



Arvelig mammacancer

– Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. december 2022 (DBCG)

Administrativ godkendelse

3. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. oktober 2024

INDEKSERING

Mamma cancer, arvelig mamma cancer, genetisk diagnostik, DBCG.

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Nyt siden sidst (ændringslog)..... | 2 |
| 1. anbefalinger (Quick guide)..... | 3 |
| Henvisningskriterier..... | 3 |
| Estimering af mammacancerrisiko for raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant..... | 3 |
| Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med moderat penetrans..... | 4 |
| Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med høj penetrans..... | 4 |
| Surveillance og risikoreducerende mastektomi..... | 4 |
| Estimering af risiko for kontralateral mammacancer for patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant..... | 4 |
| 2. Introduktion..... | 5 |
| 3. Grundlag..... | 7 |
| Henvisningskriterier..... | 7 |
| Estimering af mammacancerrisiko for raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant..... | 9 |
| Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med moderat penetrans..... | 10 |
| Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med høj penetrans..... | 11 |
| Surveillance og risikoreducerende mastektomi..... | 13 |
| Estimering af risiko for kontralateral mammacancer for patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant..... | 15 |
| 4. Referencer..... | 17 |
| 5. Metode..... | 19 |
| 6. Monitorering..... | 19 |
| 7. Bilag..... | 20 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 21 |

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|----------------------------------|--|
| Formål | Afsnit om analyserede gener er opdateret og inkluderer nu moderatrisiko gener. |
| Anbefalinger | Anbefaling 1 er opdateret mht. alder og 2a er ny. |
| Litteratur- og evidensgennemgang | Ny litteratur er tilføjet. |

1. Anbefalinger (Quick guide)

Henvisningskriterier

1. **Mistanke om arvelig disposition til mammacancer bør rejses i familier, hvor mindst ét af følgende kriterier er opfyldt (B):**
 - a. en kvinde med mammacancer påvist før 50-årsalderen.
 - b. en kvinde med mammacancer, hvor den invasive tumorkomponent er ER negativ og HER2 normal og/eller har "basal-like" genekspression.
 - c. en kvinde med bilateral mammacancer.
 - d. en kvinde med ovariecancer uanset alder og histologisk type.
 - e. \geq to førstegradsslægtninge med mammacancer.
 - f. en mand med mammacancer

2. **Der bør henvises til genetisk risikovurdering og rådgivning i familier, hvor: (C)**
 - a. en sygdomsdisponerende genvariant vil få behandlingsmæssig konsekvens.
 - b. der er mistanke om en arvelig disposition, jf. ovenstående.
 - c. der er påvist en sygdomsdisponerende genvariant, der disponerer til mammacancer.
 - d. der tidligere er påvist en genvariant af ukendt betydning (VUS, variant of unknown significance, C3), som nu ønskes revurderet for, om den disponerer til mammacancer.
 - e. det tidligere er vurderet, at der nedarves en øget risiko for mammacancer, og hvor der er indikation for ny konsultation f.eks. pga. nye cancertilfælde i familien, at patienten nærmer sig alderen, hvor hun tidligere er anbefalet undersøgelsesprogram eller fordi patienten har brug for en opfølgning.

Estimering af mammacancerrisiko for raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant

3. **I familier, hvor der ikke er påvist en patogen variant, kan risikoen for udvikling af mammacancer estimeres ved hjælp af estimeringsværktøjet CanRisk (B)**

Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med moderat penetrans

4. Mange patogene varianter i *ATM*, *CHEK2* og *NF1* er forbundet med moderat øget risiko for mammacancer. Den samlede risiko for mammacancer kan modificeres af familieanamnesen, hvorfor kvindens samlede risiko estimeres vha. CanRisk (B)

Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med høj penetrans

5. De fleste patogene varianter i *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53* er forbundet med væsentligt øget risiko for mammacancer. Mammacancerrisikoen fremgår af Tabel 2 (B)

Surveillance og risikoreducerende mastektomi

6. For kvinder, som anbefales surveillance på baggrund af familiær eller genetisk disposition til mammacancer, fremgår anbefalet modalitet og alder for opstart og afslutning af opfølgning af Tabel 3 (B)

Estimering af risiko for kontralateral mammacancer for patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant

7. En patients risiko for udvikling af kontralateral mammacancer skal vurderes individuelt (C).

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Denne guideline vedrører estimering af en rask kvindes risiko for at udvikle mammacancer, og forebyggende håndtering af kvinder med forøget risiko for udvikling af mammacancer. Den er bygget på guidelines udarbejdet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik's udvalg onkoGENet, som er hovedansvarlig for opdatering af disse guidelines, og hvorfra tabeller er kopieret.

Patientgruppe

Patientgruppen berørt af denne guideline er dels raske kvinder, hvor der er mistanke om arvelig disposition, og dels kvinder med mammacancer, som skal tilbydes udredning for genetisk disposition. Derudover beskriver guidelinen håndtering af kvinder med øget risiko for udvikling af mammacancer.

Baggrund

I perioden 2011-2015 blev der registreret 4668 nye tilfælde af mammacancer årligt blandt danske kvinder. Hvilket svarer til en kumuleret risiko ved 80 års alderen på 12% (1).

Disponerende faktorer for mammacancer

1. Miljømæssige/ikke-genetiske faktorer: Personlige risikofaktorer og ekspositioner så som tætheden af kirtelvævet i mammae, alder ved menarche og menopause, alder ved første fødsel, amning, brug af p-piller, hormonsubstitution og alkoholforbrug påvirker alle risikoen for udvikling af mammacancer. Disse faktorer bidrager hver især kun med en begrænset risiko, hvilket gør det svært at anvende dem til risikoestimering enkeltvis. Samlet kan de dog være anvendelige (2, 3).
2. Familiær disposition: Slægtninge med mammacancer, herunder alder ved sygdomsdebut, køn og forekomst af kontralateral mammacancer hos disse har betydning for den familiære disposition. Vores nuværende viden om genetiske risikoprofiler kan blot gøre rede for en del af den familiære ophobning (4, 5).
3. Monogen disposition: Der kendes flere gener, hvori sygdomsdisponerende varianter øger risikoen for udvikling af mammacancer væsentligt (6)[1a]. Kvinder, født med en patogen variant i et af disse gener har en øget risiko for udvikling af mammacancer, men risikoen afhænger også af kvindens familiehistorie (7)[1a]. Reduktionen i estimeret sygdomsrisiko efter en negativ prædiktiv gentest vil være størst i familier hvor en højpenetrant variant (som f.eks. mange varianter i *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53*) co-segregerer med mammacancer, mens reduktionen er mindre, hvis der er testet for en variant med lavere penetrans (som f.eks. mange varianter i *CHEK2* og *ATM*) (8).

Genetisk udredning og rådgivning

Patienter og raske pårørende henvises til genetisk udredning og rådgivning i henhold til guidelines udarbejdet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) (er under opdatering). Personer med mistanke om genetisk disposition til mammacancer henvises i henhold til vejledende kriterier, som er udarbejdet af DSMG, se nedenfor (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/11/Henvisningskriterier-version-1-december-2019_red.pdf og <https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2022/11/Risiko-for-mammacancer.pdf>).

Vedr. prædiktiv gentest af raske slægtninge har DSMG udarbejdet retningslinjer (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2017/08/Prediktivgentest_DSMG_2016.pdf).

Alle stamtræer lagres i Dansk Stamtræsdatabase, som ejes af de klinisk genetiske afdelinger og kræver samtykke til registrering af slægtninge (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2021/04/dsmg-guidelines_PASS-faellesinstruks.pdf).

Molekylærgenetisk analyse

Familieanamnesen er i sig selv ikke tilstrækkelig til at identificere alle bærere af sygdomsdisponerende varianter i *BRCA1* og *BRCA2* (9, 10). Screening af et genpanel relateret til mammacancer bør foreslås, hvis den rådsøgende har en væsentlig sandsynlighed for at have en monogen disposition.

Det er ofte hensigtsmæssigt at screene den person i familien, der med størst sandsynlighed bærer en sygdomsdisponerende genvariant, dvs. en person med en fænotype som modsvarer den mistænkte genotype, se Tabel 2. Hvis der ikke er adgang til en blod- eller vævsprøve, kan man overveje gentest af relevante slægtninge (11).

Der findes forskellige redskaber som kan estimere en persons sandsynlighed for at bære en sygdomsdisponerende variant i *BRCA1*, *BRCA2* eller *PALB2*, som for eksempel BRCAPRO, Manchester Score, IBIS og CanRisk, alle med hver deres styrker og svagheder (12). I Danmark anbefales det at anvende CanRisk, og DSMG har udarbejdet instruks for anvendelsen af CanRisk (er under opdatering).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Henvisningskriterier

1. **Mistanke om arvelig disposition til mammacancer bør rejses i familier, hvor mindst ét af følgende kriterier er opfyldt (B):**
 - a. en kvinde med mammacancer påvist før 50-årsalderen.
 - b. en kvinde med mammacancer, hvor den invasive tumorkomponent er ER negativ og HER2 normal og/eller har "basal-like" genekspression.
 - c. en kvinde med bilateral mammacancer.
 - d. en kvinde med ovariecancer uanset alder og histologisk type.
 - e. \geq to førstegradsslægtninge med mammacancer.
 - f. en mand med mammacancer
2. **Der bør henvises til genetisk risikovurdering og rådgivning i familier, hvor: (C)**
 - a. en sygdomsdisponerende genvariant vil få behandlingsmæssig konsekvens.
 - b. der er mistanke om en arvelig disposition, jf. ovenstående.
 - c. der er påvist en sygdomsdisponerende genvariant, der disponerer til mammacancer.
 - d. der tidligere er påvist en genvariant af ukendt betydning (VUS, variant of unknown significance, C3), som nu ønskes revurderet for, om den disponerer til mammacancer.
 - e. det tidligere er vurderet, at der nedarves en øget risiko for mammacancer, og hvor der er indikation for ny konsultation f.eks. pga. nye cancertilfælde i familien, at patienten nærmer sig alderen, hvor hun tidligere er anbefalet undersøgelsesprogram eller fordi patienten har brug for en opfølgning.

Personer som kan henvises:

- Personer med cancer
- Rask person, der er førstegradsslægtning eller andengradsslægtning via en mand, til en person med cancer og/eller en person, der bærer en sygdomsdisponerende genvariant.

- Forældre, børn og søskende er førstegradsslægtninge.
- Forældres søskende, bedsteforældre og børnebørn er andengradsslægtninge.

Litteratur- og evidensgennemgang

Disse kriterier er udarbejdet af og opdateres af DSMGs udvalg onkoGENet.

Terminologi for risiko

Risiko for mammacancer klassificeres i tre grupper, jf. Tabel 1:

- Væsentligt øget risiko
- Moderat øget risiko
- Ikke væsentligt øget risiko

Klassificeringen foretages på baggrund af resultatet af molekulærgenetisk analyse og/eller individuel CanRisk-beregning.

Væsentlig øget risiko for mammacancer

Individer, hvor intervalrisikoen fra 40 - 50 år er >8% og/eller den kumulerede risiko fra 20-80 år er $\geq 30\%$.

Herunder:

- Væsentligt øget risiko bestemt ved CanRisk beregning
- **HBOC**: Hereditær disposition til mamma- og ovariecancer (personer der som udgangspunkt bærer en patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*).
- **HBC**: Hereditær disposition til mammacancer (personer med patogen variant i *PALB2* eller et andet gen, hvor en patogen variant medfører væsentlig øget risiko for udvikling af mammacancer, f.eks. *CDH1*, *PTEN*, *STK11* og *TP53*, som er knyttet til specifikke syndromer, se Tabel 2.

Moderat øget risiko for mammacancer:

Individer, som ikke opfylder et af kriterierne for væsentligt øget risiko og hvor intervalrisikoen fra 40 - 50 år er $\geq 3\%$ og $\leq 8\%$ og/eller den kumulerede risiko fra 20-80 år er $\geq 20\%$ og $<30\%$.

Ikke væsentligt øget risiko:

Individer, hvor intervalrisikoen fra 40 - 50 år er $<3\%$ og den kumulerede risiko fra 20-80 år er $<20\%$.

Tabel 1. Terminologi for risiko

| | Ikke væsentligt øget risiko | Moderat øget risiko* | Væsentligt øget risiko |
|---------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| Kumuleret risiko 40-50 år | <3% og | ≥3% og ≤8% og/eller | >8% og/eller |
| Kumuleret risiko 20-80 år | <20% | ≥20% og < 30% | ≥30% |

*Hvis kvindens risici opfylder både kriterierne for "Væsentligt øget risiko" og for "Moderat øget risiko" bruges estimatet "Væsentligt øget risiko"

Estimering af mammacancerrisiko for raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant

3. I familier, hvor der ikke er påvist en patogen variant, kan risikoen for udvikling af mammacancer estimeres ved hjælp af estimeringsværktøjet CanRisk (B)

Litteratur- og evidensgennemgang

I familier, hvor der ikke er påvist en patogen variant, estimeres risikoen for udvikling af mammacancer ved hjælp af estimeringsværktøjet CanRisk. CanRisk er valideret i flere populationer (13, 14). Beregningen foretages på baggrund af den bedst tilgængelige viden om familien på rådgivningstidspunktet. DSMG har udarbejdet instruks for anvendelse af BOADICEA (opdatering til CanRisk pågår), hvor det er vigtigt med validerede diagnoser også hos slægtninge (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/02/Instruks-for-brug-af-BOADICEA_v1.pdf).

Risiko for mammacancer estimeres for det enkelte individ på baggrund af hendes relation til afficerede slægtninge og under hensyntagen til resultat af eventuelle genundersøgelser. Da man i Danmark anbefaler mammografi til kvinder fra 50 års alderen, og validitet og ulemper ved mammografi varierer med kvindens alder, estimeres kvindens risiko for 10-års intervallet fra 40-50-år. Hvis den kumulerede risiko i dette interval er ≥ 3 % eller hvis den kumulerede risiko fra 20-80 år ≥ 20% vurderes risikoen for mammacancer at være øget. Risikoen klassificeres i henhold til terminologien i Tabel 1.

Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med moderat penetrans

- 4. Mange patogene varianter i *ATM*, *CHEK2* og *NF1* er forbundet med moderat øget risiko for mammacancer. Den samlede risiko for mammacancer kan modificeres af familieanamnesen, hvorfor kvindens samlede risiko estimeres vha. CanRisk (B)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Kvinder med patogene *ATM*, *CHEK2* og *NF1* varianter følges med årlig mammografi fra 40-50 årsalderen (B). Ved familieanamnese med mammacancer estimeres kvindens samlede risiko for mammacancer vha. CanRisk.

Det er veletableret, at heterozygoti for en række varianter i *ATM* og *CHEK2* er forbundet med en moderat øgning af risikoen for mammacancer (6, 15-17).

Fordi varianterne kun modificerer risikoen for mammacancer moderat, er det i højere grad relevant at tage højde for familieanamnesen og andre individuelle faktorer, jf. tidligere.

Man kan estimere, at en kvinde, som får påvist en patogen variant i *ATM*, *CHEK2* eller *NF1*, og hos hvem der ikke er oplysninger om mammacancer i familien, har moderat øget risiko for mammacancer, og anbefale surveillance i henhold til dette, jf. Tabel 3.

Hvis der er oplysninger om mammacancer i familien, estimeres kvindens samlede risiko for mammacancer vha. CanRisk.

Kun trunkerende varianter i *ATM* og *CHEK2* kan indtil videre anvendes i CanRisk, og det er derfor fortrinsvis trunkerende varianter, som anvendes klinisk (15, 18, 19).

Heterozygoti for enkelte varianter, f.eks. NM_000051.4(*ATM*):c.7271T>G (p.Val2424Gly) og homozygoti for NM_007194.4(*CHEK2*):c.1100del (p.Thr367fs) medfører væsentligt øget risiko for mammacancer (20, 21). Surveillance fremgår af Tabel 3.

Hvad angår risiko for mammacancer, anbefales gentest for familiens variant i *CHEK2* eller *ATM* til den slægtning, hvor det kan have en klinisk konsekvens; i udgangspunktet kvindelige første- og andengradsslægninge mellem 30 og 50 år.

Patogene varianter i *ATM* er foruden mammacancer forbundet med risiko for ataxia teleangiectasia, med autosomal recessiv arvegang. I forhold til ataxia teleangiectasia håndteres anlægsbærerundersøgelse og evt. partnerscreening jf. DSMG's holdningspapir "Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme".

Kvinder med patogene varianter i *NF1* kan anbefales surveillance i henhold til moderat øget risiko for mammacancer, jf. Tabel 3, dog under hensyntagen til familieanamnesen. Heterozygoti for patogene varianter i

NF1 kan give manifestationer relateret til neurofibromatose type 1. Behov for familieudredning herfor vurderes individuelt.

Estimering af mammacancerrisiko for bærere af en sygdomsdisponerende genvariant med høj penetrans

5. De fleste patogene varianter i *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53* er forbundet med væsentligt øget risiko for mammacancer. Mammacancerrisikoen fremgår af Tabel 2 (B)

Litteratur- og evidensgennemgang

Enkelte varianter i ovennævnte gener kan være forbundet med lavere penetrans. For disse varianter fastlægges eventuelle ændringer af surveillanceprogrammet af DSMG's udvalg OnkoGENet. Alle ovennævnte gener nedarves med autosomal dominant arvegang, med 50% risiko for at bære genforandringen, som 1.gradsslægtninge (børn, søskende og forældre) til en genbærer, uanset køn. Der er mulighed for præsymptomatisk gentest fra 18 års alderen, medmindre det vil få en klinisk konsekvens før 18 års alderen.

Tabel 2.

| Geno-fænotypekorrelation vedrørende mammacancer, hos kvinder der er heterozygote for de hyppigste patogene varianter i de anførte gener | | | | | |
|---|---|--|--|---|---|
| ▣ se specifikke guidelines på DSMG's hjemmeside (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/08/National-guideline-for-estimering-af-kvindens-risiko-for-mammacancer-version-1.2.pdf) | | | | | |
| | Hyppeghed blandt kvinder med mammacancer/raske (%) (22) | Gennemsnitlig debutalder ved mammacancer | Karakteristika ved mammacancer | Risiko for andre cancerformer | Kumuleret sygdomsrisiko ved 70 år (* 80 år) (95% CI) |
| BRCA1 | 0,85/0,11 | 42 år | Oftest IDC, ER-negativ og med normal HER2-ekspression. Øget hyppighed af IDC med medullær uddifferentiering. | HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom. | C. mam.: 60% (44%-75%) Kontralateral c. mam.: 83% (69%-94%) C. ovarii: 59% (43%-76%) (23) |
| BRCA2 | 1,29/0,24 | 47 år | Ofte IDC, ER-positiv og med | HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom. | C. mam.: 55% (41%-70%) Kontralateral c. |

| | | | | | |
|--------------|-----------|--------------------|--|--|---|
| | | | normal HER2-ekspression. | | mam.:62% (44%-80%) C. ovarii: 17% (8%-34%) (23) |
| CDH1 | 0,05/0,02 | 53 år (24) | ILC. | Hereditary diffuse gastric cancer Diffust spredende ventrikel cancer. | *C. mam.: 42% (35%-51%) (25) Risikoen for kontralateral c. mam. er uafklaret. |
| PALB2 | 0,46/0,12 | 49 år | Ofte IDC og i 30% af tilfældene ER-negativ og med normal HER2-ekspression. | Uafklaret. | C. mam. uden familiær forekomst: 33% (25%-44%) (26) C. mam. med betydende familiær forekomst: 58% (50%-66%) (26) |
| PTEN | 0,02/0,01 | 38, 46 år (27, 28) | Ofte IDC (27) | Cowden syndrom^α Thyroidea-, endometrie-, colon- og renal cancer, samt melanom og benigne tumors. | C. mam.: 85% (71%-99%) (28) |
| STK11 | - | 37 år | - | Peutz-Jeghers syndrom^α Gastrointestinal cancer, pancreascancer og cancer i kvindelige kønsorganer(29) | C. mam.: 45% (27%-68%) (30) |
| TP53 | 0,06/0,01 | 35 år | Ofte IDC med HER2 overekspression. | Li-Fraumeni syndrom^α Risiko for sarkom, cerebral tumor og adrenocorticalt carcinom | *C. mam.: 79% *Kontralateral c. mam.: 31% (23) |

IDC: Invasivt ductalt carcinom; ILC: Invasivt lobulært carcinoma

Surveillance og risikoreducerende mastektomi

- 6. For kvinder, som anbefales surveillance på baggrund af familiær eller genetisk disposition til mammacancer, fremgår anbefalet modalitet og alder for opstart og afslutning af opfølgning af Tabel 3 (B)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Mammografi anvendes som udgangspunkt ikke før 30 års alderen. Undersøgelserne ophører, hvis der foretages risikoreducerende mastektomi. Hvis kvinden på rådgivningstidspunktet er yngre end den alder, hvor det anbefalede screeningsprogram begynder, anbefales kvinden at tage kontakt til den genetiske afdeling, når hun nærmer sig alderen for opstart af screening. Kvinder, som ikke har væsentlig øget risiko for mammacancer, anbefales at følge befolkningscreeningen, som består i screeningsmammografi fra 50 til 69 års alderen (27, 28).

Kvinder, som vurderes til væsentlig øget risiko for mammacancer, skal anbefales årlig klinisk mammografi fra 30-50 års alderen.

Kvinder, som bærer en højpenetrant genvariant, skal radiologisk vurderes om de ligeledes skal have foretaget MR af mammae, hvor blandt anden tætheden af kirtelvævet indgår i vurderingen (se tabel 3).

Kvinder, som vurderes til moderat øget risiko, skal tilbydes årlig mammografi fra 40-50 år, hvor det er en radiologisk vurdering, om der skal suppleres med en ultralydsscanning.

Risikoreducerende mastektomi

Kvinder, som vurderes til væsentlig øget risiko for mammacancer, skal informeres om fordele kontra ulemper ved risikoreducerende mastektomi under hensyntagen til alder og anden comorbiditet. Her henvises i øvrigt til kapitel 4: Kirurgisk behandling (udarbejdet af DBCG's Kirurgiske udvalg).

Table 3. Radiologisk surveillanceprogram for kvinder med øget risiko for mammacancer udarbejdet i samråd med Radiologisk Udvalg, samt angivelse af mulighed for risikoreducerende mastektomi.

| Surveillance i forhold til risikoprofil og kvindens alder | | | | | | | |
|---|----------------------------------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Alder | Moderat øget risiko ¹ | Væsentlig øget risiko for mammacancer ² | | | | | |
| | | Ej påvist patogen variant | <i>PALB2, STK11, PTEN</i> m.fl. ³ | <i>CDH1</i> ⁴ | <i>TP53</i> ⁵ | <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> |
| 20-24 | - | - | - | - | Årlig MR-mammae | - | - |
| 25-29 | - | - | - | - | Årlig MR-mammae | Årlig MR-mammae | - |
| 30-39 | - | Årlig klinisk mammografi ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig MR-mammae | Årlig MR-mammae | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ |
| 40-49 | Årlig mammografi ⁷ | Årlig klinisk mammografi ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig MR-mammae | Årlig MR-mammae | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ |
| 50-69 | Screeningsmammografi hvert 2. år | Screeningsmammografi ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig MR-mammae | Årlig MR-mammae | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ | Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae ⁶ |
| 70+ | - | - | Screeningsmammografi hvert 2. år ⁶ | Individuel vurdering ⁶ | Individuel vurdering ⁶ | Screeningsmammografi hvert 2. år ⁶ | Screeningsmammografi hvert 2. år ⁶ |
| Mulighed for risikoreducerende mastektomi | | | | | | | |

1. Intervalrisiko 40-50 år $\geq 3\%$ og $\leq 8\%$ **og/eller** 20-80 års kumuleret risiko ≥ 20 og $<30\%$ **og** kriterier for væsentlig øget risiko ikke opfyldt.
2. Intervalrisiko 40-50 år $>8\%$ og/eller 20-80 års kumuleret risiko $\geq 30\%$.
3. F.eks. heterozygoti for NM_000051.4(ATM) c.7271T>G (p.Val2424Gly) eller homozygoti for NM_007194.4(CHEK2) c.1100del*(p.Thr367fs).
4. Altid mammacancer af lobulær type, som dårligt erkendes ved mammografi og UL-mammae.
5. Personer med TP53-variant er særligt følsomme for radioaktiv stråling.
6. Relevant undersøgelsesmodalitet angives på baggrund af radiologens kliniske vurdering, hvor blandt andet tæthed af kirtelvæv indgår. Årlig MR af mammae ophører når det radiologisk vurderes at klinisk mammografi er sufficient.
7. Relevant undersøgelsesmodalitet angives på baggrund af radiologens kliniske vurdering, hvor blandt andet tæthed af kirtelvæv indgår.

Estimering af risiko for kontralateral mammacancer for patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant

7. En patients risiko for udvikling af kontralateral mammacancer skal vurderes individuelt (C)

Litteratur- og evidensgennemgang

Risiko for kontralateral mammacancer vurderes individuelt. Indikation for kontralateral risikoreducerende mastektomi hos kvinder behandlet for mammacancer i alderen 40-65 år, og som ikke bærer en patogen variant, vurderes individuelt evt. i et multidisciplinært team, under hensyntagen til personlige risikofaktorer, så som tætheden af kirtelvæv i mammae og hormonelle faktorer, høj BMI (BMI >30 , 1,54 OR), bilateral mammacancer hos 1.gradsslægtninge, tidlig mamma-cancer hos 1. gradsslægtninge, tumorbiologi, morbiditet, som følge af asymmetri, psykiske faktorer og comorbiditet (31-33). Resultatet af eventuel genetisk udredning og viden om familieanamnese indgår i den samlede vurdering (34).

Der henvises generelt til DSMG's retningslinjer (<https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/08/National-guideline-for-estimering-af-kvindes-risiko-for-mammacancer-version-1.2.pdf>).

Patientværdier og – præferencer

Der er forskel i patienters ønske om genetisk udredning, rådgivning og molekylærgenetiske analyser. Det er derfor vigtigt, at patienten og eventuelt også dennes nære slægtninge er grundigt informeret om fordele vs. ulemper ved dette tilbud, så de kan træffe et valg uden pres fra ekstern side.

Rationale

Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Nordcan, <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
2. Takkar N, Kochhar S, Garg P, Pandey AK, Dalal UR, Handa U. Screening methods (clinical breast examination and mammography) to detect breast cancer in women aged 40-49 years. *J Midlife Health*. 2017;8(1):2-10.
3. Gail MH, Pfeiffer RM. Breast Cancer Risk Model Requirements for Counseling, Prevention, and Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(9):994-1002.
4. NICE, Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer; Clinical guideline [CG164] Last updated: March 2017; www.nice.org.uk [
5. Li H, Feng B, Miron A, Chen X, Beesley J, Bimch E, et al. Breast cancer risk prediction using a polygenic risk score in the familial setting: a prospective study from the Breast Cancer Family Registry and kConFab. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19(1):30-5.
6. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-6.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
8. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, Simard J, Pharoah PD, Easton DF, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(12):1190-8.
9. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Maehle L, Undlien DE, et al. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*. 2017;17(1):438.
10. Nilsson MP, Winter C, Kristoffersson U, Rehn M, Larsson C, Saal LH, et al. Efficacy versus effectiveness of clinical genetic testing criteria for BRCA1 and BRCA2 hereditary mutations in incident breast cancer. *Fam Cancer*. 2017;16(2):187-93.
11. Cruger DG, Kruse TA, Gerdes AM. 'Indirect' BRCA1/2 testing: a useful approach in hereditary breast and ovarian cancer families without a living affected relative. *Clin Genet*. 2005;68(3):228-33.
12. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(2):263-84.
13. Maclnnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, Dite GS, Dowty JG, Aujard K, et al. Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1296-301.
14. Stahlbom AK, Johansson H, Liljegren A, von Wachenfeldt A, Arver B. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. *Fam Cancer*. 2012;11(1):33-40.
15. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39.
16. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-57.
17. Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, Agnese DM, Carson WE. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17:12.

18. Boonen R, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z, et al. Functional Analysis Identifies Damaging CHEK2 Missense Variants Associated with Increased Cancer Risk. *Cancer Res.* 2022;82(4):615-31.
19. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2019;21(8):1708-18.
20. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(4):R73.
21. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet.* 2018;55(6):372-7.
22. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-51.
23. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
24. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1348-53.
25. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23-32.
26. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
27. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7.
28. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol.* 1998;29(1):47-53.
29. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(7):606-11.
30. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006;12(10):3209-15.
31. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):375-97.
32. Kenny R, Reed M, Subramanian A. Mastectomy for risk reduction or symmetry in women without high risk gene mutation: A review. *Int J Surg.* 2018;50:60-4.
33. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD002748.
34. Reiner AS, John EM, Brooks JD, Lynch CF, Bernstein L, Mellekjaer L, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):433-9.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc, med udgangspunkt i retningslinjekapitel 19 omhandlende genetik og guidelines udarbejdet af DSMG (www.dsmg.dk).

Litteraturgennemgang

Medlemmer af DSMGs Genetiske udvalg OnkoGENet har gennemgået litteraturen, og de specifikke forfattere fremgår af guidelines på DSMGs hjemmeside.

Formulering af anbefalinger

DSMG's Genetiske udvalg OnkoGENet har udarbejdet retningslinjerne, som er gennemgået og godkendt af DBCGs Genetiske udvalg.

Interessentinvolvering

Se ovenfor.

Høring og godkendelse

Se ovenfor.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne udløser ikke en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

DBCG's Genetiske udvalg.

- Lone Krøldrup Kristensen, klinisk genetik, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Anne-Marie Gerdes, klinisk genetik, professor, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Ingen af ovenstående forfattere har interessekonflikter i indeværende arbejde.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Ingen forslag.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til DSMG guidelines.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.