



Arvelig mammacancer

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

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

23. november 2020 (DBCG)

Administrativ godkendelse

22. december 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. oktober 2021

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Henvisningskriterier	2
Estimering af mammacancerrisiko hos raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant.....	3
Estimering af risiko for kontralateral mammacancer hos patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant.....	3
Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en moderat risiko genvariant	3
Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en højpenetrant patogen genvariant.....	3
Surveillance og risikoreducerende mastektomi	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	6
Henvisningskriterier	6
Estimering af mammacancerrisiko hos raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant.....	7
Estimering af risiko for kontralateral mammacancer hos patienter, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant.....	8
Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en moderat risiko genvariant	9
Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en højpenetrant patogen genvariant.....	9
Surveillance og risikoreducerende mastektomi	11
4. Referencer	13
5. Metode	15
6. Monitorering	16
7. Bilag	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

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 40-årsalderen.
 - b) en kvinde med mammacancer påvist i alderen 40-50 år, som ikke allerede er undersøgt for genvarianter i *BRCA1* og *BRCA2* med normalt resultat.
 - c) en kvinde med mammacancer påvist før 60-årsalderen, hvor den invasive tumorkomponent er ER negativ og HER2 normal eller har basallike molekyler subtype i tilfælde af lav ER status (1-9%).
 - d) en kvinde med bilateral mammacancer.
 - e) en kvinde med ovariecancer uanset alder og histologisk type.
 - f) \geq to førstegradsslægtinge med mammacancer.
- a) en mand med mammacancer
2. Der bør henvises til genetisk risikovurdering og rådgivning i familier, hvor: (C)
 - a) der er mistanke om en arvelig disposition, jf. ovenstående.
 - b) der er påvist en sygdomsdisponerende genvariant*, der disponerer til mammacancer.
 - c) 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.
- a) 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 hos raske kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genvariant

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

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

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

Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en moderat risiko genvariant

5. Kvinder med patogene ATM og NF1 varianter følges med årlig klinisk mammografi fra 40-50 årsalderen (B).

Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en højpenetrant patogen genvariant

6. De fleste patogene varianter i BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 og TP53 er højpenetrante. Mammacancerrisikoen fremgår af tabel 2 (B).

Surveillance og risikoreducerende mastektomi

7. 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).

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. Det er bygget på guidelines udarbejdet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik's udvalg onkoGENet, som er hovedansvarlig for opdatering af disse guidelines, og hvor tekst og tabeller er kopieret derfra.

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) (<https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2017/08/genetiskraadgivning.pdf>). 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). 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.

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 bære en højpenetrant patogen variant i et relevant gen. Visse varianter i *ATM* og *CHEK2* er forbundet med en moderat risiko for udvikling af mammacancer. Udredning for hereditær disposition til mammacancer med screening for patogene varianter i *ATM* og *CHEK2* anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark.

Det er mest 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 3. Hvis der ikke er adgang til en blod- eller vævsprøve, bør man overveje indirekte screening af 3-4 relevante førstegradsslægtninge (11), alternativt den person, der henvises til genetisk rådgivning, men her skal man være meget opmærksom på, at den endelige risikovurdering er incl. vurdering af familieanamnesen. 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 BOADICEA, alle med hver deres styrker og svagheder (12). I Danmark anbefales det at anvende BOADICEA, og DSMG har udarbejdet instruks for anvendelsen af BOADICEA (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/02/Instruks-for-brug-af-BOADICEA_v1.pdf).

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

2. Mistanke om arvelig disposition til mammacancer bør rejses i familier, hvor mindst ét af følgende kriterier er opfyldt (B):

- g) en kvinde med mammacancer påvist før 40-årsalderen.
- h) en kvinde med mammacancer påvist i alderen 40-50 år, som ikke allerede er undersøgt for genvarianter i *BRCA1* og *BRCA2* med normalt resultat.
- i) en kvinde med mammacancer påvist før 60-årsalderen, hvor den invasive tumorkomponent er ER negativ og HER2 normal eller har basallike molekyler subtype i tilfælde af lav ER status (1-9%).
- j) en kvinde med bilateral mammacancer.
- k) en kvinde med ovariecancer uanset alder og histologisk type.
- l) \geq to førstegradsslægtninge med mammacancer.
- m) en mand med mammacancer

Litteratur- og evidensgennemgang

Disse kriterier er udarbejdet af og opdateres af DSMGs udvalg onkoGENet (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/11/Henvisningskriterier-version-1-december-2019_red.pdf)

3. Der bør henvises til genetisk risikovurdering og rådgivning i familier, hvor: (C)

- d) der er mistanke om en arvelig disposition, jf. ovenstående.
- e) der er påvist en sygdomsdisponerende genvariant*, der disponerer til mammacancer.
- f) 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.
- g) 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.

Litteratur- og evidensgennemgang

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.

Disse kriterier er udarbejdet af og opdateres af DSMGs valg onkoGENet (https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/11/Henvisningskriterier-version-1-december-2019_red.pdf)

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

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

Litteratur- og evidensgennemgang

I familier, hvor der ikke er påvist en patogen variant, estimeres risikoen for udvikling af mammacancer ved hjælp af estimeringsværktøjet BOADICEA. BOADICEA 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, 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 $\geq 3\%$ eller hvis den kumulerede risiko fra 20-80 år $\geq 20\%$ vurderes risikoen for mammacancer at være øget. Risikoen klassificeres i henhold til nedenstående terminologi hos kvinder uden påvist genforandring, se også tabel 1.

Terminologi

Risiko for mammacancer klassificeres i tre grupper: Væsentlig øget risiko, moderat øget risiko eller ikke væsentlig øget risiko. Klassificeringen foretages enten på baggrund af en påvist patogen variant eller i familier, hvor der ikke er påvist en højpenetrant patogen variant, på baggrund af en individuel BOADICEA-beregning.

Væsentlig øget risiko for mammacancer

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

Herunder:

- Individuel BOADICEA beregning
- **HBOC**: Hereditær disposition til mamma- og ovariecancer
 - Risikoklassifikation for personer, der som udgangspunkt bærer en patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*.
- **HBC**: Hereditær disposition til mammacancer
 - Risikoklassifikation for personer med patogen variant i *PALB2*. Andre gener hvor en patogen variant medfører høj risiko for udvikling af mammacancer er *CDH1*, *PTEN*, *STK11* og *TP53*, som er knyttet til specifikke syndromer, se tabel 3.

Moderat øget risiko for mammacancer:

Individer, hvor intervalrisikoen fra 40 - 50 år er $\geq 3\%$ og $\leq 8\%$ **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 væsentlig øget risiko	Moderat øget risiko	Væsentlig øget risiko
10 års intervalrisiko fra 40-50 år	$<3\%$ og	$\geq 3 - \leq 8\%$	$>8\%$ eller
Kumulerede risiko fra 20-80 år	$<20\%$	$\geq 20\%$ og $< 30\%$	$\geq 30\%$

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

4. 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 tæthed 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 (15-17). Resultatet af eventuel genetisk udredning og

viden om familieanamnese indgår i den samlede vurdering (18). BOADICEA er ikke udviklet til at forudsige en kvindes risiko for kontralateral mammacancer og anvendes derfor ikke som led i denne vurdering.

Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en moderat risiko genvariant

5. Kvinder med patogene ATM og NF1 varianter følges med årlig klinisk mammografi fra 40-50 årsalderen (B).

Litteratur- og evidensgennemgang

Kvinder, som har fået påvist en patogen variant i moderat risikogenet ATM, har >25% livstidsrisiko for mammacancer (19-21) og derved moderat øget risiko for mamma-cancer. Dyre- og cellestudier viser øget strålingsfølsom hos heterozygote for patogene ATM varianter, men den kliniske relevans er uklar (22). og på baggrund af aktuelt viden anbefales klinisk mammografi fra 40-50 år hos kvinder med en patogen ATM variant. Ved forekomst af mamma-cancer i familien anvendes BOADICEA til vurdering af kvindens risiko for mamma-cancer i henhold til kriterier anvendt i familier, hvor der ikke er påvist en genetisk variant.

Kvinder med Neurofibromatosis type 1 har en øget risiko for mammacancer med SIR 3 (2,2-4,4) (23) og den øgede risiko er fortrinsvis <50 års alderen. Der ses ligeledes øget forekomst af kontralateral mammacancer og nedsat overlevelse (24).

Ved forekomst af brystkræft i familien, skal dette medregnes i vurderingen, hvilket fx kan foretages ved brug af BOADICEA.

Estimering af sygdomsrisiko for bærere af en højpenetrant patogen genvariant

6. De fleste patogene varianter i BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 og TP53 er højpenetrante. Mammacancerrisikoen fremgår af tabel 2 (B).

Litteratur- og evidensgennemgang

Denne anbefaling er udarbejdet af DSMG's udvalg onkoGENet (tidligere onkogenetisk udvalg/følgegruppe) og opdateres på DSMG's hjemmeside: <https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2019/08/National-guideline-for-estimering-af-kvindes-til-1.2.pdf>

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.

Tabel 2: Geno-fænotypekorrelation vedrørende mammacancer [⌘] se specifikke guidelines på DSMGs hjemmeside

Gen	Gennemsnitlig debutalder ved c. mam	Karakteristika ved mammacancer	Risiko for andre cancerformer [⌘] www.dsmg.dk, kliniskeguidelines	Kumuleret sygdomsrisiko ved 70 år, *ved 80 år (95% konfidensinterval)
BRCA1	42 år	70% af tumorerne er et IDC, ER-negativ og med normal HER2- ekspression. IDC med medullær uddifferentiering ses oftere.	HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom	C. mam.: 60 % (44 %-75 %) Kontralateral c. mam.: 83% (69%-94 %) C. ovarii: 59 % (43 %-76 %)(25)
BRCA2	47 år	Tumor er oftest et IDC, ER-positiv og med normal HER2- ekspression	HBOC C. ovarii, serøst adenocarcinom	C. mam.: 55 % (41 %-70 %) Kontralateral c. mam.:62 % (44 %-80 %) C. ovarii: 17 % (8 %-34 %) (25)
CDH1	53 år(26)	Tumor er et ILC	Hereditary diffuse gastric cancer Diffust spredende ventrikel cancer.	*C. mam.: 42 % (35 %-51 %)(27) Risikoen for kontralateral c. mam. er uafklaret.
PALB2	49 år	Tumor er oftest et IDC og er i 30% af tilfældene ER-negativ og med normal HER2- ekspression	Risikoen for andre cancerformer er uafklaret	C. mam. uden familiær forekomst: 33 % (25 %-44 %) (28) C. mam. med betydende familiær forekomst: 58% (50 %-66 %)(28)
PTEN	38, 46 år (29, 30)	Tumor er oftest et IDC (29)	Cowden syndrom [⌘] Thyroidea-, endometriecolon- og renal cancer, samt melanom og benigne tumors.	C. mam.: 85 % (71 %-99 %)(30)
STK11	37 år	-	Peutz-Jegher syndrom [⌘] Gastrointestinalcancer, pancreascancer og cancer i kvindelige kønsorganer (31)	C. mam.: 45 % (27 %-68 %) (32)
TP53	35 år	Tumor er oftest et IDC med HER2 overekspression	Li-Fraumeni syndrom [⌘] Risiko for sarcom, cerebral tumor og adrenocorticalt carcinom	*C. mam.: 79% *Kontralateral c. mam.: 31% (33)

IDC: Invasivt ductalt carcinom; ILC invasivt lobulært carcinom

Surveillance og risikoreducerende mastektomi

- 7. 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

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>)

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 (29, 30).

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.

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 2. Radiologisk surveillanceprogram for kvinder med øget risiko for mammacancer udarbejdet i samråd med Radiologisk Udvalg, samt angivelse af mulighed for risikoreducerende mastektomi. Programmet forventes nationalt implementeret i løbet af 2019.

Surveillance i forhold til risikoprofil og kvindens alder							
Alder	Moderat øget risiko ^Ω	Væsentlig øget risiko for mammacancer ^Ω					
		Ej påvist patogen variant	PALB2, STK11 og PTEN	CDH1 ^{***}	TP53 ^{****}	BRCA1	BRCA2
20-24	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	-	-
25-29	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	-
30-39	-	Årlig klinisk mammografi*	Årlig mammografi+ MR-mammae**	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**
40-49	Årlig mammografi*	Årlig klinisk mammografi*	Årlig mammografi+ MR-mammae**	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**
50-69	Screenings-mammografi hvert 2. år	Screenings-mammografi hvert 2. år*	Årlig mammografi+ MR-mammae**	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae**
70+	-	-	Screenings-mammografi hvert 2. år**	Individuel vurdering**	Individuel vurdering**	Screenings-mammografi hvert 2. år**	Screenings-mammografi hvert 2. år**
Mulighed for risikoreducerende mastektomi							

* Relevant undersøgelsesmodalitet angives på baggrund af radiologens kliniske vurdering, hvor blandt andet tæthed af kirtelvæv indgår.

** 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 suffcient.

*** Altid mammaecancer af lobulær type, som dårligt erkendes ved mammografi og UL-mammae;

**** Personer med TP53 variant er særligt følsomme for radioaktiv måling;

^ΩIntervalrisiko fra 40-50 år $\geq 3\%$ og $\geq 8\%$ eller 20-80 års kumuleret risiko $\geq 20\%$ og $< 30\%$;

^ΩIntervalrisiko fra 40-50 år $\geq 8\%$ eller 20-80 års kumuleret risiko $\geq 30\%$

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

Alle personer, der opfyldes kriterierne under Anbefaling 1 og 2 bør tilbydes information om henvisning til genetisk udredning og rådgivning. Der er i stigende omfang mulighed for mere målrettet behandling, individuel screening for andre kræftsygdomme samt familieudredning, så risikopersoner i familien kan tilbydes forebyggende tiltag.

For de fleste gener, som disponerer til mammacancer, er der også øget risiko for andre kræftsygdomme, som det kendes fra BRCA1- og BRCA2-generne vedr. ovariecancer. DSMGs udvalg onkoGENet udarbejder retningslinjer for screening og behandling for de gen-relaterede kræftformer i samarbejde med de relevante videnskabelige selskaber og DMCG'er.

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, Bimeh 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. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Reiner AS, John EM, Brooks JD, Lynch CF, Bernstein L, Møller 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.
19. 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.
20. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet.* 2016;90(2):105-17.
21. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol.* 2016;40(5):425-31.
22. Barlow C, Eckhaus MA, Schaffer AA, Wynshaw-Boris A. Atm haploinsufficiency results in increased sensitivity to sublethal doses of ionizing radiation in mice. *Nat Genet.* 1999;21(4):359-60.
23. 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.
24. Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2020;22(2):398-406.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345-52.

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 udvalg onkoGENet har gennemgået litteraturen, og de specifikke forfattere fremgår af guidelines på DSMGs hjemmeside. Derudover har Karin Wadt gennemgået litteraturen vedr. ATM og NF1.

Formulering af anbefalinger

DSMG's 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

DBCG's Genetiske udvalg

- Karin Wadt, klinisk genetik, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet
- Anne-Marie Gerdes, klinisk genetik, professor, Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet
- Ilse Vejborg, radiologi, overlæge, Radiologisk afdeling, Rigshospitalet
- Charlotte Lautrup, klinisk genetik, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Charlotte Lanng, kirurgi, overlæge, Brystkirurgisk afdeling, Rigshospitalet
- Helle Hvid, kirurgi, overlæge, Brystkirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ingen af ovenstående forfattere har interessekonflikter i indeværende arbejde.

6. Monitorering

Ingen forslag.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til DSMG guidelines og suppleret med afsnit om ATM og NF1.

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