

Brugen af hormonal substitution er fortsat kontroversiel hos patienter med brystkræft, men frarådes nu generelt på baggrund af resultaterne fra de to eneste randomiserede forsøg. De to forsøg blev startet i 1997 og blev stoppet i 2004, efter at en planlagt fælles interrim analyse viste en øget risiko for recidiv i gruppen, der modtog hormonal substitution (HR 1,8 - 95% CI 1,03 – 3,1) (46). HABITS (Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer – Is It Safe) forsøget rapporterede en betydelig øgning af risikoen for recidiv (HR 3,3 – 95% CI 1,5 – 7,4), hvilket ikke blev genfundet i Stockholm forsøget (HR 0,8 – 95% CI 0,4 – 1,9). En supplerende analyse fra Stockholm forsøget antyder, at specielt brugen af progestiner øger risikoen for brystkræft (47). De to forsøg belyser ikke virkningen af østrogen alene, og der er flere metodologiske problemer i de to forsøg, men indtil der foreligger yderligere data, frarådes brugen af hormonal substitution. En mulig udtagelse kan dog være patienter i DBCG's lavrisikogruppe, der får foretaget profylaktisk oophorektomi, og fordele og ulemper ved hormonal substitution bør drøftes med disse patienter.

19.3.2 Patienter med æggestokkræft

19.3.2.1 Resume

Formål

At sikre alle kvinder med arvelig bryst – og æggestokkræft et optimalt tilbud om behandling, efterkontrol og forebyggelse sekundære cancere.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

- Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.
- Retningslinierne for postoperativ kemoterapi er uafhængig af familiær disposition til æggestokkræft eller kendt risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.
- Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft (FIGO stadie I – II), der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tids-

punktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografis tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.

- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.
- Der er uafklaret om hormonal substitution medfører en øget risiko for sekundær brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.

19.3.2.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.3.2.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.3.2.4 Kirurgi

- **Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.**

Ved kræft, der alene er lokaliseret i æggestokkene (stadie 1a og 1b), er der internationalt konsensus om at anbefale total hysterectomi og bilateral salpingo-oophorektomi (48, 49). Dette indgreb kan kombineres med en fuldstændig stadieinddeling. Ved mucinøse tumorer bør appendektomi overvejes. Værdien af den primære kirurgiske behandling er ikke belyst i randomiserede kliniske forsøg, og den internationale konsensus baseres derfor i vid udstrækning på ekspertudsagn. Patienter med sygdoms-spredning udenfor æggestokkene anbefales radikal kirurgisk cytoreduktion (50, 51).

Præmenopausale patienter med lokaliseret ensidig æggestokkræft (stadie 1a), grad 1 - 2 og non-clear celle histologi anbefales ofte ensidig salpingo-oophorektomi, hvis patienten har et graviditetsønske. Risikoen for modsidig æggestokkræft er formentligt øget, når sygdommen udvikles på baggrund af arvelig disposition, men der foreligger ingen undersøgelser, der belyser denne problemstilling. Såfremt patienten ønsker et fertilitetsbevarende indgreb, bør hun informeres om, at risikoen for æggestokkræft i det bevarede ovarium er ukendt og muligvis forøget. Efter afsluttet graviditet bør patienten tilbydes fjernelse af ovariet og uterus.

19.3.2.5 Kemoterapi

- **Retningslinierne for postoperativ kemoterapi modificeres ikke, som følge af familiær disposition eller en risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.**

Hos patienter med æggestokkræft baseres valget af medicinsk behandling alene på prognosen (49-51). Kemoterapi med paclitaxel plus cisplatin anbefales til tidligere ubehandlede patienter med FIGO stadie II, III og IV (niveau 1 evidens) (52, 53). Tumorcelle differentiering og cysteruptur har en væsentlig prognostisk betydning hos patienter i FIGO stadie I (54), og hos meget unge patienter har småcellet æggestokkræft en dårlig prognose (55). BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder, at mutationer i BRCA1 kan have betydning for

specielt effekten af taxanernes evne til at inducere apoptose (21, 22). Det er dog meget usikkert om resultaterne har en klinisk relevans.

19.3.2.6 Efterkontrol og profylakse

- **Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.**

Værdien af kontrolundersøgelser efter afsluttet behandling for æggestokkræft er ikke vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, og følgelig er der heller ikke en international konsensus på dette område (49, 50). Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales på denne baggrund, at følge den behandlende afdelings overordnede strategi for efterkontrol.

- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft, der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografis tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.**

Det er usikkert om tidlig opsporing af sekundær brystkræft kan medføre en levetidsgavnost hos patienter med arvelig æggestokkræft (Ingen evidens). Teoretisk kan patienter med god prognose sidestilles med raske kvinder, der er arveligt disponerede. Patienter med æggestokkræft forventes dog kun i ringe grad at have psykosociale bivirkninger af mammografiscreening. Der henvises til afsnittet om Intervention hos raske risikopersoner for en nærmere gennemgang af fordele og ulemper, samt alder for første mammografi, intervaller mellem screeningerne og de tekniske aspekter i øvrigt.

- **Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.**

Der foreligger ikke undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos patienter med arvelig æggestokkræft. Patienter med æggestokkræft i stadie I – II og samtidig favorabel histo-patologi kan sidestilles med raske arveligt disponerede kvinder, hvor retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft (56, 57). Dødeligheden af brystkræft kan dog være endog meget begrænset i en kohorte af patienter med arvelig æggestokkræft, på grund af konkurrerende dødsårsager samt mammografiscreening og tidssvarende behandling af brystkræft. Den selvoplevede risiko kan være skræmmende, og patienter, der er recidivfrie 1 år efter afsluttet behandling, og som efter klinisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindres adgang til indgrebet.

19.3.2.7 Hormonal substitution

- **Der er usikkert om hormonal substitution medfører en øget risiko for senere brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.**

Oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder, der er arveligt disponerede for sygdommen (58, 59), og denne effekt ser også ud til at være tilstede hos kvinder, der efterfølgende modtager hormonal substitution. Tilsvarende

viser store kohortestudier, at salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen medfører en reduktion af risikoen for brystkræft (60, 61).

Referencer:

1. Morris, A. D., Morris, R. D., Wilson, J. F., White, J., Steinberg, S., Okunieff, P., Arriagada, R., Le, M. G., Blichert-Toft, M. and van Dongen, J. A. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J.Sci.Am* 3:6-12; 1997.
2. Phillips, K. A., Andrulis, I. L. and Goodwin, P. J. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J.Clin Oncol* 17:3653-3663; 1999.
3. Anastassiades, O., Iakovou, E., Stavridou, N., Gogas, J. and Karameris, A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am J.Clin Pathol.* 99:238-243; 1993.
4. Noguchi, S., Kasugai, T., Miki, Y., Fukutomi, T., Emi, M. and Nomizu, T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2- associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 85:2200-2205; 1999.
5. Westman-Naeser, S., Bengtsson, E., Eriksson, O., Jarkrans, T., Nordin, B. and Stenkvist, B. Multifocal breast carcinoma. *Am J.Surg.* 142:255-257; 1981.
6. van Tienhoven, G., Voogd, A. C., Peterse, J. L., Nielsen, M., Andersen, K. W., Mignolet, F., Sylvester, R., Fentiman, I. S., van der, S. E., van Zijl, K., Blichert-Toft, M., Bartelink, H. and van Dongen, J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Cancer* 35:32-38; 1999.
7. Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K. W., Sylvester, R. J. and van Dongen, J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J.Clin Oncol* 19:1688-1697; 2001.
8. Anonymous Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355:1757-1770; 2000.
9. Chabner, E., Nixon, A., Gelman, R., Hetelekidis, S., Recht, A., Bornstein, B., Connolly, J., Schnitt, S., Silver, B., Manola, J., Harris, J. and Garber, J. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J.Clin Oncol* 16:2045-2051; 1998.
10. Haas, J. A., Schultz, D. J., Peterson, M. E. and Solin, L. J. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J.Sci.Am* 4:308-315; 1998.
11. Harrold, E. V., Turner, B. C., Matloff, E. T., Pathare, P., Beinfeld, M., McKhann, C., Ward, B. A. and Haffty, B. G. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J.Sci.Am* 4:302-307; 1998.
12. Smith, T. E., Lee, D., Turner, B. C., Carter, D. and Haffty, B. G. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:1281-1289; 2000.
13. Haffty, B. G., Ward, B. A., Matloff, E., Alvarez-Franco, M., Glazer, P. M., Turner, B. C. and Bale, A. Patients with germline BRCA1/2 mutations treated by lumpectomy and radiation therapy (L+RT) have similar risks of ipsilateral and contralateral second primary tumors. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a2522000.
14. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., van den Bosch, L. M., Dahmen, G., van Geel, A. N., Tilanus-Linthorst, M. M., Bartels, C. C., Wagner, A., van den, O. A., Devilee, P., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351:316-321; 1998.
15. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.
16. Gaffney, D. K., Brohet, R. M., Lewis, C. M., Holden, J. A., Buys, S. S., Neuhausen, S. L., Steele, L., Avizonis, V., Stewart, J. R. and Cannon-Albright, L. A. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother.Oncol* 47:129-136; 1998.
17. Leong, T., Whitty, J., Keilar, M., Mifsud, S., Ramsay, J., Birrell, G., Venter, D., Southey, M. and McKay, M. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:959-965; 2000.

18. Stewart, H. J. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 17:117-120; 1992.
19. Ejlertsen, B., Dombernowsky, P., Mouridsen, H. T., Kamby, C., Kjaer, M., Rose, C., Andersen, K. W., Jensen, M. B., Bengtsson, N. O. and Bergh, J. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 18:66a-66a; 1999.
20. Olsen, J. H., Seersholm, N., Boice, J. D., Jr., Kruger, K. S. and Fraumeni, J. F., Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer-- a population-based incidence study. *Br.J.Cancer* 79:673-679; 1999.
21. Ren, Q., Potoczek, B., Krajewski, S., Krajewska, M., Basu, A., Haldar, S., Reed, J. C. and Turner, B. C. Transcriptional Regulation of the BCL-2 Gene by Wild Type BRCA1 is Important in Regulating Response to DNA Damage-Induced Apoptosis. *Proceedings of the AACR* 42:2991-2991; 2001.
22. Cass, I., Varkey, T., Baldwin, R. L., Moslehi, R., Narod, S. A., Leuchter, R.S., Lagasse, L. D. and Karlan, B. Y. Improved chemosensitivity and survival in BRCA1 and BRCA2 heterozygotes with ovarian cancer. *Proceedings of the AACR* 42:1069-1069; 2001.
23. Anonymous Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998.
24. ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
25. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A Randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 19: 349-58.
26. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
27. Joensuu H, Ejlertsen B, Lønning PE, Rutqvist LE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol* 2005;44:23-31.
28. Narod, S. A., Brunet, J. S., Ghadirian, P., Robson, M., Heimdal, K., Neuhausen, S. L., Stoppa-Lyonnet, D., Lerman, C., Pasini, B., de los, R. P., Weber, B. and Lynch, H. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 356:1876-1881; 2000.
29. Ewertz, M. and Mouridsen, H. T. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:325-329; 1985.
30. Andersson, M., Storm, H. H. and Mouridsen, H. T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 83:1013-1017; 1991.
31. Evans, H. S., Lewis, C. M., Robinson, D., Bell, C. M., Moller, H. and Hodgson, S. V. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br.J.Cancer* 84:435-440; 2001.
32. Teppo, L., Pukkala, E. and Saxen, E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *J.Natl.Cancer Inst.* 75:207-217; 1985.
33. Volk, N. and Pompe-Kirn, V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control* 8:764-770; 1997.
34. Harvey, E. B. and Brinton, L. A. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl.Cancer Inst.Monogr* 68:99-112; 1985.
35. Boice, J. D., Jr., Harvey, E. B., Blettner, M., Stovall, M. and Flannery, J. T. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 326:781-785; 1992.
36. Storm, H. H., Andersson, M., Boice, J. D., Blettner, M., Stovall, M., Mouridsen, H. T., Dombernowsky, P., Rose, C., Jacobsen, A. and Pedersen, M. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 84:1245-1250; 1992.
37. Obedian, E., Fischer, D. B. and Haffty, B. G. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J.Clin Oncol* 18:2406-2412; 2000.
38. Peto, J. and Mack, T. M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat.Genet.* 26:411-414; 2000.
39. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br.J.Cancer* 83:384-386; 2000.
40. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.

41. Robson, M., Levin, D., Federici, M., Satagopan, J., Bogolminy, F., Heerdt, A., Borgen, P., McCormick, B., Hudis, C., Norton, L., Boyd, J. and Offit, K. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:2112-2117; 1999.
42. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.
43. Shafman, T. D., Levitz, S., Nixon, A. J., Gibans, L. A., Nichols, K. E., Bell, D. W., Ishioka, C., Isselbacher, K. J., Gelman, R., Garber, J., Harris, J. R. and Haber, D. A. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor. *Genes Chromosomes.Cancer* 27:124-129; 2000.
44. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., McDonnell, S. K., Woods, J. E., Meyers, J. L., Couch, F. J., Frost, M. H., Sellers, T. A. and Jenkins, R. B. Contralateral prophylactic mastectomy (CMP) in women with a personal and family history of breast cancer (BC). *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a298; 2000.
45. Sauerbrei, W., Blettner, M., Schmoor, C., Bojar, H. and Schumacher, M. The effect of oral contraceptive use on the prognosis of node positive breast cancer patients. German Breast Cancer Study Group. *Eur.J.Cancer* 34:1348-1351; 1998.
46. Holmberg L, Andersson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
47. von Schoultz E, Rutqvist L. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *JNCI* 2005;97:533-5.
48. O'Meara, E. S., Rossing, M. A., Daling, J. R., Elmore, J. G., Barlow, W. E. and Weiss, N. S. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:754-761; 2001.
49. Anonymous. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995.
50. Kerbrat, P., Lhomme, C., Fervers, B., Guastalla, J. P., Thomas, L., Tournemaine, N., Basuyau, J. P., Cohen-Solal, C., Duvillard, P., Bachelot, T., Ray, I., Voog, E. and Dauplat, J. Ovarian cancer. *Br.J.Cancer* 84:18-23; 2001.
51. Berek, J. S., Bertelsen, K., du, B. A., Brady, M. F., Carmichael, J., Eisenhauer, E. A., Gore, M., Grenman, S., Hamilton, T. C., Hansen, S. W., Harper, P. G., Horvath, G., Kaye, S. B., Luck, H. J., Lund, B., McGuire, W. P., Neijt, J. P., Ozols, R. F., Parmar, M. K., Piccart-Gebhart, M. J. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann.Oncol* 10 Suppl 1:87-92; 1999.
52. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L. and Davidson, M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 334:1-6; 1996.
53. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., Stuart, G., Kaye, S., Vergote, I., Blom, R., Grimshaw, R., Atkinson, R. J., Swenerton, K. D., Trope, C., Nardi, M., Kaern, J., Tumolo, S., Timmers, P., Roy, J. A., Lhoas, F. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J.Natl.Cancer Inst.* 92:699-708; 2000.
54. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., Gore, M. E., Kaern, J., Verrelst, H., Sjøvall, K., Timmerman, D., Vandewalle, J., Van Gramberen, M. and Trope, C. G. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176-182; 2001.
55. Tsai, J. Y., Saigo, P. E., Brown, C. and LaQuaglia, M. P. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 91:2065-2070; 2001.
56. Klijn, J. G., Janin, N., Cortes-Funes, H. and Colomer, R. Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur.J.Cancer* 33:2149-2159; 1997.
57. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H. and Jenkins, R. B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 340:77-84; 1999.
58. Guidozi, F. and Daponte, A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 86:1013-1018; 1999.
59. Rebbeck, T. R. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J.Clin Oncol* 18:100S-103S; 2000.
60. Struewing, J. P., Watson, P., Easton, D. F., Ponder, B. A., Lynch, H. T. and Tucker, M. A. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr*33-35; 1995.
61. Schairer, C., Persson, I., Falkeborn, M., Naessen, T., Troisi, R. and Brinton, L. A. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int.J.Cancer* 70:150-154; 1997.

19.4 Psykosociale og etiske aspekter

19.4.1 Resume

Formål

At sikre at alle familier med arvelig bryst- og/eller æggestokkræft tilbydes psykosocial støtte, og at disse aspekter såvel som øvrige etiske aspekter inddrages som led i den genetiske rådgivning.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

- At respektere de intrafamiliære forhold og tilgodese det enkelte individ bedst muligt.
- At inddrage de psykosociale og etiske aspekter i den genetiske rådgivning.
- At vejlede det enkelte individ bedst muligt mht. at vælge mellem regelmæssige kontroller eller profylaktisk operation.

19.4.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's genetiske udvalg.

19.4.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. december 2001. Kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret senere og ikke publicerede data er alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i genetisk udvalg og kan derfor være selekteret.

19.4.4 Risiko-opfattelse

For mange kvinder medfører familiær forekomst af brystkræft øget bevidsthed om sygdommen. Øget bevidsthed kan føre til tidlig opsporing, men kan også medføre fortrængning af symptomer på brystkræft. Kræft er en meget frygtet sygdom, hvilket medfører, at mange kvinder overvurderer risikoen for sygdommen, hvilket igen kan påvirke livskvaliteten (1). Når risikoen for brystkræft overvurderes, medfører dette ofte et overforbrug af sundhedsydelse (2). Ekstrem overvurdering eller undervurdering kan påvirke personen psykisk således, at færre følger tilbuddet om regelmæssige kontroller (3).

Denne selvurdering af risikoen kan påvirkes med rådgivning af kvinder fra familier med bryst- og æggestokkræft (4). Genetisk rådgivning giver bedre muligheder for korrekt risikovurdering, bl.a. pga. muligheden for genetisk testning. Genetisk rådgivning medfører ikke øget risiko for psykiske problemer, og det er vist, at især kræftrelateret bekymring mindskes hos kvinder, som før genetisk rådgivning overvurderede deres egen kræftisiko (3). Gruppen af kvinder, som udviser størst kræftrelateret bekymring, er kvinder, som i teenagealderen har mistet deres mor pga. brystkræft (3).

Nedenfor er anført mulige fordele og problemer ved påvisning af familiens mutation:

- Fordele:
- Risikovurdering mere sikker.
 - Identifikation af risikopersoner.
 - Frikende 50% af risikopersoner.
 - Ingen risiko for raske overspringende generationer.
 - Lettere at beslutte sig for kontroller/operation.
 - Sikre regelmæssige kliniske kontroller.
 - Muligvis anden behandling, hvis kræftsygdom opstår.
- Problemer:
- Sværere at udskyde beslutning om kontroller/operation.
 - Mere forpligtet til information af risikopersoner.
 - Viden om høj kræftrisiko.
 - Videregivelse af mutationen til børnene mere evident.
 - Uenigheder intrafamiliært.

19.4.5 Prædiktiv genetisk testning

Prædiktiv testning af raske personer indeholder potentielt andre problemstillinger end ved genetisk testning af patienter med kræft. Ens selvopfattelse kan ændres fra at være en rask person til en syg patient, idet tal for sygdomsrisiko mere eller mindre opfattes som risiko for død. Personen kan i værste fald opfatte det som en 100% "garanti" for tidlig død pga. cancer.

Kvinder, der tester positiv for en mutation, og som ikke har personlig eller familiær erfaring med cancer, udviser størst grad af cancer-relateret bekymring, men ikke generel øget bekymring/stress i forbindelse med prædiktiv testning (5, 6). Nogle undersøgelser tyder på, at mutations-positive kvinder føler angst umiddelbart efter, at testresultatet er oplyst, men at de en måned efter ikke har øget hyppighed af depressioner og lign. (7, 8).

En del mutations-positive kvinder føler, at testresultatet letter beslutningen om at følge de regelmæssige kontroller eller muligvis at vælge profylaktisk operation. En nyere undersøgelse har vist, at kvinder med meget høj risiko for brystkræft, der vælger bilateral profylaktisk mastektomi med rekonstruktion, oftest er særdeles tilfredse med deres valg (9).

Fordele og ulemper ved prædiktiv testning kan omhandle følgende:

- | | Mutationspositiv: | Mutationsnegativ: |
|------------|--|--|
| Fordele: | <ul style="list-style-type: none">- Afklaret.- Lettere ved at beslutte sig for kontroller/operation.- Identifikation af risikopersoner i familien.- Undgår problemet med raske overspringende generationer. | <ul style="list-style-type: none">- Mutationen kan ikke videregives til børnene.- Lettelse.- Kræftrisiko som befolkningen. |
| Problemer: | <ul style="list-style-type: none">- Skyld over for børnene, emotionelle problemer- Høj kræftrisiko- Kræftforekomst er ikke 100% - usikkerhed- Ændrede familierelationer | <ul style="list-style-type: none">- Overser symptomer på kræft- Falsk tryghed- Ændrede familierelationer |

19.4.6 Information af familien

Information af familiemedlemmer med øget risiko for cancer foregår oftest primært af den henviste person fulgt op af tilbud om genetisk rådgivning. I situationer, hvor kommunikationen i familien ikke er optimal, kan det være vanskeligt at sørge for tilstrækkelig information af familiemedlemmer, som er en forudsætning for, at de kan træffe et valg om yderligere oplysning og evt. kontroller, og så samtidig sikre personens autonomi (og ret til ikke at vide) (10). En hollandsk undersøgelse har vist, at information af familien hovedsageligt var afhængig af den primært henviste personens emotionelle adfærd (11). De hyppigst anførte årsager til manglende information af familiemedlemmer var, 1) at det var en svær situation at skulle formidle dette budskab, og 2) at man pga. dårlig familiekontakt ikke ville tage kontakt til familiemedlemmer.

Sundhedspersonalet er på den ene side forpligtet til at informere personer med øget risiko om muligheden for at forebygge og/eller tidlig diagnostik af en sygdom med deraf følgende bedre overlevelse – og på den anden side tavshedspligten omkring den primært henviste person.

Hvis familien ikke er enige om brugen af genetisk testning, kan der opstå konflikter. Hvis f.eks. en mor eller far ikke vil testes, og datteren ønsker at benytte testen, er det umuligt at tilgodese begge parter ret til selvbestemmelse. Disse situationer løses oftest via genetisk rådgivning, men der eksisterer ikke lovgivning på området.

19.4.7 Regelmæssig kontrol eller forebyggende operation

19.4.7.1 Profylaktisk mastektomi

En hollandsk undersøgelse af raske BRCA-positive kvinder viste, at 51% valgte profylaktisk mastektomi (12) i modsætning til en amerikansk undersøgelse fra Utah af BRCA1-positive kvinder, hvor ingen havde valgt profylaktisk mastektomi 2 år efter genetisk testning (13). Den amerikanske undersøgelse omfattede dog kun 1 stor familie (13). Psykosocial forskning i dette område er endnu sparsom, men generelt er kvinderne tilfredse med deres beslutning om profylaktisk mastektomi (14). Nogle kvinder oplever dog ændret kropsopfattelse og nedsat seksualitet, og en populationsbaseret undersøgelse af kvinder, som havde valgt profylaktisk mastektomi, viste, at der var stor tilfredshed med indgrebet (97%), og at kvinder, der havde valgt rekonstruktion var mere tilfredse med deres krop end kvinder, der havde fravalgt denne mulighed (15). Disse resultater er dog meget afhængige af bl.a. kulturel baggrund og varierer derfor meget mellem landene, og der foreligger endnu ikke danske undersøgelser over dette emne. Det er vigtigt, at kvinderne selv ønsker profylaktisk mastektomi og ikke føler sig presset til at tage denne beslutning.

19.4.7.2 Profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)

Den hollandske undersøgelse nævnt ovenfor viste også, at 64% af de BRCA-positive kvinder valgte profylaktisk BSO (12) i sammenligning med den amerikanske undersøgelse, hvor 46% af de BRCA1-positive kvinder havde valgt denne mulighed (13). Langt de fleste undersøgelser over livskvalitet efter profylaktisk BSO blandt BRCA-positive kvinder viser, at denne operation ikke medfører forringet livskvalitet (14). En del oplever dog symptomer på hormonmangel som tørhed i vaginal-slimhinden med deraf manglende sexlyst (16). Kun ganske få af disse kvinder fik hormonbehandling, selv om de var under 50 år.

19.4.8 Graviditet og prænatal diagnostik

Påvisning af en BRCA-mutation kan muligvis ændre en kvindes ønske om børn og tidspunktet for graviditet. Den beskyttende effekt af graviditet før 30 års alderen og

amning overfor sporadisk brystkræft er ikke belyst med tilstrækkelig validitet for BRCA-positive kvinder. Studier har vist modstridende resultater (14). En del BRCA-positive kvinder beslutter sig for at få børn i ung alder, pga. at de ønsker profylaktisk BSO, når de har fået de børn, de har planlagt.

Ganske få familier efterspørger muligheden for prænatal diagnostik (moderkagebiopsi) og/eller præimplantations diagnostik (ægsortering). En undersøgelse har vist, at 30% af kvinder under 40 år ville være interesseret i prænatal diagnostik, hvis de selv var mutations-positive. 22% ville være mindre tilbøjelige til at få børn, hvis de selv var mutations-positive, og 17% var usikre på, om de ville fortsætte en graviditet, hvis de var mutations-positive (17).

Etisk Råd udgav i 2000 en redegørelse om prædiktiv gendiagnostik ved bl.a. bryst- og æggestokkræft, hvori det anbefales, at personen er myndig (dvs. 18 år), før gentesten tilbydes (10), hvilket følger aktuelle praksis både nationalt og internationalt. Det kan hævdes, at dette står i modsætning til muligheden for fri abort.

19.4.9 Genetisk diskrimination

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringselskaber og til arbejdsgiver. Ved ansøgning om f.eks. førtidspension kan ansøger kræves oplysning om genetisk testning. Dette står i modsætning til forholdet ved ansøgning om privat pensionsordning (10). Ved adoptionsansøgning må der ikke spørges om genetisk disposition til bryst- og/eller æggestokkræft.

19.4.10 Patientforening

Der er oprettet en patientforening: Foreningen for arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC), c/o Albert Juhl Jørgensen, Egevang 7, Brejning, 7080 Børkop, email: hboc@worldonline.dk, hjemmeside: www.hboc.dk.

Referencer:

1. Gagnon P, Massie MJ, Kash KM. Perception of breast cancer risk and psychological distress in women attending a surveillance program. *Psychooncology* 5:259-269; 1996.
2. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 28:145-155; 1993.
3. Hopwood P, Shenton A, Lalloo F, et al. Risk perception and cancer worry: an exploratory study of the impact of genetic risk counselling in women with a family history of breast cancer. *J.Med.Genet.* 38:139; 2001.
4. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 87:286-292; 1995.
5. Carter CL, Hailey BJ. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women Health* 28:73-91; 1999.
6. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 275:1885-1892; 1996.
7. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, et al. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol.* 16:63-72; 1997.
8. Lerman C, Schwartz MD, Narod S et al. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1996;65:414-420.
9. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 2001;322:76.
10. Det Etske Råd. Gen-undersøgelser af raske: redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. 2000.
11. Landsbergen K, Verhaak C, Kraaimaat F, et al. Genetic uptake in BRCA-mutation families is related to emotional and behavioral communication characteristics of index patients. *Familial Cancer* 2005;4:115-119.
12. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000;355:2015-2020.

13. Botkin JR, Smith KR, Croyle RT. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behaviour in women two years post testing. *Am J Med Genet* 2003;118A:201-209.
14. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:83-86.
15. Metcalfe A, Esplen MJ, Goel V, et al. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004;13:14-25.
16. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-787.
17. Lerman C, Seay J, Balshem A, et al. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J.Med.Genet.* 57:385-392; 1995.