

19 Arvelig Cancer Mammae - Ovarii

Dette kapitel omfatter

- 19.1 Genetisk udredning, molekylærgenetisk diagnostik (side 1-8)
- 19.2 Intervention hos raske risikopersoner – cancer mammae (side 8-12)
- 19.3 Intervention hos raske risikopersoner – cancer ovarii (side 12-16)
- 19.4 Intervention hos patienter med arvelig cancer mammae (side 16-20)
- 19.5 Intervention hos patienter med arvelig cancer ovarii (side 20-22)
- 19.6 Psykosociale og etiske aspekter (side 22-24)
- 19.7 Referencer (side 25-35)

19.1 Genetisk udredning, molekylærgenetisk diagnostik og rådgivning

19.1.1 Resume af DBCg's anbefalinger

Formål

At sikre alle familier med arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii tilbud om genetisk udredning, risikovurdering, rådgivning og molekylærgenetisk diagnostik.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Senest opdateret januar 2014.

Rekommandationer

- At genetisk udredning og rådgivning tilbydes i familier hvori der mistænkes en arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii, f.eks. familier hvor:
 - en patient fik påvist cancer mammae før 40 års alderen.
 - en patient både har haft cancer mammae og cancer ovarii
 - to førstegradsslægtninge fik konstateret cancer mammae før 50 år og/eller cancer ovarii.
 - tre førstegradsslægtninge har haft cancer mammae, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
 - en mand har haft cancer mammae
 - familier hvor der er påvist en mutation, der giver øget risiko for cancer mammae og/eller cancer ovarii.
- I sådanne familier tilbydes genetisk risikovurdering og rådgivning til
 - patienter med cancer mammae og/eller cancer ovarii
 - uafficerede familiemedlemmer der er førstegradsslægtninge, eller andengradsslægtninge via en mand, til en af de afficerede (eller en mutationsbærer).
- At der konfereres med en klinisk genetisk afdeling hvis ingen af de ovennævnte kriterier er opfyldt, men familieoplysningerne alligevel giver mistanke om arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii
- At genetisk risikovurdering resulterer i klassifikation af familier i følgende kategorier:
 - **Mutationspositive (HBOC, + mutation):**
Familier med påvist højpenetrant mutation
 - **Høj risiko for cancer mammae og cancer ovarii (HBOC, - mutation):**
Familier, hvor forekomsten af cancer mammae og/eller cancer ovarii sandsynliggør at der nedarves en højpenetrant mutation, og hvor en førstegradsslægtning til et afficeret familiemedlem ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på > 30% eller for cancer ovarii på > 10%. Dette inkluderer familier, hvor *BRCA1* og *BRCA2* er screenede og der ikke er påvist mutation, og familier hvor analysen ikke er udført.
 - **Høj risiko for cancer mammae (HBC, høj risiko):**
Familier, hvor forekomsten af cancer mammae sandsynliggør at der nedarves en højpenetrant mutation, og hvor en førstegradsslægtning til et afficeret familiemedlem ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på > 30%.
 - **Moderat risiko for cancer mammae (HBC, moderat risiko):**
Familier, hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af cancer mammae bevirker, at førstegradsslægtning til en afficeret ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på 20 - 29%.
- At molekylærgenetiske analyser kun tilbydes som led i genetisk rådgivning.
- At der henvises til regelmæssig undersøgelse af bryster og/eller underliv, hvis kvinden:
 - er bærer af en højpenetrant mutation og/eller
 - har en livstidsrisiko for cancer mammae på mindst 20% og/eller

- har en livstidsrisiko for cancer ovarii på mindst 10%.
- At indholdet af de regelmæssige undersøgelser baseres på den genetiske risikoklassifikation.
- At henvisning til regelmæssige undersøgelser på en klinisk afdeling foretages af klinisk genetisk afdeling.
- At rådgivningen foregår som nondirektiv information og vejledning, både hvad angår gentestning, kirurgiske indgreb på rask væv, hormonal kontraception, hormonsubstitution o.lign. 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 over 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.

19.1.2 Ansvarlig

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

19.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hver 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. Senest opdateret januar 2014.

19.1.3.1 Genetisk udredning, risikovurdering og rådgivning

Cancer skyldes en ophobning af mutationer i gener forårsaget af genetiske faktorer og/eller miljøfaktorer. En medfødt mutation i et enkelt gen kan alene føre til en meget høj risiko for cancer mammae og cancer ovarii, som det er tilfældet ved højpenetrante mutationer i f.eks. *BRCA1* og *BRCA2* (*BRCA1/2*, se senere). Risikoen for cancer mammae og cancer ovarii kan dog også være øget som følge af lavpenetrante mutationer. Hos patienter med cancer mammae har påvisning af en højpenetrant mutation i *BRCA1/2* en prædiktiv værdi, idet disse patienter har en meget høj risiko for en ny primærtumor i mammae og ovarier.

Højpenetrante mutationer i andre gener end *BRCA1/2* medfører typisk forhøjet risiko for andre specifikke cancersygdomme udover cancer mammae (se senere). Beregningen af risikoen for cancer mammae og cancer ovarii er behæftet med en betydelig usikkerhed, i dag anvendes typisk gennemsnitsværdier fra store internationale undersøgelser. Eksakte slægtsoplysninger og molekylærgenetiske analyser kan dog via den genetiske rådgivning give den enkelte kvinde et beslutningsgrundlag for profylakse og tidlig diagnostik.

19.1.3.2 Familiehistorien som risikofaktor

Den epidemiologiske viden om familiær cancer mammae 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 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 cancer mammae eller cancer ovarii eller andre specifikke cancerformer.

19.1.3.3 Monogen disposition (højpenetrante mutationer)

Der ses arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii ved flere, sjældne arvelige cancerdisponerende syndromer, hvor der ofte også forekommer arvelig disposition til andre cancerformer. Der forekommer også tilstande hvor der alene nedarves en arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii. Arvegangen er Mendelsk monogen dominant.

Arvelig disposition til cancer mammae og cancer ovarii (HBOC, Hereditary Breast Ovarian Cancer) er karakteriseret ved forekomst af cancer i flere generationer og ved, at op til halvdelen af kvindelige førstegradsslægtninge som søstre eller døtre udvikler enten cancer mammae og/eller cancer ovarii (oftest i en ung alder). Dispositionen til cancer kan nedarves via mænd, som oftest er raske bærere. Selv om betegnelsen arvelig cancer mammae og cancer ovarii anvendes jævnlige (jf. f.eks. udtrykket HBOC) er det vigtigt at understrege, at det er den genetiske disposition til udvikling af disse cancersygdomme – og ikke cancersygdommen - der er arvelig.

Ved HBOC ses ofte *germline* (medfødte, arvelige) mutationer i *BRCA1/2*.

BRCA1 blev lokaliseret til kromosom 17's lange arm i 1990, og genet blev isoleret i 1994 (^{3,4}). *BRCA2* blev lokaliseret til kromosom 13 i 1994, og indenfor 1 år var genet isoleret (⁵). Kvinder, der er bærere af medfødte *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutationer, har en meget høj livstidsrisiko for cancer mammae (også bilateralt) og/eller cancer i ovarier/salpinges/peritoneum. Alle de kvindelige bærere får dog ikke cancer, ligesom risikoen kun er let forøget hos mænd. Dette fænomen er også kendt fra andre dominant arvelige sygdomme (nedsat penetrans). Årsagen til nedsat penetrans er ofte ukendt, men teoretiske overvejelser omfatter samspil med andre gener, livsstil og miljø. Den nedsatte penetrans ved mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* 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 familiehistorie med cancer mammae, og 60 – 80% af patienter med både cancer mammae og cancer ovarii i familien (^{6, 7}). Livstidsrisikoen for cancer mammae har hos bærere af *BRCA1*-mutationer varierer mellem 56% og 87% i forskellige undersøgelser (⁸⁻¹⁰). Den mediane alder på diagnosetidspunktet for cancer mammae er 42 år hos *BRCA1*-mutationsbærere, hvilket er 20 år tidligere end hos patienter med sporadiske tumorer (¹¹). Livstidsrisikoen for cancer ovarii varierer mellem 20 og 60% (^{10,12}).

BRCA2-mutationer er formentlig ansvarlige for en mindre del af arvelig disposition til cancer mammae og cancer ovarii end *BRCA1*-mutationer. Den mediane alder på diagnosetidspunktet for cancer mammae er 49 år, hvilket er højere end hos bærere af *BRCA1*-mutationer men lavere end for kvinder med sporadisk cancer mammae (¹³). Livstidsrisikoen for cancer mammae varierer i forskellige undersøgelser mellem 28 og 85% (¹⁴). Livstidsrisikoen for cancer ovarii er øget hos bærere af *BRCA2*-mutationer (10 – 27%). Hos mandlige bærere af *BRCA2*-mutationer er livstidsrisikoen for cancer mammae beregnet til 6%, hvilket er 100 gange større end hos mænd i baggrundsbeholdningen. Mutationspositive mænd tilbydes på nuværende tidspunkt ingen overvågningsprogrammer.

Bærere af *BRCA1/2*-mutationer har muligvis også en moderat øget risiko for andre cancersygdomme, herunder prostatacancer, pancreascancer og malignt melanom (^{15,16}).

Histologien af tumorerne kan være retningsgivende for risikovurderingen. Mammatumorer hos kvinder med mutation i *BRCA1* er oftere af medullær type og med triplenegativitet (negativ østrogen- og progesteronreceptor status, ingen HER2-amplifikation)(¹⁷). DCIS kan indgå i HBOC's fænotype, og bør medtages ved risikovurderingen til en vis grad. LCIS ser ikke ud til at være en del af fænotypen. Histologien af ovarietumorer er overvejende adenocarcinomer, og den mucinøse type ser ikke ud til at være en del af HBOC's fænotype (¹⁸). Det er dog endnu for præliminært helt at udelade mucinøse adenocarcinomer i ovariet ved risikovurderingen.

Ved HBOC er der nyligt også beskrevet mutationer i *RAD51C* og *RAD51D* (^{19,20}). Disse resultater er dog ikke validerede i større undersøgelser på nuværende tidspunkt. Mutationer i *RAD51C* og *RAD51D* er set i familier med både cancer mammae og cancer ovarii dog med stærkest association til cancer ovarii.

Udover HBOC forekommer en række arvelige cancerdisponerende syndromer.

Cowden syndrom er karakteriseret ved øget risiko for cancer mammae, endometriecancer og thyreoideacancer, men også andre symptomer, især dermatologiske (trichilemmomer) og makrocephali. Hamartomatøse polypper i gastrointestinalkanalen ses, og det er muligt, at der – måske i udvalgte familier - ses let øget risiko for nyrecancer. Ved Cowden syndrom ses germline mutationer primært i *PTEN* (²¹).

Li-Fraumeni syndrom er karakteriseret ved en øget risiko for en række cancersygdomme i barndommen eller tidligt i voksenalderen, herunder cancer mammae, sarkomer, adrenocorticale carcinomer, hjernetumorer mm. Her ses germline mutationer i *TP53* (²²).

Peutz-Jeghers syndrom er karakteriseret ved Peutz-Jegher-polypper (hamartomatøse polypper) i gastrointestinalkanalen (inkl. tyndtarmen), pigmenterede maculae i mundhulen og på læber, fingre og tæer, og der ses moderat øget risiko for især coloncancer, pancreascancer og cancer mammae. Her ses germline mutationer i *STK11/LBK1* (²³).

Lobulære mammacarcinomer udviser ofte en vis form for hereditet og kan ses som led i syndromet Hereditær Diffus Gastric Cancer (HDGC), hvor der især er øget risiko for diffus ventrikelcancer. Her ses germline mutationer i *CDH1*.

Udover de ovenfor omtalte cancerdisponerende syndromer forårsaget af højpenetrante mutationer, ses der en moderat øget risiko for cancer mammae ved neurofibromatose type 1, heterozygoti for mutationer i *ATM* samt ved mutationer i en række andre gener (omtalt nedenfor).

19.1.3.4 Moderatpenetrante mutationer

Mutationer i andre gener medfører en moderat øget risiko for cancer mammae. Disse mutationer kan ikke anvendes til rutinemæssig genetisk testning i familier mistænkt for arvelig disposition til cancer. Dette illustreres f.eks. af at sådanne mutationer ofte ikke co-segregerer med cancer mammae i familier med formodet arvelig disposition.

Eksempler på gener hvori mutation typisk kun har en moderat penetrans i forhold til cancer mammae *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *NF1* (²⁴).

19.1.4 Genetisk udredning

Ved den første kontakt med klinisk genetisk afdeling informeres den rådsøgende person om hvordan genetisk udredning og risikovurdering foregår, om mulighederne for at påvirke den risiko der mistænkes (ved regelmæssig kontrol, forebyggelse, osv.), at genetisk udredning kan frembringe viden om slægtninge og om forsikringsforhold.

Den rådsøgende person anmodes om 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 personen disse og indhenter de nødvendige personoplysninger og deres skriftlige tilladelse. Hvis nogle familiemedlemmer oplyser, at de ikke ønsker at deltage, respekteres dette. I nogle tilfælde kan dette påvirke sikkerheden på risikoestimatet og i nogle situationer kan det medføre at mutationsscreening ikke udføres.

Flere undersøgelser har vist, at familieoplysninger om cancerdiagnoser langt fra altid er korrekte (²⁵⁻²⁷). Størst nøjagtighed ses for oplysninger om nære slægtninge (førstegradsslægtninge), og jo længere ud i stamtræet jo oftere er diagnoserne forkerte.

Visse cancerdiagnoser angives oftere korrekt end andre, idet især cancer mammae og tarmcancer angives rimeligt nøjagtigt - henholdsvis 93% og 89%, mens cancer i fordøjelseskanalen udenfor tyktarm og endetarm og underlivscancer kun angives korrekt i hhv. 42% og 37% af tilfældene (²⁷).

Når alle relevante oplysninger er indhentet, foretages en risikovurdering af familien, f.eks. vha. forskellige computerprogrammer og tabeller bygget på empiriske værdier. Risikovurderingen sker ved analyse af det aktuelle stamtræ.

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

- Størrelsen af hver persons cancerrisiko.
- Hvilke cancerformer personerne har øget risiko for.
- Indikation for molekylærgenetisk analyse.
- Hvilke gener der undersøges.
- Hvilke regelmæssige kliniske kontroller der kan tilbydes.

Hvis der findes indikation for molekylærgenetisk analyse, tilbydes familien dette. Indikationen er begrundet formodning om monogent nedarvet disposition. Såvel eventuelle fordele som ulemper gennemgås med den rådsøgende person/familien (se senere under psykosociale aspekter).

19.1.4.1 Molekylærgenetisk analyse

Formålet med molekylærgenetisk analyse er at kunne foretage en mere nøjagtig vurdering af de enkelte familiemedlemmers cancerrisiko, herunder at kunne frikende de der ikke har arvet mutationen for at have øget cancerrisiko. I stigende omfang vil påvisning af en mutation kunne bruges til at forudsige den mest effektive behandling (kirurgi og/eller kemoterapi).

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

- Mutationsscreening, hvor der screenes for "familiens mutation" (= den mutation som forårsager den arvelige disposition i familien) (analysetid ca. 3 måneder). Blodprøver fra en patient med sygdommen undersøges.
- Prædiktiv gentest, hvor uafficerede familiemedlemmer undersøges for "familiens mutation",

hvis det ved mutationsscreeningen lykkedes at identificere en sådan (analysetid ca. 1 måned).

Ved mutationscreening foretrækkes det at analysere blodprøver fra en nulevende patient med cancer mammae eller cancer ovarii, eller en person som ud fra stamtræet vurderes som obligat mutationsbærer. Alternativt kan nedfrosset væv anvendes, og her foretrækkes benigt væv. Paraffinindstøbt væv er ikke velegnet på nuværende tidspunkt. I udvalgte situationer kan blodprøver fra en eller flere raske førstegradsslægtninge analyseres (indirekte mutationsscreening) efter forudgående genetisk rådgivning af hvert enkelt individ.

Kun i 20 - 30% af de familier, hvor der foretages mutationsscreening, lykkes det at påvise den sygdomsfremkaldende mutation (²⁸). Dette skyldes bl.a. 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. Det er også muligt at den undersøgte slægtning er fænokopi og ikke bærer den disponerende mutation der nedarves i familien. Og endelig vil der være familier hvor forekomsten af cancer udløser mistanke om en monogen arvelig disposition, uden at en sådan foreligger. Dette gælder formentlig især familier mistænkt for arvelig disposition pga. en påfaldende forekomst af cancer mammae, pga. denne sygdoms hyppighed i baggrundsbefolkningen

I en del tilfælde påvises en mutation, hvis kliniske betydning er uafklaret. Disse mutationer kan ikke anvendes til prædiktiv gentest af familiemedlemmer. Hvis sådanne uklassificerbare mutationer senere reklassificeres til en højpenetrant mutation, sender de molekylærgenetiske laboratorier reviderede analysesvar til de rekvirerende klinisk genetiske afdelinger. Det er således laboratoriernes ansvar – i samarbejde med de klinisk genetiske afdelinger – løbende at følge med i disse områder. Ofte foretages sådanne klassifikationer af uafklarede mutationer som led i et internationalt samarbejde.

Hvis der ikke identificeres en sygdomsdisponerende mutation i familien, orienteres den rådsøgende person om at der med de nuværende analysemetoder ikke kan påvise en sygdomsdisponerende mutation i hendes/hans familie, og at der derfor foretages en risikovurdering baseret på stamtræet. Oftest aftales at gemme resten af DNA'et, mhp. analyse hvis der senere skulle komme bedre analysemetoder, og/eller der identificeres "nye" gener. Alle risikopersoner henvises efter ønske til forebyggende kontrol/operation eller lignende. Familien informeres om HBOC-registret og tilmeldes hertil, medmindre det ikke ønskes af familien.

Hvis en sygdomsdisponerende mutation identificeres i familien, fortsættes med prædiktiv gentest af de familiemedlemmer som er interesserede. Førstegradsslægtninge (søskende, forældre, børn) har 50% risiko for at have arvet denne mutation. Hvis en person frikendes for at have arvet "familiens mutation", har personen samme risiko for cancer som resten af befolkningen, og der er derfor ikke indikation for at anbefale forebyggende interventioner, udover hvad der anbefales i normalbefolkningen.

Når svar på den prædiktive gentest foreligger, indkaldes den rådsøgende person evt. med ledsager til svarafgivelse. Efter aftale med patienten kan svar på gentest fremsendes og med tid i ambulatoriet, hvis mutation er påvist. Herefter fremsendes - afhængigt af analyseresultatet – henvisninger til forebyggende interventioner (f.eks. regelmæssig kontrol og/eller forebyggende operation) samt opdateringer til HBOC-registret. Der fremsendes resumé/epikrise til henvisende instans og den praktiserende læge og skriftligt informationsmateriale udleveres til patienten. Mutationspositive personer tilbydes ofte en opfølgende samtale efter ca. 3 måneder. Hele forløbet kan nemt strække sig over et års tid eller mere.

Der lægges 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 personernes fejlinformeret af lægen (²⁹). 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 disposition til cancer mammae og cancer ovarii, hvor det er mere kompliceret at stille diagnosen. En undersøgelse af 5 forskellige lægespecialers viden om genetisk testning og rådgivning ved HBOC viste, at kun ca. 20% rekvirerede den korrekte gentest ved prædiktiv test (³⁰). Mange anbefalede prædiktiv gentest for en mutation med uafklaret klinisk betydning, og mange anbefalede ukorrekt klinisk opfølgning til risikopersoner.

Der foreligger amerikanske forskrifter for informeret samtykke (informed consent) for molekylærgenetisk diagnostik (³¹⁻³⁴), og i Danmark forventes der snarligt at foreligge skriftlige rekommandationer.

Molekylærgenetisk analyse af *BRCA1/2* udføres af flg. laboratorier i Danmark:

- Genomisk Medicin, Rigshospitalet
- Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Sygehus.

Analyse af *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* og *RAD51C* udføres bl.a. på Genomisk Medicin, Rigshospitalet.

19.1.5 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, risikoen for udvikling af sygdommen og støtte i forbindelse med personens valg mht. molekylærgenetisk diagnostik, information af familiemedlemmer, regelmæssige kliniske kontroller, profylaktisk operation m.m. (³⁵⁻³⁹).

Informationsprocessen dækker flere aspekter:

- Gennemgang af stamtræet og de relevante diagnoser.
- Genetiske forhold ved den aktuelle sygdom/disposition, inklusive risikovurdering.
- Arvegang.
- Involverede gener.
- Cancerrisiko.
- Gentagelsesrisiko (v. reproduktion).
- Molekylærgenetisk diagnostik.
- Regelmæssige kliniske kontroller og profylaktisk (risikoreducerende) operation.
- Information af familiemedlemmer (se nedenfor).
- HBOC-registret.
- Sociale, juridiske og forsikringsmæssige aspekter.
- Patientforeninger.

Lægeforeningen har udgivet retningslinjer for genetisk rådgivning:

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

19.1.5.1 Information af familiemedlemmer

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

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

Hvis personen ikke har kontakt med alle sine slægtninge, kan den klinisk genetiske afdeling kontakte familiemedlemmer med øget cancerrisiko. Sundhedsministeriet har efter en forespørgsel anført at følgende reglementer bør indgå i vurderingen af, om en kontakt til familiemedlemmet er rimelig:

- 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 sikkert dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen.
- Den test, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikker.
- Sygdommen kan i væsentlig grad forebygges eller behandles.

Der kan opstå et dilemma mellem lægens tavshedspligt overfor den rådsøgende person og pligten til at informere andre familiemedlemmer om deres sygdomsrisiko.

19.1.6 Henvisninger til genetisk udredning og rådgivning

Henvielse til personer/familier mistænkt for arvelig disposition til cancer mammae og/eller ovarii til genetisk udredning og rådgivning modtages fra almen praksis, hospitalsafdelinger og speciallægepraksis.

Mistanke om en sådan disposition bør rejses bl.a. rejses i familier hvor mindst ét af de følgende kriterier er opfyldt:

- En patient fik påvist cancer mammae før 40 års alderen.
- En patient har haft både cancer mammae og cancer ovarii.
- To førstegradsslægtninge fik konstateret cancer mammae før 50 år og/eller cancer ovarii.
- Tre førstegradsslægtninge har haft cancer mammae, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
- En mand har haft cancer mammae.
- Der er påvist en mutation, der giver øget risiko for cancer mammae og/eller cancer ovarii.
-

I sådanne familier tilbydes genetisk risikovurdering og rådgivning til

- patienter med cancer mammae og/eller cancer ovarii
- uafficerede familiemedlemmer der er førstegradsslægtninge, eller andengradsslægtninge via en mand, til en af de afficerede (eller en mutationsbærer).

Førstegradsslægtninge er forældre, søskende, børn.

Andengradsslægtninge er bedsteforældre, børnebørn, søskendebørn.

Andre familieanamneser kan give anledning til mistanke om arvelig disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii. Konferer gerne med en klinisk genetisk afdeling inden henvisning.

Henvisninger fremsendes til den regionale klinisk genetiske afdeling:

- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- Kennedy Centret, Glostrup, Rigshospitalet
- Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus.
- Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby.
- Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital.

19.1.7 HBOC-registret

HBOC-registret er en del af DBCG-registret.

Når der påbegyndes udredning af en familie, hvor der er mistanke om forøget risiko for cancer mammae og/eller cancer ovarii, anmoder den klinisk genetiske afdeling HBOC-registret om et B-nr., der knyttes til den pågældende familie. Den rådsøgende person der er anledning til at familieudredningen påbegyndes, giver tilladelse til registreringen.

Når familien er udredt, udfyldes et familieskema, hvorpå det registreres, hvilken risikogruppe familien tilhører:

- HBOC med påvist mutation
- HBOC uden påvist mutation
- Høj risiko kun for cancer mammae
- Moderat risiko kun for cancer mammae
- Ikke væsentligt øget risiko for cancer mammae

Hvis familien har en væsentlig øget risiko, udfyldes et personschema efter informeret samtykke for hvert familiemedlem, der henvises til kontrolundersøgelser.

19.1.8 Klinisk rådgivning og kontrol

Familier hvori der efter genetisk udredning vurderes at forekomme en arvelig disposition for cancer mammae og evt. cancer ovarii kan opdeles i fire grupper:

- **Mutationspositive (HBOC, + mutation):**
Familier med påvist højpenetrant mutation.
- **Høj risiko for cancer mammae og cancer ovarii (HBOC, - mutation):**
Familier hvor forekomsten af cancer mammae og/eller cancer ovarii sandsynliggør at der nedarves en højpenetrant mutation, og hvor en førstegradsslægtning til et afficeret familiemedlem ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på >30% eller for cancer ovarii på >10%. Dette inkluderer familier, hvor *BRCA1* og *BRCA2* er screenede og der er ikke påvist mutation, og familier hvor analysen ikke er udført.
- **Høj risiko for cancer mammae (HBC, høj risiko):**
Familier, hvor forekomsten af cancer mammae sandsynliggør at der nedarves en højpenetrant mutation, og hvor en førstegradsslægtning til et afficeret familiemedlem ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på >30%.

- **Moderat risiko for cancer mammae (HBC, moderat risiko):**
Familier hvor ovenstående ikke er tilfældet, men forekomsten af cancer mammae bevirker at en førstegradsslægtning til et afficeret familiemedlem ville have en livstidsrisiko for cancer mammae på 20 – 29%.

Tilbud om kontrolundersøgelser af bryster og underliv afhænger af denne risikoklassifikation (se afsnit 19.2 og 19.3).

19.2 Intervention hos raske risikopersoner – Cancer Mammae

19.2.1 Resume

Formål

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

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Senest opdateret januar 2014.

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 højpenetrant gen eller har slægtsoplysninger, der tyder på dominant arvelig disposition til mamma- og/eller cancer ovarii:

- Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for cancer mammae (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 19.1.
- 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 (>30%), der fastholder ønsket efter at have gennemført et genetisk rådgivningsforløb.
- Salpingo-oophorectomi kan reducere risikoen for cancer mammae hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ($\leq 10\%$) anbefales salpingo-oophorectomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko (> 10%) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorectomi.
- Hormonal kontraktion fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for cancer mammae hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til cancer mammae. Hormonal kontraktion reducerer formentlig samtidig risikoen for cancer ovarii. Effekten på restlevetiden er ukendt.
- Hormonal substitution efter menopausen frarådes generelt hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for cancer mammae.
- Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for cancer mammae hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for cancer mammae med 35 – 40% hos kvinder med moderat øget risiko (20 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for cancer mammae medfører en levetidsgevinst.

19.2.2 Ansvarlig

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

19.2.3 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. Senest opdateret januar 2014.

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

Mamma 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 cancer mammae til den enkelte kvinde, hvilket kan føre til skyldfølelse hos kvinder, der senere får påvist cancer mammae.

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 gavnlig effekt, men derimod direkte kan være skadelig (grad Ib og III) ⁽⁴⁰⁾. Et senere Cochrane review kom til samme konklusion i en sammenfatning, der kun omfattede de to randomiserede forsøg ⁽⁴¹⁾. 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 gavnlig effekt af BSU på dødeligheden af cancer mammae eller sygdomsstadie på diagnosetidspunktet ^(40,41). Oplæring i BSU fører til diagnosticering af flere benigne læsioner i screeningsgruppen, uden samtidig øgning i antallet af diagnosticerede cancer mammaetilfælde. Værdien af BSU er ikke belyst hos specifikke risikogrupper, herunder kvinder med arvelig disposition til cancer mammae.

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 cancer mammae (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 19.1.**

Den kliniske mammografi er hjørnестenen i den diagnostiske udredning af patienter med cancer mammae og omfatter foruden røntgenundersøgelsen også klinisk undersøgelse og evt. ultralydskanning. Detaljerede retningslinjer fremgår af DBCG's retningslinjer for diagnostisk udredning (www.dbcg.dk -> retningslinjer -> diagnose) 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, mammografi alene eller klinisk mammografi.

Ved klinisk mammaundersøgelse (KBU) alene påvises i screeningsundersøgelser af baggrundsbefolkningen op til 10% asymptomatiske cancer mammaetilfælde ^(42,43). Der er ikke gennemført randomiserede forsøg, der belyser værdien af KBU hos specifikke risikogrupper inklusiv BRCA1/2 bærere.

Effekten af mammografiscreening på dødeligheden af brystkræft hos kvinder i alderen 50-69 år er beskrevet i DBCG's retningslinjer for diagnose.

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 familær disposition fører til diagnosticering af flere tilfælde af cancer mammae end forventet, og hovedparten diagnosticeres i et tidligt stadie ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (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 kirtelvævet's 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 ⁽⁴⁷⁾. Ioniserende stråling øger risikoen for cancer mammae, og risikoen afhænger af alder og den kumulative dosis. Herudover kan arvelig disposition til cancer mammae 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 ^(48,49). I et af regneeksemplerne er der specifikt taget udgangspunkt i kvinder med familær 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 ⁽⁵⁰⁾.

Ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) ⁽⁵¹⁾ og NIH ⁽⁵²⁾ samt i Europa (Biomed2) ⁽⁵³⁾ 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 19.1.

Tabel 19.1 Screening for cancer mammae

	Mutations-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

Mutations – positive for højpenetrant gen vil blive tilbudt at indgå i projekt som inkluderer MR-mammografi

- **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⁽⁵⁴⁾. 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.

- **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.**

Ved profylaktisk mastektomi tilstræbes al kirtelvæv fjernet inklusive processus axillaris samt hele papil-areolaområdet. Det er ikke nødvendigt at medtage fascien over m. pectoralis major. Ved samtidig rekonstruktion foretages det ablative indgreb oftest som en subcutan mastektomi medtagende papil/areolakomplekset. Man kan ikke garantere at al mammavæv bliver fjernet, og cancer mammae kan forekomme efter profylaktisk kirurgi. Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der kan belyse dette forhold hos *BRCA1/2*-bærere, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for cancer mammae.

I en større dansk langtids follow-up undersøgelse (median 7,7 år) af 307 *BRCA*-positive kvinder, hvoraf 96 havde fået foretaget profylaktisk mastektomi, fandt man 3 tilfælde af cancer mammae hos de mastektomerede (0,8% pr person-år) sammenlignet med 16 tilfælde af cancer mammae i gruppen, som gik til kontrol (1,7% pr person-år). Denne forskel er ikke signifikant⁽⁵⁵⁾. I et større prospektiv case – control studie fandt man, at cancer mammae efter bilateral profylaktisk mastektomi forekom hos 105 cases (1,9%) efter en middel opfølgningstid på 6,4 år. Hos 378 ikke-opererede matchede kontroller forekom cancer mammae hos 48,7%. Risikoreduktionen var 95% hos kvinder med tidligere eller samtidig ooforektomi mod 90% hos kvinder med bevarede ovarier⁽⁵⁶⁾.

Der er desuden publiceret mindre serier, der viser, at profylaktisk bilateral mastektomi medfører en kraftig sænkning af risikoen.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

Brystreduktion har i en efterundersøgelse af 7.720 danske kvinder ført til en 39 - 50% reduktion af risikoen for cancer mammae⁽⁶⁰⁾. Tilsvarende resultater er genfundet af andre^(61,62).

Selvom disse undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for, at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for cancer mammae hos risikopersoner, anbefales profylaktisk mastektomi ikke generelt. Dødeligheden af cancer mammae var i Breast Cancer Detection Demonstration Project mindre end 20% efter 20 år, og den justerede overlevelse var tilsvarende 85,1%⁽⁶³⁾. Dødeligheden af cancer mammae kan være mindre i en nutidig kohorte af patienter med cancer mammae som følge af mammografiscreening og den medicinske efterbehandling. 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-oophorectomi kan reducere risikoen for cancer mammae hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ($\leq 10\%$) anbefales salpingo-oophorectomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko ($> 10\%$) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorectomi.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg der kan belyse værdien af salpingo-oophorectomi 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-oophorectomi, 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 cancer mammae og 1 med peritoneal cancer i interventionsgruppen, mod henholdsvis 8 med cancer mammae og 4 med cancer ovarii i screeningsgruppen⁽⁶⁴⁾. Tid til debut af de relevante kræftsygdomme var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25 95% CL:0,08-0,74) Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor salpingo-oophorectomi medførte en 50% (95% CL 33-84%) reduktion i forekomsten af brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1 mutationer⁽⁶⁵⁾, 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-oophorectomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen^(66,67).

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

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

ICRF meta-analysen publiceret i 1996 omfatter individuelle data fra 100.239 raske kvinder og 53.297 patienter med cancer mammae fra 54 kohortestudier⁽⁶⁸⁾. Meta-analysen viser, at der er en lille øgning af den relative risiko for cancer mammae hos kvinder, der aktuelt bruger, eller som indenfor 10 år har brugt hormonal kontraception. Effekten af hormonal kontraception var uafhængig af om kvinderne havde familær disposition til cancer mammae. Patienter med cancer mammae, der er bærere af BRCA1/2 mutationer har endvidere oftere brugt oral hormonal kontraception end patienter uden mutationer⁽⁶⁹⁾. Efter kontrol for alder og fødselskohorte viste en retrospektiv undersøgelse af 426 familier, at søstre og døtre af patienter med cancer mammae havde en øget risiko for cancer mammae, hvis de havde brugt hormonal kontraception⁽⁷⁰⁾. Effekten var afhængig af hormonal kontraception 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 mamma- og cancer ovarii bør denne tage udgangspunkt i en samlet vurdering af risikoen for såvel cancer mammae som risikoen for cancer ovarii og andre helbredsaspekter forbundet med brugen af hormonal kontraception.

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

Hormonal substitution øger risikoen for cancer mammae (evidens level 1a) og reducerer ikke risikoen for kroniske sygdomme som f.eks. knogleskørhed eller demens⁽⁷¹⁾. En meta-analyse baseret på 51 undersøgelser viser en relativ risiko for cancer mammae 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⁽⁷¹⁾. Lignede resultater er fundet i et RCT studie Women's Health Initiative (WHI)⁽⁷²⁾ og et kohortestudie Million Women Study (MWS)⁽⁷³⁾. Hos kvinder, der får cancer mammae 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 oophorectomi ikke til modifikation i effekten af oophorectomien på risikoen for cancer mammae⁽⁶⁵⁾.

Eisen et.al.⁽⁷⁴⁾ anvendte en kohorte af BRCA1 kvinder, i et matched case-kontrol studie for at sammenligne cancer mammae risikoen mellem de, der fik hormonsubstitution og de, der ikke fik. Case patienterne var, de som havde fået en cancer mammae diagnose. Studiet inkluderede 472

postmenopausale kvinder, hvoraf 124 havde fået lavet en BSO. Parrene blev matchede med hensyn til alder, alder ved menopause, og type menopause (kirurgisk (BSO) eller naturlig). Ved at sammenligne brugen af HT med ikke brug af HT, gav en justeret OR= 0.58 (95% CI= 0.35-0.96; P=0.03). Dette var resultatet for hele kohorten. Hos BSO gruppen gav den samme udregning en justeret OR=0.48 (95% CI= 0.19-1.21). Dette var dog ikke statistisk signifikant (P=0.12). Ved at sammenligne type af hormonsubstitution, viste brugen af østrogen monoterapi med ingen HT en positiv modsat effekt på cancer mammaerisiko (OR=0.51, 95% CI= 0.27-0.98; P=0.04). Kombineret østrogen-progesteron gav (OR=0.66, 95% CI= 0,34-1,27; P=0.21). Dette resultat var ikke statistisk signifikant. Studiet konkluderer, at i denne population gav brug af hormonsubstitution, især østrogen alene, ikke en øget risiko for cancer mammae, men derimod en nedsat risiko.

The WECARE study (⁷⁵), er et case-kontrol studie, hvor man ser på brugen af HT og om dette øger risikoen for kontralateral cancer mammae. Case gruppen havde først fået påvist primær cancer mammae i det ene bryst og derefter endnu en primær cancer mammae i det andet bryst. Kontrol gruppen havde kun primær cancer mammae i det ene bryst. Ud af kohorten på 2103 personer, var der 705 cases og 1398 kontroller. Ud af disse var der tilsammen 181 *BRCA1/2* mutationsbærere. Hos *BRCA1/2* gruppen viste resultatet en nedsat risiko for kontralateral cancer mammae hos de, der brugte HT, selvom tallene ikke var statistisk signifikante. *BRCA1*: RR=0.87 (95%CI: 0.22-3.54), *BRCA2*: RR=0.58 (95%CI: 0.15-2.25).

Det er usikkert om familier forekomst af cancer mammae medfører en yderligere øgning af risikoen for cancer mammae efter brug af hormonal substitution. Hormonal substitution frarådes generelt hos kvinder med en forhøjet risiko for cancer mammae, 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 cancer mammae hos præmenopausale bærere af risikogivende *BRCA1/2* mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for cancer mammae med 35 – 40% hos postmenopausale kvinder med moderat øget risiko (20-30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for cancer mammae 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 cancer mammae (⁷⁶). Tamoxifen halverer endvidere risikoen for modsidig cancer mammae (^{71,77}). 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 cancer mammae efter en middel observationstid på 42 måneder (⁷⁸). To Europæiske forsøg har dog ikke kunnet genfinde resultatet (^{79,80}), 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 cancer mammae (⁸¹). De allerede publicerede forsøg har primært inkluderet postmenopausale kvinder med en moderat øget risiko for cancer mammae. Det er endnu uafklaret om Tamoxifen forebygger cancer mammae i højrisikogruppen. Bærere af *BRCA1* mutationer får ofte hormonreceptor negative tumorer, som formentlig ikke forebygges af Tamoxifen.

MORE undersøgelsen (Multiple Outcome Raloxifen Evaluation) havde cancer mammae som et sekundært endpoint. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder med osteoporose og i placebogruppen var raten af cancer mammae 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 cancer mammae, og den forebyggende effekt overfor cancer mammae var ikke undersøgelsens hovedformål (⁸²). MORE undersøgelsens resultater tillader derfor ikke en anbefaling af Raloxifen, trods en høj statistisk styrke (og dermed grad 1c evidens).

19.3 Intervention hos raske risikopatienter - Cancer ovarii

19.3.1 Resume

Formål

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

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Senest opdateret januar 2014.

Anbefalinger

- Kvinder med dominant arvelig disposition til cancer 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 mutation i højpenetrant gen, bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.
- Det er uafklaret, om hormonal kontraktion påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (> 10 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Det er uafklaret, om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (> 10%) risiko for sygdommen.
- Der er uafklaret, om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (> 10%) risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres, er effekten lille.

19.3.2 Ansvarlig

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

19.3.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hvert enkelt anbefaling via Medline, CancerLit og Cochrane Library den 1. februar 2012. 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. Seneste opdatering april 2012.

- **Kvinder med dominant arvelig disposition til cancer 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.**

Cancer ovarii giver ofte kun få symptomer, hvorfor sygdommen ofte er fremskreden og har en dårlig prognose på diagnostidspunktet. 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 cancer ovarii er, at der mangler en veldokumenteret valid screeningstest. 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 cancer ovarii 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 cancer ovarii hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. I en serie på 180 kvinder med familiær disposition til cancer ovarii, 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⁽⁸³⁾. Samme resultat er fundet i andre små og ukontrollerede undersøgelser af screening i risikogrupper⁽⁸⁴⁾, medens der i andre ikke er påvist cancer ovarii^(85,86).

Den relativt lave hyppighed af cancer ovarii 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 cancer ovarii⁽⁸⁷⁾. 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 sensitivitet 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 cancer 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 versus 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 cancer ovarii, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. cancer ovarii. Der blev udført 5 operationer for hver cancer, der blev påvist⁽⁸⁸⁾. 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 cancer, der blev påvist i VUS gruppen⁽⁸⁹⁾. Screening førte også i denne undersøgelse til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist cancer ovarii, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. cancer ovarii⁽⁸⁹⁾. UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) er efterfølgende initieret i januar 2001, og forventes at rekruttere 200.000 postmenopausale kvinder. Resultaterne fra dette studie publiceres i 2014.

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 cancer ovarii anvendes CA125 og VUS.

Serum CA125 er den bedst beskrevne og mest anvendte tumormarkør ved screening for cancer ovarii. En bedre specificitet kan muligvis opnås via nyere assays⁽⁹⁰⁾, og algoritmer, der tager hensyn til personens alder, ændringen i CA125 og den absolutte værdi⁽⁹¹⁾. Specielt kan nyere tumormarkører vise sig velegnede hos præmenopausale kvinder med høje CA125 værdier⁽⁹⁰⁾. Benigne lidelser kan medføre forhøjet CA125, og CA125 er kun forhøjet hos 50 – 60% af patienterne med tidlig cancer ovarii⁽⁹²⁾.

På trods af den åbenlyse mangel på data er ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium)⁽⁵¹⁾ og NIH⁽⁹³⁾ samt i Europa (Biomed2)⁽⁵³⁾ enige om, at kvinder med dominant arvelig disposition til cancer ovarii bør tilbydes årlig screening for cancer ovarii med VUS og CA125 (niveau 5 evidens).

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

- **Kvinder der er bærere af en risikogivende mutation i højpenetrant gen bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.**

Der er ikke gennemført randomiserede forsøg der belyser om salpingo-oophorectomi reducerer risikoen for cancer ovarii tubae uterinae hos kvinder med risikogivende mutationer i højpenetrant gen eller hos kvinder, der er arveligt disponeret til de to cancersygdomme. 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 *BRCA1/2* mutationer, mod fire tilfælde af cancer ovarii hos 72, der valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125. Forskellen er ikke statistisk signifikant, men den totale reduktion i cancer mammae og relevant gynækologisk cancer var signifikant⁽⁹⁴⁾. Tid til debut af de relevante cancersygdomme var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Flere små patientserier antyder, at profylaktisk ooforectomi medfører en nedsættelse af risikoen for cancer ovarii. Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor der er påvist en 90 – 95% reduktion i risikoen for relevant gynækologisk cancer ved salpingo-oophorectomi hos bærere af risikogivende mutationer⁽⁹⁵⁾ (niveau 4 evidens). I overensstemmelse med dette er der påvist små og kliniske ikke erkendelige tilfælde af cancer ovarii hos 9 – 18% ved profylaktisk ooforectomi hos bærere af risikogivende mutationer i *BRCA1/2*^(96,97). Der er dog en forhøjet risiko for cancer i peritoneum, selv efter ooforectomi^(98,99) ligesom risikoen for cancer kan være forhøjet i tubae uterinae, hvis de efterlades in situ^(100,101).

Det optimale alderstidspunkt for et evt. profylaktisk indgreb er ikke velbelyst. Indtil 40 års alderen er risikoen for cancer ovarii lav, selv hos højrisiko 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 cancer mammae (se afsnittet om cancer mammae) skal ooforectomien formentlig gennemføres omkring 35 års alderen⁽⁶⁵⁾. Internationalt er der ikke konsensus vedrørende omfanget af det kirurgiske indgreb. Salpingo-oophorectomi er ikke væsentlig mere belastende end oophorectomi, og bør foretrækkes af hensyn til risikoen for salpinx cancer. Som hovedregel bør salpingo-oophorectomi udføres laproskopisk. Ved samtidigt ønske om hormonsubstitutionsbehandling bør samtidig hysterektomi overvejes, da monoterapi i form af østrogen er at foretrække grundet risikoen for cancer mammae⁽⁷³⁾.

I et case-kontrol studie er hos bærere af risikogivende *BRCA1* mutationer fundet en reduktion i risikoen for cancer ovarii efter sterilisation (OR 0,39; $p = 0,002$), men en tilsvarende effekt kunne ikke påvises hos bærere af risikogivende mutationer i *BRCA2* ⁽¹⁰²⁾.

- **Det er uafklaret om hormonal kontraktion påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (> 10%) risiko for sygdommen.**
- **Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (> 10%) eller moderat øget risiko for sygdommen.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser om brugen af p-piller modificerer risikoen for cancer ovarii hos bærere af risikogivende *BRCA1/2*-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 cancer ovarii hos bærere af risikogivende *BRCA1/2*-mutationer ⁽¹⁰³⁾. Undersøgelsen konkluderer, at brug af p-piller muligvis reducerer risikoen for cancer ovarii (OR 0,5; 95% CI; 0,3 – 0,8). Risiko reduktionen var relateret til varigheden af p-pille brug (60% efter 6 års anvendelse).

I et retrospektivt kohortestudie ⁽¹⁰⁴⁾ undersøgte sammenhængen hos 2.281 *BRCA1* og 1.038 *BRCA2* cases. For *BRCA1/2* samlet og *BRCA1* findes en nedsat risiko, mens der for *BRCA2* findes en ikke-signifikant let øget risiko. I et case-kontrol-studie ⁽¹⁰⁵⁾ med 670 *BRCA1*- og 128 *BRCA2* cases sammenlignes der med hhv. 2043 *BRCA1*- og 380 *BRCA2* kontroller. Der observeres en nedsat risiko for alle mutationsgrupper.

I et andet case-kontrol-studie ⁽¹⁰⁶⁾ sammenlignes 114 *BRCA1*- og 33 *BRCA2* cases med hhv. 225 *BRCA1*- og 79 *BRCA2* kontroller. For *BRCA1/2* samlet observeres en ikke-signifikant reduceret risiko.

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 cancer ovarii, medens fertilitetsfremmende hormonbehandling formentlig ikke indebærer en risiko ⁽¹⁰⁷⁾. Bærere af risikogivende *BRCA1/2*-mutationer kan derfor tilbydes fertilitetsfremmende hormonbehandling efter forudgående information og samtykke.

- **Det er uafklaret, om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for cancer ovarii hos kvinder med høj (>10%) 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 cancer ovarii hos kvinder, der er bærere af risikogivende *BRCA1/2*-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 cancer ovarii ⁽¹⁰⁸⁾. 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 cancer 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) ⁽¹⁰⁹⁾. Den største publicerede kohorteundersøgelse inkluderede 211.581 postmenopausale kvinder, og af disse døde 944 af cancer ovarii under en samlet observationstid på 14 år. Brug af østrogen substitution i 10 år eller længere var forbundet med en øget risiko for cancer ovarii ⁽¹¹⁰⁾. 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 ⁽¹¹¹⁾. Der er ingen undersøgelser, som specifikt har set på HRT til familiært disponerede kvinder. Det svenske case-kontrol studie viser, at risikoen for cancer ovarii øges ved substitution med kontinuerlig østrogen og ved sekventiel gestagen. Derimod synes kontinuerlig gestagen ikke at øge risikoen for cancer ovarii.

I en meta-analyse baseret på 55 randomiserede forsøg og 37.000 patienter behandlet med adjuverende Tamoxifen for primær cancer mammae, er der fraset endometriecancer ikke påvist en øget risiko for død af sekundære cancere ⁽⁷⁶⁾. Der foreligger ikke forsøg, der belyser risikoen for cancer ovarii ved behandling med Raloxifen eller andre SERM's.

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

19.4 Intervention hos patienter med arvelig cancer mammae

19.4.1 Resume

Formål

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

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Senest opdateret januar 2014.

Anbefalinger

- Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for cancer mammae (livstidsrisiko på 20% – 29%), 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 højpenetrante gener, eller som tilhører en familie med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.
- DBCG's retningslinjer for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i *BRCA1/2* eller *ATM*.
- Patienter, der er bærere af en risikogivende mutation i højpenetrante gener, eller som tilhører en familien med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, bør informeres om risikoen for cancer ovarii og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorectomi.
- DBCG's retningslinjer for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i *BRCA1/2* eller *ATM*.
- Postmenopausale patienter med unilateral arvelig cancer mammae og hormon receptor positiv tumor anbefales behandling med en aromatasehæmmer (letrozol) i 5 år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 10 år.
- Patienter med arvelig cancer mammae bør informeres om risikoen for sekundær cancer mammae og cancer ovarii, ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.
- Patienter med unilateral arvelig cancer mammae anbefales at fortsætte i DBCG's program tidlig opsporing af cancer mammae, medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.
- Patienter under 60 år, der er bærere af en risikogivende mutation i højpenetrant gen, eller som tilhører en familie med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, bør informeres om muligheden for profylaktisk kontralateral mastektomi.
- Det er usikkert om hormonal kontraception påvirker prognosen hos patienter med operabel primær cancer mammae, ligesom det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for ovariecancer.
- Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med cancer mammae, men i forbindelse med profylaktisk ooforectomi hos patienter med lav risiko for recidiv før 45 års alderen, bør patienten informeres om fordele og ulemper.

19.4.2 Ansvarlig

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

19.4.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hver 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. Seneste opdatering april 2012.

- **Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for cancer mammae (livstidsrisiko på 20% – 29%), 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 højpenetrant gen, eller som tilhører en familien med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, 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⁽¹¹²⁾. DBCG's kirurgiske retningslinjer 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 cancer mammae. 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 uselekerede subgrupper fra de randomiserede forsøg. Indirekte retrospektive sammenligninger antyder, at overlevelsen ikke forringes hos patienter med arvelig cancer mammae, 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 retningslinjer 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 opgørelser, der alle har inkluderet mindre end 100 bærere af *BRCA1/2* mutationer, og med varierende kontrolgrupper (¹¹³). 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 molekylærbioologiske data (¹¹⁴⁻¹¹⁶). 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 (¹¹⁷). 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 (¹¹⁸). 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 (¹¹⁹). Ung alder på diagnosetidspunktet er et særkendetegn for arvelig cancer mammae, og netop ung alder er også en veletableret risikofaktor for lokalt recidiv efter brystbevarende kirurgi (¹¹²). 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 (¹¹⁸). Der er ikke etableret en sammenhæng imellem lokalt recidiv og familiær disposition (¹²⁰⁻¹²²)). Undersøgelserne er dog alle retrospektive, kontrolgrupperne er konstruerede og er kun dimensioneret til at påvise 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 kirurgi. 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 (¹²²). Undersøgelsen inkluderer dog kun 11 patienter, hvor slægtsoplysningerne er forenelige med dominant arvegang af cancer mammae 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 (^{123,124}). 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 (¹²⁵).

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 cancer mammae. 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 *BRCA1/2*-mutation har en højere risiko for nye primære tumorer efter lumpektomi.

Det er usikkert, om resultaterne af brystbevarende kirurgi hos patienter med arvelig cancer mammae er den samme som i baggrunds-patientpopulationen. Hos patienter over 60 år med arvelig cancer mammae og hos patienter over 40 år med moderat øget risiko (15 – 30%) er risikoen for sekundær cancer mammae formentlig ikke væsentligt 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 cancer mammae eller cancer mamma og - ovarii, 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.

- **DBCG's retningslinjer for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i *BRCA1/2* 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 cancer mammae uden kendte mutationer (¹²⁶). I en efterundersøgelse af 21 bærere af *BRCA1/2* mutationer fra 12 familier var den akutte toksicitet af postoperativ strålebehandling ikke øget (¹²⁷). Ved mutationseftersporing i *BRCA1/2* hos 22 patienter med svær toksicitet efter postoperativ strålebehandling blev der ikke identificeret bærere af risikogivende mutationer (¹²⁸). 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 højpenetrant gen, eller som tilhører en familien med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, bør informeres om risikoen for cancer ovarii og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorectomi.**

Ooforektomi har hos præmenopausale kvinder med primær cancer mammae og østrogen-receptor positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med visse former for kombinationskemoterapi (CMF, 1c evidens), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (^{129,130}) (1a evidens). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ooforektomi er sammenlignelig med effekten af anthracyclinbaseret kemoterapi (CEF), eller om ooforektomi givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen. DBCG's retningslinjer for endokrin behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet.

En omfattende epidemiologisk undersøgelse fra det danske cancerregister viser, at patienter med debut af cancer mammae før 40 års alderen har en høj risiko for sekundær cancer ovarii, SIR 6,0 (95% CI 3,7 – 9,2) (¹³¹). Den høje risiko skyldes formentlig, at andelen af arvelige tilfælde af cancer mammae 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 cancer ovarii. Kirurgisk salpingo-oophorectomi reducerer formentlig risikoen for cancer ovarii, medens det er uafklaret om aktinisk- og kemisk kastration reducere risikoen tilsvarende.

- **DBCG's retningslinjer for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af risikogivende mutation i *BRCA1/2* eller *ATM*.**

BRCA1/2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder da også, at en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* har betydning for flere cytotoxiske stoffers evne til at inducere apoptose (^{132,133}). Resultaterne er dog ikke konklusive, og må anses for præliminære, indtil der fremkommer kontrollerede kliniske undersøgelser over emnet.

- **Postmenopausale patienter med unilateral arvelig cancer mammae og hormon receptor positiv tumor anbefales behandling med en aromatasehæmmer (letrozol) i 5 år, medens præmenopausale patienter med hormon receptor positive tumorer anbefales tamoxifen i 10 år.**

DBCG's retningslinjer for medicinsk behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet (www.dbcg.dk -> retningslinjer -> medicinsk behandling). Et case-kontrol studie viser, at den gavnlige effekt af Tamoxifen formentlig også er til stede hos patienter med arvelig cancer mammae (¹³⁴). Hos patienter, der modtog behandling med Tamoxifen, var risikoen for kontralateral cancer mammae reduceret med 50%, og den beskyttende effekt var også til stede hos patienter, der fik foretaget ooforektomi og/eller fik kemoterapi (¹²⁵).

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

- **Patienter med arvelig cancer mammae bør informeres om risikoen for sekundær cancer mammae og cancer ovarii, 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 (^{131,135,136}), England (¹³⁷), Finland (¹³⁸), Slovenien (¹³⁹) og USA (¹⁴⁰) har alle vist en højere øget forekomst af maligne sygdomme specielt hos yngre patienter med cancer mammae. I den første opgørelse fra Cancerregisteret (¹³⁵) medtog man ikke oplysninger om sekundær cancer mammae og opdelte ikke patienterne i aldersgrupper. En senere opgørelse fra Cancerregisteret (¹³¹) har vist en kumulativ risiko for sekundære maligne sygdomme på 31% efter 25 år, hos patienter, der fik diagnosticeret cancer mammae før 40 års alderen. En moderat øget risiko blev endvidere påvist for lunge- og levercancer. Ioniserende stråling er karcinogen og medfører i både terapeutiske og diagnostiske doser en risiko for cancersygdomme. 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 cancer mammae (¹⁴¹⁻¹⁴³). Tamoxifen øger risikoen for sekundær endometriecancer (¹⁴⁴), men selv om risikofaktoren er 2,58, er den absolutte risiko stadig lille som følge af den lave hyppighed i baggrundsbefolkningen. Risikoen for cancer mammae og cancer ovarii er samtidigt forøget hos mødre og søstre til patienter, der fik påvist cancer mammae før 40 års alderen (^{131,145}).

Risikoen for sekundær cancer mammae og cancer ovarii er forøget hos patienter med arvelig cancer mammae/familier disposition (1b evidens). Derimod er det usikkert, om risikoen for andre sekundære tumorer er øget hos patienter med arvelig cancer mammae.

- **Patienter med unilateral arvelig cancer mammae anbefales at fortsætte i DBCG's program for tidlig opsporing af cancer mammae, medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.**
- **Patienter under 60 år, der er bærere af risikogivende mutation i højpenetrant gen, eller som tilhører en familien med arvelig cancer mammae og cancer ovarii, bør informeres om muligheden for profylaktisk kontralateral mastektomi.**

Risikoen for modsidig eller kontralateral cancer mammae 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 cancer mammae 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 (¹⁴⁶). Den aktuariske risiko for modsidig cancer mammae var i en multicenter retrospektiv undersøgelse 20% efter 5 år hos 71 *BRCA1/2* bærere, sammenlignet med 2% i en matchet kontrolgruppe (¹⁴⁷). I en ligeledes retrospektiv undersøgelse af 305 Askenazi jødiske kvinder var hyppigheden af modsidig cancer mammae ligeledes forøget (RR = 3,5; 95% CI: 1,8 – 8,7) (¹⁴⁸). De tre retrospektive undersøgelser antyder, at risikoen for modsidig cancer mammae er høj hos *BRCA1/2* bærere. Livstidsrisikoen for modsidig cancer mammae er ikke fastlagt i undersøgelser af veldefinerede populationer, men angives ofte som værende 50% hos *BRCA2* bærere (BCLC 1999) og 65% hos *BRCA1* bærere (⁹). Epidemiologiske undersøgelser har antydnet, at bærere af *ATM* mutationer har en øget risiko for at udvikle modsidig cancer mammae efter strålebehandling. Ingen af 57 patienter, der udviklede modsidig cancer mammae efter strålebehandling, var dog bærere af trunkerende *ATM* mutationer (¹⁴⁹). De publicerede arbejder giver ikke mulighed for at vurdere en eventuel interaktion mellem den genetiske disposition og behandlingen. Tamoxifen øger risikoen for sekundær endometriecancer, men reducerer samtidigt risikoen for sekundær cancer mammae. Hos præmenopausale kvinder reducerer ooforektomi risikoen for sekundær cancer mammae, uanset om metoden er kirurgisk, aktinisk eller kemisk (kemoterapi).

Værdien af profylaktisk kontralateral mastektomi er kun vurderet i en retrospektiv undersøgelse fra Mayo klinikken. Hos 829 patienter, der var behandlet med dobbeltsidig mastektomi for unilateral cancer mammae, observerede forfatterne 5 modsidige cancere mod forventet 55,8 svarende til en risikoreduktion på 91% hos præmenopausale patienter og 87,4% hos postmenopausale patienter (¹⁵⁰). Resultaterne svarer til resultaterne opnået med profylaktisk bilateral mastektomi.

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

- **Det er usikkert om hormonal kontraktion påvirker prognosen hos patienter med operabel primær cancer mammae, ligesom det er uafklaret om hormonal kontraktion påvirker risikoen for cancer ovarii.**

Der er hos patienter med cancer mammae ikke gennemført randomiserede forsøg med hormonal kontraseption. Retrospektive undersøgelser har ikke demonstreret en negativ effekt ved brug af hormonal kontraseption på diagnosetidspunktet (¹⁵¹), men der er end ikke retrospektive data, der kan belyse betydningen af hormonal kontraseption efter den primære kirurgi.

- **Hormonal substitution frarådes generelt til patienter med cancer mammae, men i forbindelse med profylaktisk ooforektomi 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 cancer mammae, 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) (¹⁵²). 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 cancer mammae (¹⁵³). 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 oophorectomi, og fordele og ulemper ved hormonal substitution bør drøftes med disse patienter.

19.5 Intervention hos patienter med arvelig cancer ovarii

19.5.1 Resume

Formål

At sikre alle kvinder med arvelig mamma – og cancer ovarii et optimalt tilbud om behandling, efterkontrol og forebyggelse sekundære cancere.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Seneste opdatering april 2012

Anbefalinger

- Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorectomi, omentektomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv cancer ovarii.
- Retningslinjerne for postoperativ kemoterapi modificeres ikke, som følge af familiær disposition eller en risikogivende mutation i højpenetrant gen.
- Patienter med arvelig cancer ovarii anbefales at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med cancer ovarii.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere cancer mammae hos patienter med tidlige stadier af cancer ovarii (FIGO stadie I – II), der har en øget livstidsrisiko for cancer mammae (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.
- Profylaktisk mastektomi anbefales ikke, men ønsket om profylaktisk mastektomi efterkommes hos patienter med tidlig cancer ovarii og en høj livstidsrisiko (> 30%) for cancer mammae.
- Det er usikkert, om hormonal substitution medfører en øget risiko for senere cancer mammae hos patienter med arvelig cancer ovarii.

19.5.2 Ansvarlig

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

19.5.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hver 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. Seneste opdatering april 2012.

- **Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorectomi, omentektomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv cancer ovarii.**

Ved cancer, der alene er lokaliseret i ovarierne (stadie 1a og 1b), er der international konsensus om at anbefale total hysterektomi og bilateral salpingo-oophorectomi og omentektomi (^{93,154}). Dette indgreb kan kombineres med en fuldstændig stadielinddeling (biopsier og lymfeglandelfjernelse). 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 sygdomsspredning udenfor ovarierne anbefales radikal kirurgisk cytoreduktion (^{155,156}).

Præmenopausale patienter med lokaliseret unilateral cancer ovarii (stadie 1a), grad 1 - 2 og non-clear celle histologi anbefales ofte unilateral salpingo-oophorectomi, hvis patienten har et graviditetsønske. Risikoen for kontralateral cancer ovarii 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 cancer ovarii i det bevarede ovarium er ukendt og muligvis forøget. Efter afsluttet graviditet bør patienten tilbydes fjernelse af ovariet og salpinx.

- **Retningslinjerne for postoperativ kemoterapi modificeres ikke, som følge af familiær disposition eller en risikogivende mutation i højpenetrant gen.**

Hos patienter med cancer ovarii baseres valget af medicinsk behandling alene på prognosen (^{93,155,156}). Kemoterapi med paclitaxel plus cisplatin anbefales til tidligere ubehandlede patienter med FIGO stadie II, III og IV (niveau 1 evidens) (^{157,158}). Tumorcelle differentiering og cysteruptur har en væsentlig prognostisk betydning hos patienter i FIGO stadie I (¹⁵⁹), og hos meget unge patienter har småcellet cancer ovarii en dårlig prognose (¹⁶⁰). *BRCA1/2* 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 (^{132,133}). Det er dog meget usikkert, om resultaterne har en klinisk relevans.

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

Værdien af kontrolundersøgelser efter afsluttet behandling for cancer ovarii er ikke vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, og følgelig er der heller ikke en international konsensus på dette område (^{93,155}). Patienter med arvelig cancer ovarii anbefales på denne baggrund, at følge den behandlende afdelings overordnede strategi for efterkontrol.

- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere cancer mammae hos patienter med tidlige stadier af cancer ovarii (FIGO stadie I-II), der har en øget livstidsrisiko for cancer mammae (> 20%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske aspekter er de samme som for raske risikopersoner.**

Det er usikkert, om tidlig opsporing af sekundær cancer mammae kan medføre en levetidsgevinst hos patienter med arvelig cancer ovarii (Ingen evidens). Teoretisk kan patienter med god prognose sidestilles med raske kvinder, der er arveligt disponerede. Patienter med cancer ovarii 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 cancer ovarii og en høj livstidsrisiko (> 30%) for cancer mammae.**

Der foreligger ikke undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos patienter med arvelig cancer ovarii. Patienter med cancer ovarii 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 cancer mammae (^{161,162}). Dødeligheden af cancer mammae kan dog være endog meget begrænset i en kohorte af patienter med arvelig cancer ovarii, på grund af konkurrerende dødsårsager samt mammografiscreening og tidssvarende behandling af cancer mammae. 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.

- **Det er usikkert om hormonal substitution medfører en øget risiko for senere cancer mammae hos patienter med arvelig cancer ovarii.**

Ooforektomi reducerer risikoen for cancer mammae hos præmenopausale kvinder, der er arveligt disponerede for sygdommen (^{163,164}), og denne effekt ser også ud til at være til stede hos kvinder, der efterfølgende modtager hormonal substitution. Tilsvarende viser store kohortestudier, at salpingo-oophorectomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen medfører en reduktion af risikoen for cancer mammae (^{66,67}).

19.6 Psykosociale og etiske aspekter

19.6.1 Resume

Formål

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

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende. Seneste opdatering april 2012.

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.

19.6.2 Ansvarlig

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

19.6.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført for hver 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.

19.6.4 Risiko-opfattelse

For mange kvinder medfører familær forekomst af cancer mammae øget bevidsthed om sygdommen. Øget bevidsthed kan føre til tidlig opsporing, men kan også medføre fortrængning af symptomer på cancer mammae. Cancer er en meget frygtet sygdom, hvilket medfører, at mange kvinder overvurderer risikoen for sygdommen, hvilket igen kan påvirke livskvaliteten (¹⁶⁵). Når risikoen for cancer mammae overvurderes, medfører dette ofte et overforbrug af sundhedsydelse (¹⁶⁶). Ekstrem overvurdering eller undervurdering kan påvirke personen psykisk således, at færre følger tilbuddet om regelmæssige kontroller (¹⁶⁷).

Denne selvurdering af risikoen kan påvirkes med rådgivning af kvinder fra familier med cancer mammae og cancer ovarii (¹⁶⁸). 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 cancer-relateret bekymring mindskes hos kvinder, som før genetisk rådgivning overvurderede deres egen cancerisiko (¹⁶⁷). Gruppen af kvinder, som udviser størst cancer-relateret bekymring, er kvinder, som i teenagealderen har mistet deres mor pga. cancer mammae (¹⁶⁷).

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 overspringende generationer
 - Lettere at beslutte sig for kontroller/operation
 - Sikre regelmæssige kliniske kontroller
 - Muligvis anden behandling, hvis cancersygdom opstår

- Problemer:
- Sværere at udskyde beslutning om kontroller/operation
 - Mere forpligtet til information af risikopersoner
 - Viden om høj cancerrisiko
 - Videregivelse af mutationen til børnene mere evident
 - Uenigheder intrafamiliært

19.6.5 Prædiktiv genetisk testning

Prædiktiv testning af raske personer indeholder potentielt andre problemstillinger end ved genetisk testning af patienter med cancer. 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^(166,169). 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.^(166,170).

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 cancer mammae, der vælger bilateral profylaktisk mastektomi med rekonstruktion, oftest er særdeles tilfredse med deres valg⁽¹⁷¹⁾.

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 overspringende generationer | <ul style="list-style-type: none">- Mutationen kan ikke videregives til børnene- Lettelse- Cancerrisiko som befolkningen. |
| Problemer: | <ul style="list-style-type: none">- Skyld over for børnene, emotionelle problemer- Høj cancerrisiko- Cancerforekomst er ikke 100% - usikkerhed- Ændrede familierelationer | <ul style="list-style-type: none">- Overser symptomer på cancer- Falsk tryghed- Ændrede familierelationer |

19.6.6 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)⁽¹⁷²⁾. En hollandsk undersøgelse har vist, at information af familien hovedsageligt var afhængig af den primært henviste personens emotionelle adfærd⁽¹⁷³⁾. 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.

19.6.7 Regelmæssig kontrol eller forebyggende operation

19.6.7.1 Profylaktisk mastektomi

En hollandsk undersøgelse af raske BRCA-positive kvinder viste, at 51% valgte profylaktisk mastektomi (¹⁷⁴) i modsætning til en amerikansk undersøgelse fra Utah af BRCA1-positive kvinder, hvor ingen havde valgt profylaktisk mastektomi 2 år efter genetisk testning (¹⁷⁵). Den amerikanske undersøgelse omfattede dog kun 1 stor familie (¹⁷⁵). Psykosocial forskning i dette område er endnu sparsom, men generelt er kvinderne tilfredse med deres beslutning om profylaktisk mastektomi (¹⁷⁶). 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 (¹⁷⁷). 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.

19.6.7.2 Profylaktisk bilateral salpingo-oophorectomi (BSO)

Den hollandske undersøgelse nævnt ovenfor viste også, at 64% af de BRCA-positive kvinder valgte profylaktisk BSO (¹⁷⁴) i sammenligning med den amerikanske undersøgelse, hvor 46% af de BRCA1-positive kvinder havde valgt denne mulighed (¹⁷⁵). Langt de fleste undersøgelser over livskvalitet efter profylaktisk BSO blandt BRCA-positive kvinder viser, at denne operation ikke medfører forringet livskvalitet (¹⁷⁶). En del oplever dog symptomer på hormonmangel som tørhed i vaginal-slimhinden med deraf manglende sexlyst (¹⁷⁸). Kun ganske få af disse kvinder fik hormonbehandling, selv om de var under 50 år.

19.6.8 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 cancer mammae er ikke belyst med tilstrækkelig validitet for BRCA-positive kvinder. Studier har vist modstridende resultater (¹⁷⁶). 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 (¹⁷⁹).

Etisk Råd udgav i 2000 en redegørelse om prædiktiv gendiagnostik ved bl.a. cancer mammae og cancer ovarii, hvori det anbefales, at personen er myndig (dvs. 18 år), før gentesten tilbydes (¹⁷²), hvilket følger aktuelle praksis både nationalt og internationalt. Det kan hævdes, at dette står i modsætning til muligheden for fri abort.

19.6.9 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 (¹⁷²). Ved adoptionsansøgning må der ikke spørges om genetisk disposition til cancer mammae og/eller cancer ovarii.

19.7 Referencer:

1. Koch M, Hill GB. Problems in establishing accurate family history in patients with ovarian cancer of epithelial origin. *Cancer Detect. Prev.* 1987;10(3-4):279–83.
2. Kerber R a, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1997;146(3):244–8.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684–9.

4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 378(6559):789–92.
6. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(20):1409–15.
7. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91(11):943–9.
8. 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.* 1998;63(1):45–51.
9. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56(1):265–71.
10. Struewing JP, Tarone RE, Brody LC, Li FP, Boice JD. BRCA1 mutations in young women with breast cancer. *Lancet*. 1996;347(9013):1493.
11. 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.* 1997;15(1):103–5.
12. Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M. The genetic epidemiology of BRCA1. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1994;344(8924):761.
13. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(20):1401–8.
14. Skolnick MH, Frank T, Shattuck-Eidens D, Tavtigian S. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Pathol. Biol. (Paris)*. 1997;45(3):245–9.
15. 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.* 1999;91(14):1241–7.
16. Hodgson S V, Morrison PJ, Irving M. Breast cancer genetics: unsolved questions and open perspectives in an expanding clinical practice. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2004;129C(1):56–64.
17. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134–47.
18. Evans DGR, Young K, Bulman M, Shenton A, Wallace A, Lalloo F. Probability of BRCA1/2 mutation varies with ovarian histology: results from screening 442 ovarian cancer families. *Clin. Genet.* 2008;73(4):338–45.
19. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat. Genet.* 2010;42(5):410–4.
20. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat. Genet.* 2011;43(9):879–82.
21. 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.* 1997;16(1):64–7.

22. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(18):1318–27.
23. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1998;128(11):896–9.
24. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol. Oncol.* 2010;4(3):174–91.
25. Katballe N, Juul S, Christensen M, Ørntoft TF, Wikman FP, Laurberg S. Patient accuracy of reporting on hereditary non-polyposis colorectal cancer-related malignancy in family members. *Br. J. Surg.* 2001;88(9):1228–33.
26. Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *J. Chronic Dis.* 1985;38(4):289–93.
27. Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. *Eur. J. Hum. Genet.* 2000;8(3):181–6.
28. Gerdes A-M, Cruger DG, Thomassen M, Kruse TA. Evaluation of two different models to predict BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast and/or ovarian cancer families. *Clin. Genet.* 2006;69(2):171–8.
29. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(12):823–7.
30. Plon SE, Cooper HP, Parks B, et al. Genetic testing and cancer risk management recommendations by physicians for at-risk relatives. *Genet. Med.* 2011;13(2):148–54.
31. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J. Clin. Oncol.* 1996;14(5):1730–6; discussion 1737–40.
32. American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. ASHG statement. Professional disclosure of familial genetic information. The American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;62(2):474–83.
33. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Semin. Surg. Oncol.* 2000;18(4):347–57.
34. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94(9):2344–56.
35. 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.* 1995;273(7):577–85.
36. Vogel VG. *Management of patients at high risk for breast cancer.* Blackwell Scientific Publications; 2001.
37. Offit K. *Clinical Cancer Genetics: Risk counselling and management.* New York: NY: Wiley-Liss; 1998.
38. Hodgson S V, Maher ER. *A practical guide to human cancer genetics.* Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
39. Kelly PT. Will cancer risk assessment and counseling services survive genetic testing? *Acta Oncol.* 1999;38(6):743–6.

40. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ*. 2001;164(13):1837–46.
41. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane database Syst. Rev.* 2003;(2):CD003373.
42. Shapiro S. Report on the International Workshop on Information Systems in Breast Cancer Detection. *Cancer*. 1989;64(12 Suppl):2645–50.
43. Miller AB, Baines CJ, Turnbull C. The role of the nurse-examiner in the National Breast Screening Study. *Can. J. Public Health*. 1991;82(3):162–7.
44. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 2000;133(11):855–63.
45. 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*. 2001;322(7293):1040–2.
46. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(4):924–30.
47. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, et al. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(20):1657–66.
48. 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*. 2000;82(1):220–6.
49. 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*. 1998;5(2):81–7.
50. Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br. J. Radiol.* 1997;70(January):62–9.
51. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA*. 1997;277(12):997–1003.
52. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA. Cancer J. Clin.* 1997;47(3):150–3.
53. Møller P, Evans G, Haites N, et al. 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*. 1999;15(1-3):207–11.
54. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(5):427–37.
55. Skytte A-B, Crüger D, Gerster M, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin. Genet*. 2011;79(5):431–7.
56. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(6):1055–62.
57. 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(3):159–64.
58. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):77–84.

59. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1/2 mutation. *Proc AACR*. 2001.
60. Boice JD, Friis S, McLaughlin JK, et al. Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1997;8(2):253–8.
61. Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E. A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast. Reconstr. Surg*. 1999;103(6):1674–81.
62. Brinton LA, Persson I, Boice JD, McLaughlin JK, Fraumeni JF. Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer*. 2001;91(3):478–83.
63. Smart CR, Byrne C, Smith RA, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA. Cancer J. Clin*. 47(3):134–49.
64. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(21):1609–15.
65. Rebbeck TR, Levin a M, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst*. 1999;91(17):1475–9.
66. 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*. 1995;(17):33–5.
67. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton L a. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int. J. Cancer*. 1997;70(2):150–4.
68. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet*. 1996;347(9017):1713–27.
69. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res*. 1997;57(17):3678–81.
70. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000;284(14):1791–8.
71. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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*. 1997;350(9084):1047–59.
72. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
73. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–27.
74. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst*. 2008;100(19):1361–7.
75. Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L, et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010;120(1):175–83.
76. Early Breast Cancer Trialist’ Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351(May 16):1451–1467.

77. Cuzick J, Baum M. Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet*. 1985;2(8449):282.
78. Fisher B, Costantino J, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst*. 1998;90(18):1371–1388.
79. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352(9122):98–101.
80. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998;352(9122):93–7.
81. Cuzick J, Howell A. A brief review of the breast cancer prevention trials. *Eur. J. Cancer*. 2000;36 Suppl 4:S51–3.
82. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *J. Am. Med. Assoc*. 1999;281(23):2189–2197.
83. Dørum A, Kristensen GB, Abeler VM, Tropé CG, Møller P. Early detection of familial ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*. 1996;32A(10):1645–51.
84. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ*. 1993;306(6884):1025–9.
85. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, et al. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1993;169(3):494–501.
86. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, et al. Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecol. Oncol*. 1993;51(1):12–20.
87. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol. Assess*. 1998;2(2):i–iv, 1–84.
88. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9160):1207–10.
89. Van Nagell JR, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2000;77(3):350–6.
90. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin. Cancer Biol*. 1999;9(2):117–24.
91. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer*. 1995;76(10 Suppl):2004–10.
92. 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*. 2000;9(10):1107–11.
93. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA*. 1995;273(6):491–7.
94. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(21):1609–15.

95. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(21):1616–22.
96. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(14):2728–32.
97. 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.* 2000;78(3 Pt 1):278–87.
98. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet.* 1982;2(8302):795–7.
99. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer.* 1993;71(2 Suppl):582–8.
100. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol. Oncol.* 2000;76(1):45–50.
101. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol. Oncol.* 2001;80(3):341–5.
102. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet.* 2001;357(9267):1467–70.
103. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(7):424–8.
104. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18(2):601–10.
105. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26–34.
106. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PDP, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br. J. Cancer.* 2004;91(11):1911–5.
107. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 2000;53(4):367–75.
108. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1998;92(3):472–9.
109. Rodriguez C, Patel A V, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA.* 2001;285(11):1460–5.
110. Lacey J V, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002;288(3):334–41.
111. Rimán T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002;94(7):497–504.
112. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am.* 1997;3(1):6–12.
113. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J. Clin. Oncol.* 1999;17(11):3653–63.

114. Anastassiades O, Iakovou E, Stavridou N, Gogas J, Karameris A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993;99(3):238–43.
115. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer.* 1999;85(10):2200–5.
116. Westman-Naeser S, Bengtsson E, Eriksson O, Jarkrans T, Nordin B, Stenkvist B. Multifocal breast carcinoma. *Am. J. Surg.* 1981;142(2):255–7.
117. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse H, et al. 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 Clin. Oncol.* 1999;35(1):32–38.
118. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. 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.* 2001;19(0732-183X SB - IM):1688–1697.
119. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355(9217):1757–1770.
120. Chabner E, Nixon A, Gelman R, et al. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998;16(6):2045–51.
121. Haas JA, Schultz DJ, Peterson ME, Solin LJ. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J. Sci. Am.* 4(5):308–15.
122. Harrold E V, Turner BC, Matloff ET, et al. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J. Sci. Am.* 4(5):302–7.
123. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. 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.* 2000;48(5):1281–9.
124. Haffty BG, Ward BA, Matloff E, et al. 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.* 2000;20:a252.
125. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet.* 1998;351(9099):316–21.
126. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(19):3360–9.
127. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother. Oncol.* 1998;47(2):129–36.
128. Leong T, Whitty J, Keilar M, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;48(4):959–65.
129. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1992;(11):117–20.

130. Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, et al. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:66a–66a.
131. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD, Krüger Kjaer S, Fraumeni JF. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer--a population-based incidence study. *Br. J. Cancer*. 1999;79(3-4):673–9.
132. Ren Q, Potoczek B, Krajewski S, Krajewska M, Basu A. Transcriptional regulation of the BCL-2 Gene by wild type BRCA1 is important in regulating response to DNA damagae-induced apoptosis. *Proc. AACR*. 2001;42:2991–2991.
133. Cass I, Varkey T, Baldwin RL, Moslehi R, Narod SA. Improved chemosensitivity and survival in BRCA1 and BRCA2 heterozygotes with ovarian cancer. *Proc. AACR*. 2001;42:1069–1069.
134. Narod SA, Brunet J, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : a case-control study. 2000;356:1876–1881.
135. Ewertz M, Mouridsen HT. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1985;68:325–9.
136. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 1991;83(14):1013–7.
137. Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Møller H, Hodgson S V. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br. J. Cancer*. 2001;84(3):435–40.
138. Teppo L, Pukkala E, Saxén E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *J. Natl. Cancer Inst*. 1985;75(2):207–17.
139. Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control*. 1997;8(5):764–70.
140. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1985;68:99–112.
141. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 1992;326(12):781–5.
142. Storm HH, Andersson M, Boice JD, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 1992;84(16):1245–50.
143. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J. Clin. Oncol*. 2000;18(12):2406–12.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351(9114):1451–67.
145. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat. Genet*. 2000;26(4):411–4.
146. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2000;83(3):384–6.

147. Pierce BLJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(19):3360–9.
148. Robson M, Levin D, Federici M, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91(24):2112–7.
149. Shafman TD, Levitz S, Nixon AJ, et al. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor. *Genes. Chromosomes Cancer.* 2000;27(2):124–9.
150. Hartmann LC, Schaid DJ, McDonnell SK, Woods JE, Meyers JL, Couch FJ. Contralateral prophylactic mastectomy (CMP) in women with a personal and family history of breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;20:a298.
151. Sauerbrei W, Blettner M, Schmoor C, Bojar H, 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.* 1998;34(9):1348–51.
152. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet.* 2004;363(9407):453–5.
153. Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(7):533–5.
154. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93(10):754–62.
155. Kerbrat P, Lhommé C, Fervers B, et al. Ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 2001;84 Suppl 2:18–23.
156. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann. Oncol.* 1999;10 Suppl 1:87–92.
157. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(1):1–6.
158. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, 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.* 2000;92(9):699–708.
159. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001;357(9251):176–82.
160. Tsai JY, Saigo PE, Brown C, La Quaglia MP. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer.* 2001;91(11):2065–70.
161. Klijn JG, Janin N, Cortés-Funes H, Colomer R. Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur. J. Cancer.* 1997;33(13):2149–59.
162. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):77–84.
163. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer.* 1999;86(6):1013–8.
164. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(21 Suppl):100S–3S.

165. Gagnon P, Massie MJ, Kash KM. Perception of breast cancer risk and psychological distress in women attending a surveillance program. *Psychooncology*. 1996;5:259–269.
166. Lerman C, Schwartz MD, Lin TH, Hughes C, Narod S, Lynch HT. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1997;65(3):414–20.
167. Hopwood P, Shenton A, Lalloo F, Evans DG, Howell A. 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.* 2001;38(2):139.
168. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(4):286–92.
169. Carter CL, Hailey BJ. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women Health*. 1999;28(4):73–91.
170. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, Baty B, Nash J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol.* 1997;16(1):63–72.
171. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ*. 2001;322(7278):76.
172. Etisk Råd. Génundersøgelse af raske: redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. 2000. Available at: <http://etiskraad.dk/upload/publikationer/geneteknologi-og-kloning/genundersoegelse-af-raske-redegoerelse/kolofon.htm>.
173. Landsbergen K, Verhaak C, Kraaimaat F, Hoogerbrugge N. Genetic uptake in BRCA-mutation families is related to emotional and behavioral communication characteristics of index patients. *Fam. Cancer*. 2005;4(2):115–9.
174. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet*. 2000;355(9220):2015–20.
175. Botkin JR, Smith KR, Croyle RT, et al. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behavior in women 2 years post testing. *Am. J. Med. Genet. A*. 2003;118A(3):201–9.
176. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005;(34):83–6.
177. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology*. 2004;13(1):14–25.
178. 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(2):281–7.
179. Lerman C, Seay J, Balshem A, Audrain J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am. J. Med. Genet.* 1995;57(3):385–92.