

15 Genetisk udredning og rådgivning

15.1 Udredning og rådgivning

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

15.1.1 Familiehistorien som risikofaktor

Den epidemiologiske viden om familiær brystkræft er begrænset. Ofte er familieoplysningerne ikke verificerede, ligesom valideringen af cancerdiagnosen ofte er mangelfuld, og de epidemiologiske studier indeholder derfor en risiko for bias (1, 2). Med risikoberegningerne kan familier med en moderat øget risiko identificeres, medens den individuelle risiko skal fortolkes med store forbehold. Betydende risikofaktorer i sådanne familier er: Ung alder på diagnostetidspunktet, flere primære cancere, inklusiv multifokal og bilateral cancer samt 2 eller flere 1. gradsslægtninge med bryst- eller æggestokkræft. Den relative risiko er associeret til slægtningens alder på diagnostetidspunktet, men reduceres kun til 1,4 for en kvinde, hvis mor fik diagnosticeret ensidig brystkræft efter 60 års alderen (3).

15.1.2 Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning ved risiko for arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter genetisk udredning, rådgivning og risikovurdering, molekylærgenetisk testning og henvisning til et klinisk undersøgelsesprogram (4, 5, 6, 7).

Arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter adskillige, sjældne arvelige cancersyndromer, hvor der ofte forekommer flere kræftformer i samme syndrom. Indenfor de store kræftsygdomme som bryst- og æggestokkræft findes undergrupper, hvor forekomsten af kræft er arveligt betinget.

Den genetiske rådgivning er ofte en tværfaglig funktion, idet udredning af familieanamnese og den samlede risikovurdering foregår på de klinisk genetiske afdelinger, de molekylærgenetisk analyser foregår på forskellige laboratorier, og de kliniske undersøgelser foregår på de relevante hospitalsafdelinger eller hos praktiserende speciallæger. Formålet med molekylærgenetisk testning er bl.a. at kunne frikende ca. halvdelen af personerne for at have øget kræft risiko. Formålet med de kliniske undersøgelser er at påvise evt. cancer så tidligt, at prognosen er tilsvarende bedre. Håbet er, at der i fremtiden kommer bedre profylaktiske muligheder.

Det skal understreges, at genetisk rådgivning for arvelig bryst- og æggestokkræft foregår på en ikke-opsøgende vis, og kun familier, der selv udtrykker ønsket, bør henvises. Henvisninger til genetisk rådgivning modtages fra almen praksis, hospitalsafdelinger og speciallægepraksis, når et af de følgende kriterier er opfyldt:

Patienten er førstegradsslægtning (eller andengradsslægtninge via en mand) til:

- En patient der fik påvist brystkræft før 40 års alderen.
- En patient der har haft både bryst- og æggestokkræft.
- To førstegradsslægtninge med brystkræft før 50 år eller æggestokkræft.
- Tre førstegradsslægtninge med brystkræft helst over mindst to generationer, hvoraf mindst én fik påvist sygdommen før 50 års alderen.
- En mand med brystkræft.
- En person i hvis familie der forekommer en mutation, der medfører øget risiko for bryst- og/eller æggestokkræft.

Henvisninger fremsendes til den regionale klinisk genetiske afdeling:

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

Når henvisning er modtaget, indsamles relevante familieoplysninger, hvilket omfatter indhentning af, oftest gamle, hospitalsjournaler og dødsattester. Dette kræver skriftlig fuldmagt fra de pågældende familiemedlemmer, og såfremt de er afdøde fra en nær slægtning. Dette er et tidskrævende og omfattende arbejde, som foretages i tæt samarbejde med familien.

Når alle oplysninger er indsamlet, optegnes et stamtræ, og det vurderes, om det kan dreje sig om arvelig kræft og evt. et kendt syndrom. Dette har betydning bl.a. for risikovurdering, kandidatgen og klinisk undersøgelsesprogram. Vurdering af sandsynligheden for arvelig bryst- og æggestokkræft syndromet foretages primært vha. stamtavlen. Arvelig bryst- og æggestokkræft er karakteriseret ved forekomst af kræft i flere generationer og ved, at typisk halvdelen af søstrene udvikler enten bryst- og/eller æggestokkræft (oftest i en ung alder). Dispositionen til kræft kan nedarves via mænd, som sjældent selv udvikler kræft. Hvis familien ikke opfylder kriterierne for arvelig bryst- og æggestokkræft, kan det enten dreje sig om en familie med moderat risiko eller sporadisk forekomst. Denne vurdering bygger især på anvendelsen af resultater fra en række store udenlandske epidemiologiske undersøgelser og endvidere også ved brug af computermodeller.

Personen/familien tilbydes derefter genetisk rådgivning, hvor der informeres om de indsamlede data, evt. analyser, beregninger og risikovurderinger, herunder prognose og evt. terapeutiske muligheder.

Hvis der findes indikation for molekylærgenetisk analyse, forelægges denne mulighed for familien Disse analyser er tidskrævende, og der kan gå flere måneder, inden svar foreligger. Det er ikke altid muligt at påvise en mutation i familien, og i sådanne familier kan molekylærgenetisk testning ikke anvendes ved risikovurderingen. Molekylærgenetiske analyser kræver blodprøve fra en kræftpatient, som har høj risiko for at have en risikogivende mutation, og det er ofte ikke patienten, som har ønsket genetisk rådgivning. Kun i 20 - 30% af de familier, hvor der foretages genetisk analyse, lykkes det at påvise den sygdomsfremkaldende mutation. Dette skyldes, at de eksisterende analysemetoder ikke har 100% følsomhed, hvilket vil sige, at det i dag ikke er muligt at påvise alle mutationer, som er tilstede. Det kan også skyldes, at der i den undersøgte

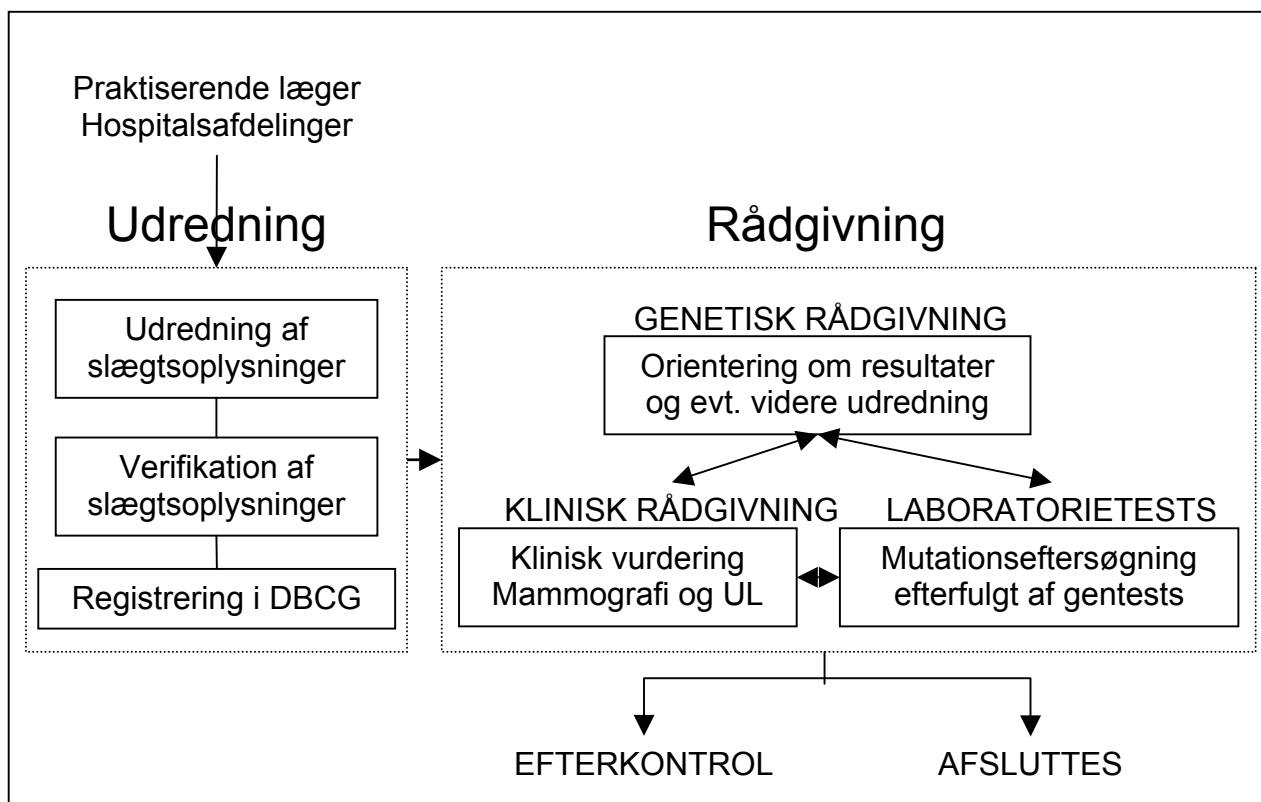
familie forekommer en mutation i et endnu ukendt gen (se senere afsnit om molekylærgenetisk analyse).

Hvis en mutation påvises i familien, kan raske slægtninge tilbydes genetisk testning på en blodprøve (præsymptomatisk testning, prædiktiv testning). Nære slægtninge (søskende, forældre, børn) vil have 50% risiko for at have arvet denne mutation. Hvis en person frikendes for at have arvet "familiens mutation", har den pågældende samme risiko for kræft som resten af befolkningen, og der er derfor ikke indikation for at tilbyde et klinisk undersøgelsesprogram.

En genetisk testning omfatter typisk tre samtaler, hvor første samtale omhandler information om testen mm., ved anden samtale tages blodprøven, og ved tredje samtale formidles resultatet. Evt. kan første og anden samtale kombineres. Personer med mutationer tilbydes en opfølgende samtale, og muligheden for samtaler med psykolog diskuteres.

Genetisk rådgivning ved risiko for arvelig bryst- og æggestokkræft omfatter generelt hele familien, hvilket kan medføre problemer i familien. Ofte har alle familiemedlemmer ikke samme interesse i information om deres kræftrisiko. Det er derfor vigtigt, at den primært henviste person selv har udtrykt ønske om genetisk rådgivning, og de intrafamiliære forhold takles da oftest også uden problemer (se senere afsnit om psykosociale aspekter).

15.1.3 Flowdiagram over genetisk rådgivning



15.1.4 Molekylærgenetisk analyse

Hvis der ved genetisk rådgivning findes indikation for molekylærgenetisk analyse, tilbydes familien denne mulighed. I dag er det kun muligt at tilbyde genetisk analyse, hvis den risikogivende mutation primært identificeres hos en nulevende patient med

bryst- eller æggestokkræft. Alternativt kan nedfrosset væv anvendes, og her foretrækkes benigt væv.

Eftersøgningen af gener hvor mutationer disponerer til bryst- og æggestokkræft, er primært sket i store familier med mange afficerede slægtninge, og har ført til identifikation af flere relevante gener. I klinisk praksis er det dog BRCA1 og BRCA2 der indtil videre undersøges rutinemæssigt.

15.1.4.1 BRCA1 og BRCA2

Det første "brystkræftgen", BRCA1 blev lokaliseret til kromosom 17's lange arm i 1990, og genet blev isoleret i 1994 (8, 9). BRCA2 blev lokaliseret til kromosom 13 i 1994, og indenfor 1 år var genet isoleret (10). Kvinder der er bærere af medfødte BRCA1 eller BRCA2 mutationer har en ekstrem høj livstidsrisiko for bryst- og/eller æggestokkræft. Alle de kvindelige bærere får dog ikke kræft, ligesom risikoen kun er moderat forøget hos mænd. Dette fænomen er også kendt fra andre dominant arvelige sygdomme (nedsat penetrans). Årsagen er ukendt, men teoretiske overvejelser omfatter samspil med andre gener, livsstil og miljø. Vi har dog en kraftig formodning om, at den nedsatte penetrans skyldes at en række andre somatiske mutationer er nødvendige, før en celle undergår malign transformation. BRCA1 mutationer er påvist hos 15 – 20 % af patienter med en positiv slægtshistorie for brystkræft, og 60 – 80 % af patienter med både bryst- og æggestokkræft i familien (11, 12). Livstidsrisikoen for brystkræft har hos bærere af BRCA1 mutationer varieret mellem 56% og 87% i forskellige undersøgelser (13, 14, 15). Den mediane alder på diagnosetidspunktet for brystkræft er 42 år hos BRCA1 mutationsbærere, hvilket er 20 år tidligere end hos patienter med spontane tumorer (16). Livstidsrisikoen for æggestokkræft varierer mellem 20 og 60% og det er uafklaret om æggestokkræft debutere tidligere i livet hos mutationsbærere (15, 17).

Mutationer i BRCA2 er formentlig ansvarlig for en mindre del af de arvelige brystkræfttilfælde end mutationer i BRCA1. Den mediane alder på diagnosetidspunktet er 49 år, hvilket er højere end hos bærere af BRCA1 mutationer men lavere end for de spontane tilfælde (18). Livstidsrisikoen for brystkræft varierer i forskellige undersøgelser mellem 28 og 85 % (19). Livstidsrisikoen for æggestokkræft er øget hos bærere af BRCA2 mutationer (10 – 27%), men er lavere end for bærere af BRCA1 mutationer. Hos mandlige bærere af BRCA2 mutationer er livstidsrisikoen for brystkræft beregnet til 6%, hvilket er 100 gange større end hos mænd i baggrundsbefolkningen.

BRCA1 og BRCA2 bærere har muligvis også en moderat øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder tarmkræft, blærehalskirtelkræft, bygspytkirtelkræft og malignt melanom (20).

15.1.4.2 TP53, hCHK2, PTEN, STK11 med flere

Mutationer i andre gener øger også risikoen for brystkræft, men kvantitativt har disse en mindre betydning end BRCA1 og BRCA2 (21). Mutationer i disse gener øger samtidigt risikoen for kræftformer, hvor der ikke er mulighed for profylakse eller tidlig diagnostik og molekylærgenetiske analyser udføres derfor ikke rutinemæssigt på andre gener end BRCA1 og BRCA2.

Brystkræft er en del af Li-Fraumeni syndrom, der ofte skyldes en medfødt mutation i TP53. Bærere af TP53 mutationer får ofte flere kræftsygdomme i barndommen eller tidligt i voksenalderen, inklusiv brystkræft, sarkomer, hjernetumorer, og leukæmier (22). En mindre del af Li-Fraumeni patienterne og patienter fra familier med melanom/pancreas-/brystkræft syndromet er bærere af en mutation i hCHK2 (23). Patienter

med Cowdens syndrom får en række hudmanifestationer, tarmpolypper og thyreoideaadenocarcinomer på grund af en medfødt mutation i gen, der koder for en phosphatase- og tensinhomolog (PTEN). Bærere af PTEN mutationer har også en øget risiko for bryst- og æggestokkræft (24). Medfødte mutationer i serine-threonin kinase gen (STK11/LBK1) er årsagen til Peutz-Jegher syndromet med hamartøse polypper i tyndtarmen og pigmenterede maculae i mundhulen og på læber, fingre og tæer. Bærere af STK11/LBK1 mutationer har også en massivt øget risiko for brystkræft (25).

15.1.4.3 ATM

Ataxia-telangiectatica (A-T) er en autosomal recessiv arvelig sygdom, der skyldes mutationer i begge kopier af ATM gen. Risikoen for kræft er forøget 50 til 150 gange hos patienter med A-T, der samtidig er kendetegnet ved tidlig indsættende ataxi, immuninkompetence og radio-hypersensitivitet (26). Derimod er det uafklaret om kræft risikoen er øget hos personer, der er heterozygote for mutation i ATM. Der er publiceret fire kohorteundersøgelser, som samstemmende påviser en øget risiko for brystkræft hos kvindelige slægtninge til A-T patienter. En samlet analyse af de publicerede kohorteundersøgelserne viser en relativ risiko på 2,4 (95% CI; 1,3 – 3,3), og baseres totalt på 67 A-T patienter (27, 28, 29, 30). Den eneste publicerede case-kontrol undersøgelse støtter imidlertid ikke resultaterne fra de meget små kohortesudier (31). To af 202 (1%) undersøgte raske kontroller var heterozygote for ATM mutation, mod 2 ud af 401 (0,5%) patienter med tidlig debut af brystkræft. I 99 A-T familier var 25 ud 33 patienter med brystkræft heterozygote ATM bærere mod forventet 14,9 (Odds ratio 3,8; 95% CI 1,7 – 8,4) (32). Den relative rate af heterozygote ATM bærere var mod forventet højst hos brystkræftpatienter, der var ældre end 60 år på diagnostidspunktet.

Generelt gælder for alle disse cancersyndromer, at der ses genetisk heterogenitet, hvilket vil sige, at der kan forekomme mutationer i flere gener end de ovenfor nævnte. En række af disse gener er endnu ikke identificeret.

Endvidere har de i dag anvendte analysemetoder ikke 100% følsomhed overfor ukendte mutationer. Det betyder, at det ikke altid er muligt at påvise en mutation, som f.eks. kan være lokaliseret i et intron eller regulatoriske sekvenser, eller hvis det drejer sig om deletioner/insertioner/duplikationer i genen.

På grund af disse forhold er det i dag kun muligt at påvise mutationer i BRCA-generne i 20-30% af familierne med arvelig bryst- og æggestokkræft.

Hvis mutationen er påvist i familien, ved man at den anvendte teknik har 100% følsomhed for den aktuelle mutation. Det er derfor muligt at tilbyde raske familiemedlemmer genetisk testning, hvilket benævnes præsymptomatisk testning eller prædiktiv testning.

Genetisk analyse af især BRCA-generne er kompliceret af, at disse gener er store. Analysetiden varierer afhængig af det anvendte apparatur, således at analysetiden ved primær mutationsscreening varierer fra ca. 3 måneder til 1 år. Det anbefales, at der skal være mindst 10% sandsynlighed for påvisning af BRCA1-2 mutation, inden denne analyse tilbydes familien.

Ved analyse for en kendt mutation (præsymptomatisk testning) er svartiden kun ca. 1 måned, idet der her kun analyseres for familiens kendte mutation.

Prisen for molekylærgenetisk analyse varierer afhængig af, hvilket gen, der analyseres og afhængig af, om det er mutationsscreening eller analyse for en kendt mutation.

For tiden tilbydes BRCA-analyse af tre laboratorier i Danmark:
Klinisk Genetik afd. KKA, Odense Universitetshospital,
Klinisk Biokemisk afd., Skejby Sygehus,
Klinisk Biokemisk afd., Rigshospitalet.

Det er vigtigt, at den molekylærgenetiske analyse foretages som led i genetisk rådgivning.

15.1.5 Klinisk rådgivning og kontrol

Klinisk rådgivning og kontrol tilbydes personer der ønsker det, og som:

- er bærere af mutationer BRCA1 eller BRCA2,
- opfylder udvælgelseskriterierne på PERSON skemaet,
- har en livstidsrisiko for brystkræft på 15% eller derover i mindst én af de epidemiologiske modeller.

Kontrollen fortsætter indtil personen fylder 70 år, kan indgå i en befolkningscreening, udvikler brystkræft, gennemgår profylaktisk kirurgi, dør eller indtil personen ikke ønsker yderligere kontrol.

Referencer:

1. Koch, M. and Hill, G. B. Problems in establishing accurate family history in patients with ovarian cancer of epithelial origin. *Cancer Detect.Prev.* 10:279-283; 1987.
2. Kerber, R. A. and Slattery, M. L. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J.Epidemiol.* 146:244-248; 1997.
3. Harris, J. R., Lippman, M. E., Veronesi, U. and Willett, W. Breast cancer (1). *N.Engl.J.Med.* 327:319-328; 1992.
4. Hoskins, K. F., Stopfer, J. E., Calzone, K. A., Merajver, S. D., Rebbeck, T. R., Garber, J. E. and Weber, B. L. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 273:577-585; 1995.
5. Vogel, V. G. Management of patients at high risk for breast cancer. BlackwellScientific Publications; 2001;
6. Offit, K. Clinical Cancer Genetics. Wiley-Liss; 1998;
7. Hodgson, S. V. and Maher, E. R. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge University Press; 1999;
8. Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B. and King, M. C. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689; 1990.
9. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L. M. and Ding, W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71; 1994.
10. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., Micklem, G. and et.al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792; 1995.
11. Couch, F. J., DeShano, M. L., Blackwood, M. A., Calzone, K., Stopfer, J., Campeau, L., Ganguly, A., Rebbeck, T. and Weber, B. L. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1409-1415; 1997.
12. Peto, J., Collins, N., Barfoot, R., Seal, S., Warren, W., Rahman, N., Easton, D. F., Evans, C., Deacon, J. and Stratton, M. R. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer [see comments]. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:943-949; 1999.
13. Fodor, F. H., Weston, A., Bleiweiss, I. J., McCurdy, L. D., Walsh, M. M., Tartter, P. I., Brower, S. T. and Eng, C. M. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J.Hum.Genet.* 63:45-51; 1998.
14. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.* 56:265-271; 1995.

15. Struewing, J. P., Tarone, R. E., Brody, L. C., Li, F. P. and Boice, J. D., Jr. BRCA1 mutations in young women with breast cancer [letter]. *Lancet* 347:1493; 1996.
16. Easton, D. F., Narod, S. A., Ford, D. and Steel, M. The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium* [letter]. *Lancet* 344:7611994.
17. Struewing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S. M., Berlin, M., McAdams, M., Timmerman, M. M., Brody, L. C. and Tucker, M. A. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 336:1401-1408; 1997.
18. Skolnick, M. H., Frank, T., Shattuck-Eidens, D. and Tavtigian, S. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Pathol.Biol.(Paris)* 45:245-249; 1997.
19. Warner, E., Foulkes, W., Goodwin, P., Meschino, W., Blondal, J., Paterson, C., Ozcelik, H., Goss, P., Allingham-Hawkins, D., Hamel, N., Di Prospero, L., Contiga, V., Serruya, C., Klein, M., Moslehi, R., Honeyford, J., Liede, A., Glendon, G., Brunet, J. S. and Narod, S. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:1241-1247; 1999.
20. Gayther, S. A., Mangion, J., Russell, P., Seal, S., Barfoot, R., Ponder, B. A., Stratton, M. R. and Easton, D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat.Genet.* 15:103-105; 1997.
21. Kerangueven, F., Essioux, L., Dib, A., Noguchi, T., Allione, F., Geneix, J., Longy, M., Lidereau, R., Eisinger, F. and Pebusque, M. J. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023-1026; 1995.
22. Harris, C. C. and Hollstein, M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. [Review]. *N.Engl.J.Med.* 329:1318-1327; 1993.
23. Bell, D. W., Varley, J. M., Szydlo, T. E., Kang, D. H., Wahrer, D. C., Shannon, K. E., Lubratovich, M., Verselis, S. J., Isselbacher, K. J., Fraumeni, J. F., Birch, J. M., Li, F. P., Garber, J. E. and Haber, D. A. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286:2528-2531; 1999.
24. Liaw, D., Marsh, D. J., Li, J., Dahia, P. L., Wang, S. I., Zheng, Z., Bose, S., Call, K. M., Tsou, H. C., Peacocke, M., Eng, C. and Parsons, R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat.Genet.* 16:64-67; 1997.
25. Boardman, L. A., Thibodeau, S. N., Schaid, D. J., Lindor, N. M., McDonnell, S. K., Burgart, L. J., Ahlquist, D. A., Podratz, K. C., Pittelkow, M. and Hartmann, L. C. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann.Intern.Med.* 128:896-899; 1998.
26. Swift, M., Reitnauer, P. J., Morrell, D. and Chase, C. L. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 316:1289-1294; 1987.
27. Swift, M., Morrell, D., Massey, R. B. and Chase, C. L. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.* 325:1831-1836; 1991.
28. Inskip, H. M., Kinlen, L. J., Taylor, A. M., Woods, C. G. and Arlett, C. F. Risk of breast cancer and other cancers in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Br.J.Cancer* 79:1304-1307; 1999.
29. Janin, N., Andrieu, N., Ossian, K., Lauge, A., Croquette, M. F., Griscelli, C., Debre, M., Bressac-de-Paillerets, B., Aurias, A. and Stoppa-Lyonnet, D. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br.J.Cancer* 80:1042-1045; 1999.
30. Olsen, J. H., Hahnemann, J. M., Borresen-Dale, A. L., Brondum-Nielsen, K., Hammarstrom, L., Kleinerman, R., Kaariainen, H., Lonnqvist, T., Sankila, R., Seersholm, N., Tretli, S., Yuen, J., Boice, J. D., Jr. and Tucker, M. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:121-127; 2001.
31. FitzGerald, M. G., Bean, J. M., Hegde, S. R., Unsal, H., MacDonald, D. J., Harkin, D. P., Finkelstein, D. M., Isselbacher, K. J. and Haber, D. A. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat.Genet.* 15:307-310; 1997.
32. Athma, P., Rappaport, R. and Swift, M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet.Cytogenet.* 92:130-134; 1996.

15.2 Intervention hos raske risikopersoner

15.2.1 Brystkræft

15.2.1.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

Anbefalingerne afhænger af om kvinden tilhører en familie med moderat øget livstidsrisiko (15 – 30%) eller en høj livstidsrisiko (> 30%) dvs. er bærer af en risikogivende mutation i BRCA1 og BRCA2 generne eller har slægtsoplysninger der tyder på dominant arvelig disposition til bryst- og/eller æggestokkræft:

- Bryst selv-undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Klinisk brystundersøgelse anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne fremgår detaljeret af Tabel 1.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 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 har gennemført et genetisk rådgivningsforløb.
- Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko (\leq 30%) anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko (> 30%) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- Hormonal kontraception fører på kort sigt til en lille øgning af risikoen for brystkræft hos kvinder i baggrundsbefolkningen. Samme effekt opnås formentlig hos kvinder med arvelig disposition til brystkræft. Hormonal kontraception reducerer formentlig samtidig risikoen for æggestokkræft. Effekten på restlevetiden er ukendt.
- Det er uafklaret om hormonal substitution efter menopausen påvirker risikoen for brystkræft hos kvinder med høj (> 30%) eller moderat øget risiko for brystkræft.
- Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos kvinder med moderat øget risiko (15 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.

15.2.1.2 Screening

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

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

To publicerede randomiserede undersøgelser af oplæring i BSU versus kontrol, har ikke vist en gavnlig effekt af BSU på dødeligheden af brystkræft eller sygdomsstadie på diagnosetidspunktet (1, 2). Oplæring i BSU medførte diagnosticering af flere benigne læsionerne i screeningsgruppen, medens antallet af brystkræfttilfælde var ens. Resultaterne af kohorteundersøgelser i baggrundsbefolkningen har samtidig været

modstridende (3). Værdien af BSU er ikke belyst hos specifikke risikogrupper, herunder kvinder med arvelig disposition til brystkræft.

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

- **Klinisk brystundersøgelse anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne fremgår detaljeret af Tabel 1.**
- **Mammografi anbefales som screeningsmetode til kvinder med forøget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende tidspunktet for første mammografi, intervallerne mellem screeningerne og mammografiens tekniske udførelse fremgår af Tabel 1.**

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

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

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

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af mammografiscreening (KBMU eller SMAM) hos bærere af mutationer i BRCA1/2 eller hos kvinder med dominant arvelig disposition. Observationelle studier viser samstemmende, at mammografiscreening af kvinder under 50 år med familiær disposition fører til diagno-

sticering af flere tilfælde af brystkræft end forventet, og hovedparten diagnosticeres i et tidligt stadie (14, 15, 16).

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 kirtelvævs tæthed. Resultatet bliver flere falsk negative og falsk positive undersøgelser, og ved flere samtidige risikofaktorer tilnærmes den samlede risiko 100% ved årlige mammografier i ni år (17). Ioniserende stråling øger risikoen for brystkræft, og risikoen afhænger af alder og den kumulative dosis. Herudover kan arvelig disposition til brystkræft skyldes en defekt DNA reparation, hvilket så samtidigt kan øge følsomheden overfor ioniserende stråling. Regneeksempler viser en samlet gevinst ved mammografiscree-ning, men indskærper samtidig, at der kan være grund til bekymring (18, 19). I et af regneeksemplerne er der specifikt taget udgangspunkt i kvinder med familiær disposition, og forfatterne konkluderer, at risikoen er specielt høj ved screening før 30 års alderen, eller før 40 års alderen, hvis følsomheden er øget på grund af den arvelige disposition (20).

Ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (7) samt i Europa (Biomed2) (22) er enige om at anbefale, at kvindelige bærere af BRCA1/2 mutationer bør starte årlig KBMU i aldersintervallet 25 – 35 år. Endvidere er der enighed om, at den samme kliniske enhed i videst mulige omfang bør forestå alle kontrollerne, og at tidligere undersøgelser skal bruges til sammenligning. Intervallerne mellem kontrollerne og mammografi-metoden bør endvidere afhænge af personens alder og risiko jævnfør Tabel 1.

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

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

Estimeret livstidsrisiko for kvinder i familien			
	Baggrundsrisiko ($< 15\%$)	Moderat risiko ($15 - 30\%$)	Høj risiko ($> 30\%$)
< 50 år			
Basismammografi	Ved symptomer	40 års alderen ¹	30 års alderen ¹
Opfølgning	Ingen	KBMU årligt	KBMU årligt KBU halvårligt ²
50 - 69 år			
Opfølgning	Bopælsafhængigt	SMAM hvert 2. år	KBMU årligt KBU halvårligt
> 69 år			
Opfølgning	Ingen	Ingen	SMAM hvert 2. år

¹ Dog fem år før første tilfælde i familien debuterede.

KBU: Klinisk brystundersøgelse,

KBMU: Klinisk billeddiagnostisk mammaundersøgelse,

SMAM: Screeningsmammografi.

² KBU udføres både som del af KBMU og ved den gynekologiske undersøgelse.

15.2.1.3 Profylaktisk kirurgi

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

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. Der er heller ikke publiceret større prospektive undersøgelser af uselektede kohorter med præsymptomatisk evaluering af sygdomsrisikoen. Ved profylaktisk mastektomi fjernes kun mellem 90 og 95% af kirtelvævet, og kasuistiske meddelelser har bekræftet at brystkræft kan forekomme efter profylaktisk kirurgi. En total mastektomi indebærer fjernelse af hele brystvorten og delvis aksildissektion af hensyn til processus aksilliaris. Den totale mastektomi medfører derfor risiko for bevægindskrænkning i skulderen og lymfødem af armen. Ved subcutan mastektomi efterlades en større del af kirtelvævet, hvilket formentlig fører til en mindre reduktion af risikoen for brystkræft.

Værdien af profylaktisk mastektomi er alene søgt belyst i meget små prospektive serier af kvinder, der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 (24). Kort tids opfølgning og meget få forsøgspersoner medfører, at der endnu ikke kan drages konklusioner fra de prospektive undersøgelser. To retrospektive undersøgelser har vurderet værdien af profylaktisk mastektomi. På Mayo klinikken identificerede man de kvinder, der over en 30 årig periode havde fået foretaget profylaktisk mastektomi. I undersøgelsen indgik der 214 kvinder, som på baggrund af slægtsoplysningerne blev vurderet til at have en høj risiko for brystkræft, samt 425 kvinder, som på baggrund af Gail modellen havde en moderat øget risiko for brystkræft. Opgørelsen blev baseret på en sammenligning med den forventede hyppighed af brystkræft hos søstre til højrisiko

gruppen og den forventede hyppighed beregnet i Gail modellen for gruppen med moderat øget risiko. I begge grupper medførte profylaktisk mastektomi en 90% reduktion af risikoen for brystkræft (25). Ved mutationseftersporing i højrisikogruppen er der identificeret 28 bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2, og ingen af disse har fået påvist brystkræft (26). I en Italiensk undersøgelse blev 1244 kvinder, der havde fået foretaget profylaktisk mastektomi, identificeret retrospektivt, og hyppigheden af brystkræft var lavere i studiegruppen end i baggrundsbefolkningen (27). Indikationen for indgrebet kunne dog ikke rekonstrueres ud fra journaloplysningerne. Brystreduktion har i en efterundersøgelse af 7.720 danske kvinder ført til en 39 - 50% reduktion af risikoen for brystkræft (28). Tilsvarende resultater er genfundet af andre (29, 30).

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

- **Salpingo-oophorektomi kan reducere risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder med lav eller moderat øget risiko ($\leq 30\%$) anbefales salpingo-oophorektomi ikke. Kvinder med en høj livstidsrisiko ($> 30\%$) bør oplyses om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.**

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan belyse værdien af salpingo-oophorektomi hos bærere af mutationer i BRCA1/2, kvinder med arvelig disposition eller kvinder med moderat øget risiko for brystkræft. I en prospektiv undersøgelse af 170 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer valgte 98 at få foretaget profylaktisk salpingo-oophorektomi, medens 72 valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125 bestemmelse. Efter en median opfølgning på 24 måneder var der diagnosticeret 3 med c. mammae og 1 med peritoneal cancer i interventionsgruppen, mod henholdsvis 8 med c. mammae og 4 med c. ovarii i screeningsgruppen (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariat analyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0,74). Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor salpingo-oophorektomi medførte en 50 % (95% CI: 33 – 84%) reduktion i forekomsten af brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1 mutationer (33), og effekten var interessant nok også tilstede hos kvinder, der modtog hormonsubstitution efter operationen. Resultatet er også i overensstemmelse med store kohortestudier, der har vist en tilsvarende reduktion af risikoen for brystkræft efter salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen (34, 35).

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

15.2.1.4 Behandling med østrogener og SERM's

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

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

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

- **Det er uafklaret om hormonal substitution efter menopausen påvirker risikoen for brystkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for brystkræft.**

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. En meta-analyse baseret på 51 undersøgelser viser en relativ risiko for brystkræft på 1,35 (95% CI: 1,21 – 1,49) hos kvinder i baggrundsbefolkningen, der efter menopausen har brugt hormonal substitution i mere end 5 år (39). Hos patienter, der får brystkræft efter hormonel substitution, er sygdommen ofte mindre udbredt på diagnostidspunktet. Hos en lille gruppe af kendte bærere af risikogivende mutationer i BRCA1/2 førte hormonal substitution efter oophorektomi ikke til modifikation i effekten af oophorektomien på risikoen for brystkræft (33). Det er usikkert om familiær forekomst af brystkræft øger risikoen for brystkræft efter brug af hormonal substitution.

- **Det er uafklaret om Tamoxifen, Raloxifen eller andre østrogen receptor modulatorer reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale bærere af risikogivende BRCA1/2 mutationer. Tamoxifen reducerer risikoen for brystkræft med 35 – 40% hos postmenopausale kvinder med moderat øget risiko (15 – 30%) for sygdommen. Det er dog uafklaret om reduktionen i risikoen for brystkræft medfører en levetidsgevinst.**

Tamoxifen har en kombination af østrogen agonistiske og antagonistiske virkninger og benævnes derfor også som en østrogen receptor modulator (SERM). Tamoxifen er det eneste SERM med en veldokumenteret effekt på den recidivfrie og totale overlevelse hos patienter med operabel brystkræft (40). Tamoxifen halverer endvidere risikoen for modsidig brystkræft (41, 39). Samtidig er toksiciteten ringe, hvilket indtil videre har ført til fire store randomiserede undersøgelser, der belyser den forebyggende

værdi af Tamoxifen. I NSABP P-1 blev 13.388 kvinder randomiseret til Tamoxifen 20 mg dagligt eller kontrol. Undersøgelsen viste en 48% reduktion i forekomsten af brystkræft efter en middel observationstid på 42 måneder (42). To Europæiske undersøgelser har dog ikke kunnet genfinde resultatet (43, 44), og en fjerde undersøgelse er endnu ikke afsluttet (IBIS-1). Resultaterne er samlet i en meta-analyse, som viser en samlet 35 – 40% reduktion i forekomsten af brystkræft (45). De allerede publicerede undersøgelser har primært inkluderet postmenopausale kvinder med en moderat øget risiko for brystkræft. Det er endnu uafklaret om Tamoxifen forebygger brystkræft i højrisikogruppen. Bærere af BRCA1 mutationer får ofte hormonreceptor negative tumorer, som formentlig ikke forebygges af Tamoxifen.

MORE undersøgelsen (Multiple Outcome Raloxifen Evaluation) havde brystkræft som et sekundært endpoint. Undersøgelsen omfattede postmenopausale kvinder med osteoporose og i placebogruppen var raten af brystkræft 3,6 per 1.000 kvindeår mod 0,9 per 1.000 kvindeår i Raloxifen gruppen. Totalt er sammenligningen dog baseret på 40 tilfælde af brystkræft, og den forbyggende effekt overfor brystkræft var ikke undersøgelsens hovedformål (46). MORE undersøgelsens resultater tillader derfor ikke en anbefaling af Raloxifen, trods en høj statistisk styrke (og dermed grad 1c evidens).

15.2.2 Æggestokkræft

15.2.2.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- Kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør informeres om fordele og ulemper ved årlig screening med CA125 og vaginal ultralydsskanning (VUS). Kvinder der ønsker screening bør tilbydes dette fra 30 års alderen eller fra 5 år før det første tilfælde af ovariecancer i familien.
- Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.
- Kvinder der er bærere af en risikogivende BRCA1 eller BRCA2 mutation bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi og om fordele og ulemper ved hormonal substitution.
- Det er uafklaret om hormonal kontraception påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Det er uafklaret om fertilitetsfremmende hormonbehandling påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen.
- Der er uafklaret om hormonal substitution eller behandling med østrogen receptor modulatorer påvirker risikoen for æggestokkræft hos kvinder med høj (> 30 %) eller moderat øget risiko for sygdommen, men hvis risikoen modificeres er effekten lille.

15.2.2.2 Screening for æggestokkræft

- **Kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør informeres om fordele og ulemper ved screening med CA125 og vaginal ultralydsskanning (VUS). Kvinder der ønsker screening bør tilbydes dette fra 30 års alderen eller fra 5 år før det første tilfælde af ovariecancer i familien.**

- **Gynækologisk undersøgelse anbefales ikke som screeningsmetode.**

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

Der er ikke gennemført randomiserede undersøgelser, der kan belyse værdien af screening for æggestokkræft hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen. I en serie på 180 kvinder med familiær disposition til æggestokkræft, har man på det Norske Radiumhospital anvendt VUS og CA125 ved screening. I første screeningsrunde blev der påvist 4 borderline tumorer og 5 maligne epitheliale tumorer (1 stadie I og 4 stadie III). CA125 var forhøjet hos en patient med en borderline tumor og hos 3 af de 4 patienter med stadie III tumorer (47). Samme resultat er fundet i andre små og ukontrollerede undersøgelser af screening i risikogrupper (48), medens der i andre ikke er påvist ovariecancer (49,50).

Den relativt lave hyppighed af æggestokkræft i baggrundsbefolkningen begrænser formentlig udbyttet ved screening yderligere. En systematisk gennemgang af alle prospektive screeningsundersøgelser konkluderede i 1998, at screening kan føre til tidlig diagnose af æggestokkræft (51). Screening med CA125 og VUS førte til at henholdsvis 50% (95% C.I. 22-77) og 75% (95% C.I. 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 ovariecancer specifik overlevelse ved screening med CA125 og/eller VUS enten alene eller i kombination. To randomiserede undersøgelser, 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 æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft. Der blev udført 5 operationer for hver cancer, der blev påvist (52). Van Nagell et al. randomiserede 14.469 kvinder til årlig VUS versus 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 cancers, der blev påvist i VUS gruppen (53). Screening førte også i denne undersøgelse til en signifikant længere levetid hos de kvinder, der fik påvist æggestokkræft, men ikke til en signifikant reduktion i antallet af dødsfald pga. æggestokkræft (53). UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) er efterfølgende initieret i januar 2001, og forventes at rekruttere 200.000 postmenopausale kvinder. En randomiseret undersøgelse organiseret af NCI i USA forventes at rekruttere 74.000 kvinder, der randomiseres til screening for ovarie- lunge- og kolorektalcancer versus kontrol. Ved screening for ovariecancer anvendes CA125 og VUS.

Serum CA125 er den bedst beskrevne og mest anvendte tumormarkør ved screening for æggestokkræft. En bedre specificitet kan muligvis opnås via nyere assays (54), og algoritmer der tager hensyn til personens alder, ændringen i CA125 og den absolutte værdi (55). Specielt kan nyere tumormarkører vise sig velegnede hos præmenopausale kvinder med høje CA125 værdier (56). Benigne lidelser kan medføre forhøjet CA125, og CA125 er kun forhøjet hos 50 – 60% af patienterne med tidlig ovariecancer (54).

På trods af den åbenlyse mangel på data er ekspertgrupper i USA (Cancer Genetics Studies Consortium) (21) og NIH (57) samt i Europa (Biomed2) (22) enige om, at kvinder med dominant arvelig disposition til ovariecancer bør tilbydes årlig screening for ovariecancer med VUS og CA125 (niveau 5 evidens).

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

15.2.2.3 Profylaktisk kirurgi

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

Der er ikke gennemført randomiserede undersøgelser der belyser om salpingo-oophorektomi reducerer risikoen for æggestokkræft eller cancer tubae uterinae hos kvinder med risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 eller hos kvinder der er arveligt disponeret til de to kræftsygdomme. Efter en median opfølgning på 24 måneder blev der i en prospektiv undersøgelse påvist et tilfælde af peritoneal cancer hos 98 kvindelige bærere af risikogivende BRCA mutationer, mod fire tilfælde af æggestokkræft hos 72 der valgte screening med årlig mammografi og halvårlig VUS samt CA125. Forskellen er ikke statistisk signifikant, men den totale reduktion i c. mammae og relevant gynækologisk cancer var signifikant (32). Tid til debut af de relevante kræftsygdommen var i en multivariatanalyse også højsignifikant længere i interventionsgruppen (HR 0,25; 95% CI: 0,08 – 0.74). Flere små patientserier antyder at profylaktisk ovariektomi medfører en nedsættelse af risikoen for æggestokkræft. Tilsvarende resultater er fundet i en retrospektiv undersøgelse, hvor der er påvist en 90 – 95% reduktion i risikoen for relevant gynækologisk cancer ved (salpingo) - oophorektomi hos bærere af risikogivende mutationer (58) (niveau 4 evidens). I overensstemmelse med dette er der påvist små og kliniske ikke erkendelige æggestokkræft hos 9 – 18% ved profylaktisk ovariektomi hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA1 og BRCA2 (59, 60). Der er dog en forhøjet risiko for cancer i peritoneum, selv efter ovariektomi (61, 62) ligesom risikoen for cancer kan være forhøjet i tubae uterinae, hvis de efterlades in situ (63,64).

Det optimale alderstidspunkt for et evt. profylaktisk indgreb ikke er velbelyst. Indtil 40 års alderen er risikoen for æggestokkræft lav, selv hos høj-risiko kvinder, og udskydelse indtil den naturlige menopause medfører, at mange af de negative konsekvenser kan undgås. Hvis kvinden med indgrebet samtidigt ønsker størst mulig reduktion af risikoen for c. mammae (se afsnittet om brystkræft) skal ovariektomien formentlig gennemføres omkring 35 års alderen (33). Internationalt er der ikke konsensus vedrø-

rende omfanget af det kirurgiske indgreb. Salpingo-oophorektomi er ikke væsentlig mere belastende en oophorectomi, og bør foretrækkes af hensyn til risikoen for c. tubae uterinae. Som hovedregel bør salpingo-oophorektomi udføres laproskopisk. Endelig er det en gynækologisk specialopgave at vurdere om total hysterio-salpingo-oophorektomi bør anbefales pga. anden samtidig gynækologisk lidelse.

I et case-kontrol studie er hos bærere af risikogivende BRCA1 mutationer fundet en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter sterilisation (OR 0,39; $p = 0,002$), men en tilsvarende effekt kunne ikke påvises hos bærere af risikogivende mutationer i BRCA2 (65).

15.2.2.4 Hormonal behandling

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

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der belyser om brugen af p-piller modificerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer eller hos kvinder med arvelig disposition til sygdommen i øvrigt. I en case-kontrol undersøgelse er brug af p-piller relateret til udviklingen af æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (66). Undersøgelsen konkluderer, at brug af p-piller muligvis reducerer risikoen for æggestokkræft (OR 0,5; 95% CI; 0,3 – 0,8). Risiko reduktionen var relateret til varigheden af p-pille brug (60% efter 6 års anvendelse). Resultatet er dog ikke genfundet i en anden case-kontrol undersøgelse, hvor brug af p-piller ikke reducerer risikoen for æggestokkræft hos bærere af risikogivende BRCA mutationer (67). En risikoreduktion for æggestokkræft blev derimod genfundet hos brugere af p-piller, der ikke fik påvist risikogivende BRCA mutationer. I retrospektive befolkningsundersøgelser er der også vist en reduktion i risikoen for æggestokkræft efter brug af p-piller. COCG meta-analysen publiceret i 1992 viser en reduktion i risikoen på 34% hos kvinder, der har brugt p-piller og på 70% ved brug i mere end 6 år (68, 69).

Der findes i litteraturen ingen data, der kan bruges som baggrund ved rådgivning om fertilitetsfremmende hormonbehandling til bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse af otte case-kontrol studier konkluderes det, at de biologiske årsager til infertilitet formentlig også kan indebære en øget risiko for æggestokkræft, medens fertilitetsfremmende hormonbehandling formentlig ikke indebærer en risiko (70). Bærere af risikogivende BRCA mutationer kan derfor tilbydes fertilitetsfremmende hormonbehandling efter forudgående information og samtykke.

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

Hormonal substitution af postmenopausale kvinder er uhyre kompleks beslutning, som baseres på en individuel vurdering af fordele og ulemper. Der er ikke publiceret undersøgelser, der belyser betydningen af hormonal substitution for udviklingen af æggestokkræft hos kvinder, der er bærere af risikogivende BRCA mutationer. I en meta-analyse publiceret i 2000 baseret på 15 case-kontrol og 2 kohorte undersøgelser er

der ingen association mellem hormonal substitution og risikoen for æggestokkræft (71). 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 ovariecancer (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) (72). Den største publicerede kohorteundersøgelse inkluderede 211.581 postmenopausale kvinder, og af disse døde 944 af ovariecancer under en samlet observationstid på 14 år. Brug af østrogen substitution i 10 år eller længere var forbundet med en øget risiko for ovariecancer (73). Det er således usikkert om familiær forekomst af æggestokkræft øger risikoen for æggestokkræft ved brug af hormonal substitution. Et svensk case-kontrol studie viser, at risikoen for ovariecancer øges ved substitution med kontinuerlig østrogen og ved sekventiel gestagen. Derimod synes kontinuerlig gestagen ikke at øge risikoen for ovariecancer (74).

I en meta-analyse baseret på 55 randomiserede undersøgelser og 37.000 patienter behandlet med adjuverende Tamoxifen for primær brystkræft er der fraset endometriecancer ikke påvist en øget risiko for død af sekundære cancere (40). Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser risikoen for ovariecancer ved behandling med Raloxifen eller andre SERM's.

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

Referencer:

1. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355-365; 1997
2. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA: Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* 29A:2039-2046; 1993
3. Ellman R, Moss SM, Coleman D, Chamberlain J: Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings. *Br J Cancer* 68:208-212; 1993
4. Shapiro S: Report on the International Workshop on Information Systems in Breast Cancer Detection. *Cancer* 64:2645-2650; 1989
5. Miller AB, Baines CJ, Turnbull C: The role of the nurse-examiner in the National Breast Screening Study. *Can J Public Health* 82:162-167; 1991
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273:149-154; 1995
7. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, Smith RA: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 47:150-153; 1997
8. Gotzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134; 2000
9. Duffy SW: Interpretation of the breast screening trials: a commentary on the recent paper by Gotzsche and Olsen. *The Breast* 1-4; 2001
10. Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA: Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 91:1724-1731; 2001
11. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 80:2091-2099; 1997
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 89:1015-1026; 1997

13. Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR: Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 282:2156-2163; 1999
14. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Ballard-Barbash R: Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 133:855-863; 2000
15. Lucassen A, Watson E, Eccles D: Evidence based case report: Advice about mammography for a young woman with a family history of breast cancer. *BMJ* 322:1040-1042; 2001
16. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den Oa, Obdeijn IM, Klijn JG: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19:924-930; 2001
17. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE, Fletcher SW: Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 92:1657-1666; 2000
18. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE: Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 82:220-226; 2000
19. Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ: Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 5:81-87; 1998
20. Law J: Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 70:62-69; 1997
21. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277:997-1000; 1997
22. Moller P, Evans G, Haites N, Vasen H, Reis MM, Anderson E, Apold J, Hodgson S, Eccles D, Olsson H, Stoppa-Lyonnet D, Chang-Claude J, Morrison PJ, Bevilacqua G, Heimdal K, Maehle L, Laloo F, Gregory H, Preece P, Borg A, Nevin NC, Caligo M, Steel CM: Guidelines for follow-up of women at high risk for inherited breast cancer: consensus statement from the Biomed 2 Demonstration Programme on Inherited Breast Cancer. *Dis Markers* 15:207-211; 1999
23. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215:267-279; 2000
24. Klijn JG, Janin N, Cortes-Funes H, Colomer R: Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur J Cancer* 33:2149-2159; 1997
25. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 340:77-84; 1999
26. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1/2 mutation. *Proc AACR* 42: 2001
27. Pennesi VR, Capozzi A: Subcutaneous mastectomy, an interim report on 1244 patients. *Ann Plast Surg* 1984:340-340; 1984
28. Boice JD, Jr., Friis S, McLaughlin JK, Mellekjær L, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr., Olsen JH: Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control* 8:253-258; 1997
29. Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E: A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg* 103:1674-1681; 1999
30. Brinton LA, Persson I, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr.: Breast cancer risk in relation to amount of tissue removed during breast reduction operations in Sweden. *Cancer* 91:478-483; 2001
31. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH: Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47:134-149; 1997
32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346:1609-1615; 2002
33. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL: Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475-1479; 1999
34. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA: Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 33-35; 1995
35. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA: Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 70:150-154; 1997

36. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713-1727; 1996
37. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 57:3678-3681; 1997
38. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 284:1791-1798; 2000
39. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997
40. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467; 1998
41. Cuzick J, Baum M: Tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 2:282; 1985
42. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388; 1998
43. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98-101; 1998
44. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352:93-97; 1998
45. Cuzick J, Howell A: A brief review of the breast cancer prevention trials. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4:S51-S53; 2000
46. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 281:2189-2197; 1999
47. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P: Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 32A:1645-1651; 1996
48. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJ, Collins WP: Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 306:1025-1029; 1993
49. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E, Walla CA, Garber C, Cane P, Sarti DA, .: A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 169:494-501; 1993
50. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, Welch WR, Harlow BL, Xu H, Brucks JP, Tsao SW, Berkowitz RS: Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecol Oncol* 51:12-20; 1993
51. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA: Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2:i-84; 1998
52. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH: Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 353:1207-1210; 1999
53. Van NJ, Jr., Depriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ: The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77:350-356; 2000
54. Verheijen RH, Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P: CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 9:117-124; 1999
55. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjøvall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC, Jr., Knapp RC: Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 76:2004-2010; 1995
56. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY: Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1107-1111; 2000
57. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995
58. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-1622; 2002

59. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG: Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728-2732; 2000
60. Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P: Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecol Oncol* 78:278-287; 2000
61. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF, Jr.: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2:795-797; 1982
62. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA: Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 71:582-588; 1993
63. Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P: Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 76:45-50; 2000
64. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, Narod SA: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 80:341-345; 2001
65. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 357:1467-1470; 2001
66. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA: Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 339:424-428; 1998
67. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, Ben Baruch G, Fishman A, Menczer J, Ebbers SM, Tucker MA, Wacholder S, Struwing JP, Friedman E, Piura B: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:235-240; 2001
68. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1175-1183; 1992
69. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184-1203; 1992
70. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 155:217-224; 2002
71. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC: A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 53:367-375; 2000
72. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:472-479; 1998
73. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285:1460-1465; 2001
74. Riman T, Dickman PW, Correia N, Norlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR: Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 94:497-504; 2002

15.3 Intervention hos patienter med bryst – og æggestokkræft

15.3.1 Patienter med brystkræft

15.3.1.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- **Brystbevarende kirurgi anbefales til patienter fra familier med moderat øget risiko for brystkræft (livstidsrisiko på 15 % – 30%), og til alle patienter med arvelig disposition der er fyldt 60 år under forudsætning af patienten i øvrigt er egnet til indgrebet.**
- Patienter under 60 år der er bærere af risikogivende mutationer i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.
- DBCG's retningslinier for postoperativ strålebehandling modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Patienter der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familien med arvelig bryst- og æggestokkræft bør informeres om risikoen for æggestokkræft og om fordele og ulemper ved salpingo-oophorektomi.
- DBCG's retningslinier for adjuverende kemoterapi modificeres ikke, som følge af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM.
- Behandling med Tamoxifen i 5 år anbefales til alle patienter med ensidig arvelig brystkræft og østrogen receptor positiv tumor. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede undersøgelser.
- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om risikoen for sekundær bryst- og æggestokkræft ligesom overvejelser omkring sekundær profylakse bør indgå i planlægningen af den primære behandling.
- Patienter med arvelig brystkræft anbefales at følge DBCG's generelle program for efterkontrol. Samtidigt anbefales patienter med unilateral brystkræft fortsat at følge DBCG's program for tidlig diagnostik af arvelig bryst- og æggestokkræft medmindre patienten vælger profylaktisk kirurgi.
- Patienter under 60 år, der er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2, eller som tilhører en familie med arvelig bryst- og æggestokkræft, bør informeres om muligheden for profylaktisk modsidig mastektomi.
- Patienter med arvelig brystkræft bør informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen.

15.3.1.2 Kirurgi

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

En meta-analyse publiceret i 1997 viser, at brystbevarende kirurgi ikke forringer overlevelsen hos patienter, der er egnede til dette indgreb (1). DBCG's kirurgiske retningslinier indeholder en nærmere gennemgang, samt kriterier for udvælgelse til brystbevarende kirurgi. Der er dog rejst tvivl, om resultaterne fra de randomiserede undersøgelser tvangsfrit kan generaliseres til patienter med arvelig brystkræft. Der er ikke gennemført undersøgelser, hvor randomiseringen er stratificeret for BRCA1/2 mutationsstatus eller familiær disposition. BRCA1/2 status og familiær disposition er heller ikke fastlagt retrospektivt i større og uselekterede subgrupper fra de randomiserede undersøgelser. Indirekte retrospektive sammenligninger antyder, at overlevelsen ikke forringes hos patienter med arvelig brystkræft, men det er nødvendigt at vurdere resultaterne kritisk i betragtning af den mulige risiko for bias og den ringe materialestørrelse. En nærmere vurdering af en række andre hændelser kan dog støtte udarbejdelsen af

kliniske retningslinier i fraværet af definitive overlevelseshdata. Primært omfatter disse 1) indirekte sammenligninger af overlevelsen, 2) risikoen for lokalt recidiv i brystet, 3) risikoen for en sekundær cancer i den tilbageværende del af brystet, 4) risikoen for sekundær cancer i det andet bryst, 5) risikoen for komplikationer efter strålebehandling. Der er dog et betydeligt overlap imellem de fem punkter, ligesom mængden og kvaliteten af data er meget varierende.

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

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

Efter en brystbevarende operation er det vanskeligt, at adskille en sekundær tumor fra et recidiv, jævnfør det forrige afsnit. En tumor, der diagnosticeres mere end 5 år efter den primære operation, er med stor sandsynlighed en ny primær tumor, men ses kun sjældent i baggrundspopulationen af patienter med brystkræft. I den fælles DBCG-EORTC opgørelse havde kun 36 ud af 1.772 patienter et lokalt recidiv efter mere end 5 år. Efter lumpektomi havde 2,5% en ny tumor i brystet mere end 5 år efter den pri-

mær operation versus 1,6% efter mastektomi, og forskellen var ikke signifikant. Det er ikke belyst, om bærere af en BRCA1 eller BRCA2 mutation har en højere risiko for nye primære tumorer efter lumpektomi.

Det er usikkert, om resultaterne af brystbevarende kirurgi hos patienter med arvelig brystkræft er den samme som i baggrunds patientpopulationen. Hos patienter over 60 år med arvelig brystkræft og hos patienter over 40 år med moderat øget risiko (15 – 30%) er risikoen for sekundær brystkræft formentlig ikke væsentlig øget. Hos patienter under 60 år, som er bærere af en risikogivende mutation i BRCA1, BRCA2 eller som tilhører en familie med dominant arvegang af brystkræft eller bryst- og æggestokkræft, kan det ikke udelukkes, at et brystbevarende indgreb øger patientens risiko for en ny primær tumor i brystet (niveau 5 evidens). Patienter, der tilhører sidstnævnte gruppe, bør derfor informeres om muligheden for mastektomi med primær rekonstruktion.

15.3.1.3 Adjuverende behandling

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

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

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

Ovariektomi har hos præmenopausale kvinder med primær brystkræft og 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 (18, 19) (1a evidens). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariektomi er sammenlignelig med effekten af anthracyklinbaseret kemoterapi (CEF), eller om ovariektomi givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen. [DBCG's retningslinier for endokrin behandling](#) indeholder en nøje gennemgang af emnet.

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

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

BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder da også, at en mutation i BRCA1 eller BRCA2 har betydning for flere cytotoksiske stoffers evne til at inducere apoptose (21, 22). Resultaterne er dog ikke konklusive, og må anses for præliminære, indtil der fremkommer kontrollerede kliniske undersøgelser over emnet.

- **Behandling med Tamoxifen i 5 år anbefales til alle patienter med ensidig arvelig brystkræft og østrogen receptor positiv tumor. Raloxifen og andre østrogen receptor modulatorer kan ikke anbefales udenfor randomiserede undersøgelser.**

EBCTCG analysen publiceret i 1998 dokumenterer, at Tamoxifen reducerer recidivraten og dødeligheden hos alle kvinder med primær brystkræft, når tumoren er østrogen receptor positiv eller har ukendt receptorstatus (23). Fem års behandling med Tamoxifen reducerer samtidigt risikoen for modsidig brystkræft med 47% (SD 9; $2p < 0.00001$). DBCG's retningslinier for medicinsk behandling indeholder en nøje gennemgang af emnet. Et case-kontrol studie viser, at den beskyttende effekt af Tamoxifen formentlig også er tilstede hos patienter med arvelig brystkræft (24). Hos patienter, der modtog behandling med Tamoxifen, var risikoen for modsidig brystkræft reduceret med 50%, og den beskyttende effekt var også tilstede hos patienter, der fik foretaget ovariektomi og/eller fik kemoterapi (24). Effekten af Raloxifen og andre selektive østrogen receptor modulatorer er ikke belyst hos patienter med primær brystkræft.

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

15.3.1.4 Sekundære maligne lidelser

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

Forekomsten af sekundære maligne lidelser kan skyldes arv af sygdomsdisponerende mutationer, fælles miljøfaktorer, behandlingen eller tilfældige sammenfald. Epidemiologiske undersøgelser fra Danmark (25, 26, 20), England (27), Finland (28), Slovenien (29) og USA (30) har alle vist en højere øget forekomst af maligne sygdomme specielt hos yngre patienter med brystkræft. I den første opgørelse fra Cancerregisteret (25) medtog man ikke oplysninger om sekundær brystkræft og opdelte ikke patienterne i aldersgrupper. En senere opgørelse fra Cancerregister (20) har vist en kumulativ risiko for sekundære maligne sygdomme på 31% efter 25 år, hos patienter, der fik diagnosticeret brystkræft før 40 års alderen. En moderat øget risiko blev endvidere påvist for lunge- og leverkræft. Ioniserende stråling er karcinogen og medfører i både terapeutiske og diagnostiske doser en risiko for kræftsygdomme. Selv efter terapeutiske doser har risikoen dog ikke kvantitativ betydning i epidemiologiske undersøgelser. Det må fortsat anses for uafklaret om strålebehandling øger risikoen for kontralateral brystkræft (31, 32, 33). Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft (23), men selv om risikorationen er 2,58 er den absolutte risiko stadig lille som følge af den lave hyppighed i baggrundsbefolkningen. Risikoen for bryst- og æggestokkræft er samtidigt forøget hos mødre og søstre til patienter, der fik påvist brystkræft før 40 års alderen (20, 34).

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

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

Risikoen for modsidig eller kontralateral brystkræft synes øget hos patienter med arvelig disposition. I lighed med samsidige tumorer, kan en modsidig tumor enten repræsentere et recidiv eller en sekundær tumor. I en retrospektiv undersøgelse af BRCA1/2 bærere fra Rotterdam var den aktuariske risiko for modsidig brystkræft 27% hos 74 patienter, der var 40 år eller yngre, 52% hos 50 patienter i alderen 41 – 50 år, 15% hos 29 patienter i alderen 51 – 60 år og 0% hos 11 patienter, der var ældre end 60 år (35). Den aktuariske risiko for modsidig brystkræft var i en multicenter retrospektiv undersøgelse 20% efter 5 år hos 71 BRCA1/2 bærere, sammenlignet med 2% i en matched kontrolgruppe (36). I en ligeledes retrospektiv undersøgelse af 305 Askenazi jødiske kvinder var hyppigheden af modsidig brystkræft ligeledes forøget (RR = 3,5; 95% CI: 1,8 – 8,7) (37). De tre retrospektive undersøgelser antyder, at risikoen for modsidig brystkræft er høj hos BRCA1/2 bærere. Livstidsrisikoen for modsidig brystkræft er ikke fastlagt i undersøgelser af veldefinerede populationer, men angives ofte som værende 50% hos BRCA2 bærere (BCLC 1999) og 65% hos BRCA1 bærere (38). Epidemiologiske undersøgelser har antydet, at bærere af ATM mutationer har en øget risiko for at udvikle modsidig brystkræft efter strålebehandling. Ingen af 57 patienter der udviklede modsidig brystkræft efter strålebehandling var dog bærere af tronkerende ATM mutationer (39). De publicerede arbejder giver ikke mulighed for at vurdere en eventuel interaktion mellem den genetiske disposition og behandlingen. Tamoxifen øger risikoen for sekundær livmoderkræft, men reducerer samtidigt risikoen for sekundær brystkræft. Hos præmenopausale kvinder reducerer ovariektomi risikoen for sekundær brystkræft, uanset om metoden er kirurgisk, aktinisk eller kemisk (kemoterapi).

Værdien af profylaktisk modsidig mastektomi er kun vurderet i en retrospektiv undersøgelse fra Mayo klinikken. Hos 829 patienter, der var behandlet med dobbeltsidig mastektomi for unilateral brystkræft, observerede forfatterne 5 modsidige cancere mod forventet 55,8 svarende til en risikoreduktion på 91% hos præmenopausale patienter og 87,4% hos postmenopausale patienter (40). Resultaterne svarer til resultaterne opnået med profylaktisk bilateral mastektomi.

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

15.3.1.5 Kontraception og HRT

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

Der er hos patienter med brystkræft ikke gennemført randomiserede undersøgelser med hormonal kontraception. Retrospektive undersøgelser har ikke demonstreret en negativ effekt ved brug af hormonal kontraception på diagnosetidspunktet (41), men der er end ikke retrospektive data der kan belyse betydningen af hormonal kontraception efter den primære kirurgi.

- **Patienter med arvelig brystkræft informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen.**

Hormonal substitution (HRT) medfører en lille øgning af risikoen for brystkræft, svarende til 2,3% årligt for nuværende brugere, men effekten forsvinder hurtigt efter ophør med HRT (42). Brugere af HRT har dog samtidigt en bedre prognose efter brystkræft, og den samlede effekt på overlevelsen er således uafklaret (43, 44). HRT anbefales sædvanligvis ikke hos kvinder med brystkræft. En række mindre case-serier har rapporteret lave recidivrater hos brystkræftpatienter, der var HRT brugere (45, 46, 47, 48, 49, 50), ligesom fem ud af seks kohortestudier ikke har vist en øgning af recidivrisikoen. Kun to af studierne har dog inkluderet mere end 50 HRT brugere, og disse to studier har samstemmende vist en overlevelsesgevinst hos brugere af HRT (51, 52). Der er en række metodologiske problemer forbundet med fortolkningen af observationelle studier, og i de aktuelle studier kan hverken selektionsbias eller confounding fuldstændig udelukkes. En endelig afklaring af betydningen af HRT kan kun fås fra randomiserede undersøgelser, men det har desværre vist sig næsten umuligt at rekruttere brystkræftpatienter i Danmark til HABITS protokollen. Det er ikke muligt på en teoretisk baggrund at afgøre om HRT har en speciel betydning for prognosen hos patienter med arvelig brystkræft, og dette er heller ikke belyst i kliniske undersøgelser.

Patienter med arvelig brystkræft informeres om fordele og ulemper ved hormonal substitution, specielt i forbindelse med oophorektomi og Tamoxifen. På nuværende tidspunkt kan HRT hverken anbefales eller frarådes.

15.3.2 Patienter med æggestokkræft

15.3.2.1 Resume

Formål

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

Metode

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

Anbefalinger

- Total abdominal hysterectomi, bilateral salpingo-oophorektomi, omentectomi samt optimal cytoreduktion anbefales til alle patienter med invasiv æggestokkræft.
- Retningslinierne for postoperativ kemoterapi er uafhængig af familiær disposition til æggestokkræft eller kendt risikogivende mutation i BRCA1 eller BRCA2.

- Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales, at følge det generelle program for efterkontrol til patienter med æggestokkræft.
- Mammografi anbefales som screeningsmetode til tidlig opsporing af senere brystkræft hos patienter med tidlige stadier af æggestokkræft (FIGO stadie I – II), der har en øget livstidsrisiko for brystkræft (> 15%). Anbefalingerne vedrørende 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 æggestokkræft og en høj livstidsrisiko (> 30%) for brystkræft.
- Der er uafklaret om hormonal substitution medfører en øget risiko for sekundær brystkræft hos patienter med arvelig æggestokkræft.

15.3.2.2 Kirurgi

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

Ved kræft, der alene er lokaliseret i æggestokkene (stadie 1a og 1b), er der internationalt konsensus om at anbefale total hysterectomi og bilateral salpingo-oophorektomi (53, 54). Dette indgreb kan kombineres med en fuldstændig stadieinddeling. Værdien af den primære kirurgiske behandling er ikke belyst i randomiserede kliniske undersøgelser, og den internationale konsensus baseres derfor i vid udstrækning på ekspertudsagn. Patienter med sygdomsspredning udenfor æggestokkene anbefales radikal kirurgisk cytoreduktion (55, 53).

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

15.3.2.3 Kemoterapi

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

Hos patienter med æggestokkræft baseres valget af medicinsk behandling alene på prognosen (53, 54, 55). Kemoterapi med paclitaxel plus cisplatin anbefales til tidligere ubehandlede patienter med FIGO stadie II, III og IV (niveau 1 evidens) (56, 57). Tumorcelle differentiering og cystruptur har en væsentlig prognostisk betydning hos patienter i FIGO stadie I (58), og hos meget unge patienter har småcellet æggestokkræft en dårlig prognose (59). BRCA1 og BRCA2 medvirker ved reparationen af DNA skader, og prækliniske forsøg antyder, at mutationer i BRCA1 kan have betydning for specielt effekten af taxanernes evne til at inducere apoptose (21, 22). Det er dog meget usikkert om resultaterne har en klinisk relevans.

15.3.2.4 Efterkontrol og profylakse

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

Værdien af kontrolundersøgelser efter afsluttet behandling for æggestokkræft er ikke vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, og følgelig er der heller ikke en international konsensus på dette område (54, 55). Patienter med arvelig æggestokkræft anbefales på denne baggrund, at følge den behandlende afdelings overordnede strategi for efterkontrol.

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

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

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

Der foreligger ikke undersøgelser, der kan belyse værdien af profylaktisk mastektomi hos patienter med arvelig æggestokkræft. Patienter med æggestokkræft i stadie I – II og samtidig favorabel histo-patologi kan sidestilles med raske arveligt disponerede kvinder, hvor retrospektive undersøgelser giver evidens (niveau 3B) for at profylaktisk mastektomi reducerer risikoen for brystkræft (60, 61). Dødeligheden af brystkræft kan dog være endog meget begrænset i en kohorte af patienter med arvelig æggestokkræft, på grund af konkurrerende dødsårsager samt mammografiscreening og tidssvarende behandling af brystkræft. Den selvoplevede risiko kan være skræmmende, og patienter, der er recidivfrie 1 år efter afsluttet behandling, og som efter klinisk rådgivning fastholder ønsket om profylaktisk mastektomi, bør ikke forhindres adgang til indgrebet.

15.3.2.5 Hormonal substitution

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

Oophorektomi reducerer risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder, der er arveligt disponerede for sygdommen (62, 63), og denne effekt ser også ud til at være tilstede hos kvinder, der efterfølgende modtager hormonal substitution. Tilsvarende viser store kohortestudier, at salpingo-oophorektomi hos præmenopausale kvinder i baggrundsbefolkningen medfører en reduktion af risikoen for brystkræft (64, 65).

Referencer:

1. Morris, A. D., Morris, R. D., Wilson, J. F., White, J., Steinberg, S., Okunieff, P., Arriagada, R., Le, M. G., Blichert-Toft, M. and van Dongen, J. A. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J.Sci.Am* 3:6-12; 1997.
2. Phillips, K. A., Andrulis, I. L. and Goodwin, P. J. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J.Clin Oncol* 17:3653-3663; 1999.

3. Anastassiades, O., Iakovou, E., Stavridou, N., Gogas, J. and Karameris, A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am J.Clin Pathol.* 99:238-243; 1993.
4. Noguchi, S., Kasugai, T., Miki, Y., Fukutomi, T., Emi, M. and Nomizu, T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2- associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 85:2200-2205; 1999.
5. Westman-Naeser, S., Bengtsson, E., Eriksson, O., Jarkrans, T., Nordin, B. and Stenkvist, B. Multifocal breast carcinoma. *Am J.Surg.* 142:255-257; 1981.
6. van Tienhoven, G., Voogd, A. C., Peterse, J. L., Nielsen, M., Andersen, K. W., Mignolet, F., Sylvester, R., Fentiman, I. S., van der, S. E., van Zijl, K., Blichert-Toft, M., Bartelink, H. and van Dongen, J. A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Cancer* 35:32-38; 1999.
7. Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K. W., Sylvester, R. J. and van Dongen, J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J.Clin Oncol* 19:1688-1697; 2001.
8. Anonymous Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355:1757-1770; 2000.
9. Chabner, E., Nixon, A., Gelman, R., Hetelekidis, S., Recht, A., Bornstein, B., Connolly, J., Schnitt, S., Silver, B., Manola, J., Harris, J. and Garber, J. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J.Clin Oncol* 16:2045-2051; 1998.
10. Haas, J. A., Schultz, D. J., Peterson, M. E. and Solin, L. J. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J.Sci.Am* 4:308-315; 1998.
11. Harrold, E. V., Turner, B. C., Matloff, E. T., Pathare, P., Beinfeld, M., McKhann, C., Ward, B. A. and Haffty, B. G. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J.Sci.Am* 4:302-307; 1998.
12. Smith, T. E., Lee, D., Turner, B. C., Carter, D. and Haffty, B. G. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:1281-1289; 2000.
13. Haffty, B. G., Ward, B. A., Matloff, E., Alvarez-Franco, M., Glazer, P. M., Turner, B. C. and Bale, A. Patients with germline BRCA1/2 mutations treated by lumpectomy and radiation therapy (L+RT) have similar risks of ipsilateral and contralateral second primary tumors. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 20:a2522000.
14. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., van den Bosch, L. M., Dahmen, G., van Geel, A. N., Tilanus-Linthorst, M. M., Bartels, C. C., Wagner, A., van den, O. A., Devilee, P., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 351:316-321; 1998.
15. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J.Clin Oncol* 18:3360-3369; 2000.
16. Gaffney, D. K., Brohet, R. M., Lewis, C. M., Holden, J. A., Buys, S. S., Neuhausen, S. L., Steele, L., Avizonis, V., Stewart, J. R. and Cannon-Albright, L. A. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother.Oncol* 47:129-136; 1998.
17. Leong, T., Whitty, J., Keilar, M., Mifsud, S., Ramsay, J., Birrell, G., Venter, D., Southey, M. and McKay, M. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 cancer predisposition genes in radiation hypersensitive cancer patients. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 48:959-965; 2000.
18. Stewart, H. J. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 117-120; 1992.
19. Ejlersen, B., Dombernowsky, P., Mouridsen, H. T., Kamby, C., Kjaer, M., Rose, C., Andersen, K. W., Jensen, M. B., Bengtsson, N. O. and Bergh, J. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc.Am Soc.Clin.Oncol.* 18:66a-66a; 1999.
20. Olsen, J. H., Seersholm, N., Boice, J. D., Jr., Kruger, K. S. and Fraumeni, J. F., Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer-- a population-based incidence study. *Br.J.Cancer* 79:673-679; 1999.
21. Ren, Q., Potoczek, B., Krajewski, S., Krajewska, M., Basu, A., Haldar, S., Reed, J. C. and Turner, B. C. Transcriptional Regulation of the BCL-2 Gene by Wild Type BRCA1 is Important in Regula-

- ting Response to DNA Damage-Induced Apoptosis. Proceedings of the AACR 42:2991-2991; 2001.
22. Cass, I., Varkey, T., Baldwin, R. L., Moslehi, R., Narod, S. A., Leuchter, R. S., Lagasse, L. D. and Karlan, B. Y. Improved chemosensitivity and survival in BRCA1 and BRCA2 heterozygotes with ovarian cancer. Proceedings of the AACR 42:1069-1069; 2001.
 23. Anonymous Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 351:1451-1467; 1998.
 24. Narod, S. A., Brunet, J. S., Ghadirian, P., Robson, M., Heimdal, K., Neuhausen, S. L., Stoppa-Lyonnet, D., Lerman, C., Pasini, B., de los, R. P., Weber, B. and Lynch, H. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet 356:1876-1881; 2000.
 25. Ewertz, M. and Mouridsen, H. T. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. Natl.Cancer Inst.Monogr 68:325-329; 1985.
 26. Andersson, M., Storm, H. H. and Mouridsen, H. T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. J.Natl.Cancer Inst. 83:1013-1017; 1991.
 27. Evans, H. S., Lewis, C. M., Robinson, D., Bell, C. M., Moller, H. and Hodgson, S. V. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. Br.J.Cancer 84:435-440; 2001.
 28. Teppo, L., Pukkala, E. and Saxen, E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. J.Natl.Cancer Inst. 75:207-217; 1985.
 29. Volk, N. and Pompe-Kirn, V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. Cancer Causes Control 8:764-770; 1997.
 30. Harvey, E. B. and Brinton, L. A. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. Natl.Cancer Inst.Monogr 68:99-112; 1985.
 31. Boice, J. D., Jr., Harvey, E. B., Blettner, M., Stovall, M. and Flannery, J. T. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. N.Engl.J.Med. 326:781-785; 1992.
 32. Storm, H. H., Andersson, M., Boice, J. D., Blettner, M., Stovall, M., Mouridsen, H. T., Dombernowsky, P., Rose, C., Jacobsen, A. and Pedersen, M. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. J.Natl.Cancer Inst. 84:1245-1250; 1992.
 33. Obedian, E., Fischer, D. B. and Haffty, B. G. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. J.Clin Oncol 18:2406-2412; 2000.
 34. Peto, J. and Mack, T. M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat.Genet. 26:411-414; 2000.
 35. Verhoog, L. C., Brekelmans, C. T., Seynaeve, C., Meijers-Heijboer, E. J. and Klijn, J. G. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. Br.J.Cancer 83:384-386; 2000.
 36. Pierce, L. J., Strawderman, M., Narod, S. A., Oliviotto, I., Eisen, A., Dawson, L., Gaffney, D., Solin, L. J., Nixon, A., Garber, J., Berg, C., Isaacs, C., Heimann, R., Olopade, O. I., Haffty, B. and Weber, B. L. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. J.Clin Oncol 18:3360-3369; 2000.
 37. Robson, M., Levin, D., Federici, M., Satagopan, J., Bogolminy, F., Heerdt, A., Borgen, P., McCormick, B., Hudis, C., Norton, L., Boyd, J. and Offit, K. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. J.Natl.Cancer Inst. 91:2112-2117; 1999.
 38. Easton, D. F., Ford, D. and Bishop, D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J.Hum.Genet. 56:265-271; 1995.
 39. Shafman, T. D., Levitz, S., Nixon, A. J., Gibans, L. A., Nichols, K. E., Bell, D. W., Ishioka, C., Isselbacher, K. J., Gelman, R., Garber, J., Harris, J. R. and Haber, D. A. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor. Genes Chromosomes.Cancer 27:124-129; 2000.
 40. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., McDonnell, S. K., Woods, J. E., Meyers, J. L., Couch, F. J., Frost, M. H., Sellers, T. A. and Jenkins, R. B. Contralateral prophylactic mastectomy (CMP) in women with a personal and family history of breast cancer (BC). Proc.Am Soc.Clin.Oncol. 20:a298; 2000.
 41. Sauerbrei, W., Blettner, M., Schmoor, C., Bojar, H. and Schumacher, M. The effect of oral contraceptive use on the prognosis of node positive breast cancer patients. German Breast Cancer Study Group. Eur.J.Cancer 34:1348-1351; 1998.
 42. Anonymous. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 350:1047-1059; 1997.

43. Schairer, C., Gail, M., Byrne, C., Rosenberg, P. S., Sturgeon, S. R., Brinton, L. A. and Hoover, R. N. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J.Natl.Cancer Inst.* 91:264-270; 1999.
44. Willis, D. B., Calle, E. E., Miracle-McMahill, H. L. and Heath, C. W., Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 7:449-457; 1996.
45. Stoll, B. A. Hormone replacement therapy for women with a past history of breast cancer. *Clin Oncol (R.Coll.Radiol.)* 2:309-312; 1990.
46. Powles, T. J., Hickish, T., Casey, S. and O'Brien, M. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 342:60-61; 1993.
47. Wile, A. G., Opfell, R. W. and Margileth, D. A. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J.Surg.* 165:372-375; 1993.
48. Vassilopoulou-Sellin, R., Theriault, R. and Klein, M. J. Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Gynecol.Oncol* 65:89-93; 1997.
49. Brewster, W. R., DiSaia, P. J., Grosen, E. A., McGonigle, K. F., Kuykendall, J. L. and Creasman, W. T. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int.J.Fertil.Womens Med.* 44:186-192; 1999.
50. Guidozi, F. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 64:59-63; 1999.
51. Eden, J. A., Bush, T., Nand, S. and Wren, B. G. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Meno-pause.* 2:67-72; 1995.
52. O'Meara, E. S., Rossing, M. A., Daling, J. R., Elmore, J. G., Barlow, W. E. and Weiss, N. S. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J.Natl.Cancer Inst.* 93:754-761; 2001.
53. Anonymous. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 273:491-497; 1995.
54. Kerbrat, P., Lhomme, C., Fervers, B., Guastalla, J. P., Thomas, L., Tournemaine, N., Basuyau, J. P., Cohen-Solal, C., Duvillard, P., Bachelot, T., Ray, I., Voog, E. and Dauplat, J. Ovarian cancer. *Br.J.Cancer* 84:18-23; 2001.
55. Berek, J. S., Bertelsen, K., du, B. A., Brady, M. F., Carmichael, J., Eisenhauer, E. A., Gore, M., Grenman, S., Hamilton, T. C., Hansen, S. W., Harper, P. G., Horvath, G., Kaye, S. B., Luck, H. J., Lund, B., McGuire, W. P., Neijt, J. P., Ozols, R. F., Parmar, M. K., Piccart-Gebhart, M. J. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann.Oncol* 10 Suppl 1:87-92; 1999.
56. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L. and Davidson, M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 334:1-6; 1996.
57. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., Stuart, G., Kaye, S., Vergote, I., Blom, R., Grimshaw, R., Atkinson, R. J., Swenerton, K. D., Trope, C., Nardi, M., Kaern, J., Tumolo, S., Timmers, P., Roy, J. A., Lhoas, F. et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J.Natl.Cancer Inst.* 92:699-708; 2000.
58. Vergote, I., De Brabanter, J., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., Gore, M. E., Kaern, J., Verrelst, H., Sjøvall, K., Timmerman, D., Vandewalle, J., Van Gramberen, M. and Trope, C. G. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176-182; 2001.
59. Tsai, J. Y., Saigo, P. E., Brown, C. and LaQuaglia, M. P. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 91:2065-2070; 2001.
60. Klijn, J. G., Janin, N., Cortes-Funes, H. and Colomer, R. Should prophylactic surgery be used in women with a high risk of breast cancer? *Eur.J.Cancer* 33:2149-2159; 1997.
61. Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., Petty, P. M., Sellers, T. A., Johnson, J. L., McDonnell, S. K., Frost, M. H. and Jenkins, R. B. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 340:77-84; 1999.
62. Guidozi, F. and Daponte, A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 86:1013-1018; 1999.
63. Rebbeck, T. R. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J.Clin Oncol* 18:100S-103S; 2000.
64. Struewing, J. P., Watson, P., Easton, D. F., Ponder, B. A., Lynch, H. T. and Tucker, M. A. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr*33-35; 1995.

65. Schairer, C., Persson, I., Falkeborn, M., Naessen, T., Troisi, R. and Brinton, L. A. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int.J.Cancer* 70:150-154; 1997.

15.4 Psykosociale og etiske aspekter

15.4.1 Risiko-opfattelse

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

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

15.4.2 Præsymptomatisk genetisk testning

Præsymptomatisk testning af raske personer indeholder potentielt andre problemstillinger end ved genetisk testning af patienter med kræft. Ens selvopfattelse kan ændres fra at være en rask person til en syg patient, idet tal for sygdomsrisiko mere eller mindre opfattes som risiko for død. Personen kan i værste fald opfatte det som en 100%'s "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 præsymptomatisk testning (5, 6). Nogle undersøgelser tyder på, at mutations-positive kvinder føler angst umiddelbart efter, at testresultatet er oplyst, men at de en måned efter ikke har øget hyppighed af depressioner og lign. (7, 8).

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

Fordele og ulemper ved præsymptomatisk testning kan omhandle følgende:

Mulige fordele ved mutations-positivt testresultat:

- Fjerner uvished om cancerisiko
- Bedre overlevelse pga. tidlig diagnose
- Familiemedlemmer med øget risiko kan identificeres
- Hjælp til planlægning af videre behandling (regelmæssige kontroller/profylaktisk operation)
- Ændret levevis (sund kost, motion, rygestop, realisering af fremtidsdrømme etc.)

Mulige problemer ved mutations-negativt testresultat:

- Emotionelle problemer (frygt, angst, depression, skyld)
- Ændrede familierelationer
- Planlægning af videre handling bliver nødvendig

Mulige fordele ved mutations-negativt testresultat:

- Lettelse
- Mutationen kan ikke videreføres til børnene
- Samme cancerrisiko som befolkningen

Mulige ulemper ved mutations-negativt testresultat:

- Falsk tryghed (cancerrisiko som befolkningen)
- Mindre opmærksom på symptomer på cancer
- Ændrede familierelationer
- Skyld overfor mutationspositive familiemedlemmer

15.4.3 Information af familien

Information af familiemedlemmer med øget risiko for cancer foregår oftest primært af den henviste person fulgt op af tilbud om genetisk rådgivning. I situationer, hvor kommunikationen i familien ikke er optimal, kan det være vanskeligt at sørge for tilstrækkelig information af familiemedlemmer, som er en forudsætning for, at de kan træffe et valg om yderligere oplysning og evt. kontroller, og så samtidig sikre personens autonomi (og ret til ikke at vide) (10).

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.

15.4.4 Prænatal diagnostik

Nogle familier efterspørger muligheden for prænatal diagnostik, og 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 (11).

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

15.4.5 Genetisk diskrimination

Lovgivningen forbyder oplysning om genetisk testning til forsikringselskaber og til arbejdsgiver. Ved ansøgning om f.eks. førtidspension kan ansøger kræves oplysning om genetisk testning. Dette står i modsætning til forholdet ved ansøgning om privat pensionsordning (10). Ved adoptionsansøgning er forholdet uafklaret.

15.4.6 Patientforening

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

Referencer:

1. Gagnon, P., Massie, M. J. and Kash, K. M. Perception of breast cancer risk and psychological distress in women attending a surveillance program. *Psyco-Oncology* 5:259-269; 1996.
2. Lerman, C. and Schwartz, M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 28:145-155; 1993.
3. Hopwood, P., Shenton, A., Lalloo, F., Evans, D. G. and 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.* 38:139; 2001.
4. Lerman, C., Lustbader, E., Rimer, B., Daly, M., Miller, S., Sands, C. and Balshem, A. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 87:286-292; 1995.
5. Carter, C. L. and Hailey, B. J. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women Health* 28:73-91; 1999.
6. Lerman, C., Narod, S., Schulman, K., Hughes, C., Gomez-Caminero, A., Bonney, G., Gold, K., Trock, B., Main, D., Lynch, J., Fulmore, C., Snyder, C., Lemon, S. J., Conway, T., Tonin, P., Lenoir, G. and Lynch, H. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 275:1885-1892; 1996.
7. Croyle, R. T., Smith, K. R., Botkin, J. R., Baty, B. and Nash, J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol.* 16:63-72; 1997.
8. Lerman, C., Schwartz, M. D., Narod, S. and Lynch, H. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. *J.Consult.Clin.Psychol.* 65:414-420; 1996.
9. Hatcher, M. B., Fallowfield, L. and A'Hern, R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 322:762001.
10. Det Etske Råd. Gen-undersøgelser af raske: redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. 2000.
11. Lerman, C., Seay, J., Balshem, A. and Audrain, J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J.Med.Genet.* 57:385-392; 1995.