

National guideline for estimering af kvinders risiko for mammacancer

Arbejdsgruppen er nedsat af DSMG og består: Thorkild Terkelsen¹, Anne-Bine Skytte², Karin Wadt³ og Henriette Roed Nielsen⁴

1: Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital; 2: Institut for Klinisk Medicin - Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet; 3: Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet og 4: Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Forord:

Denne guideline er skrevet af ovenstående arbejdsgruppe og godkendt af medlemmerne fra DSMGs onkogenetiske følgegruppe. Det radiologiske surveillanceprogram for kvinder med øget risiko for mammacancer er efterfølgende udarbejdet i samarbejde mellem onkogenetisk følgegruppe og DBCGs Radiologisk Udvalg, og er godkendt i DBCGs retningslinjeudvalg den 13/6 2019. Baggrunden for denne guideline er et ønske om et individuelt og mere præcist estimat af kvinders mammacancerrisiko, som tager højde for polygen ætiologi i de familier hvor genvarianter med høj penetrans er udelukket. Der findes flere forskellige matematiske modeller der kan bruges til estimering af denne risiko. DSMGs onkogenetiske følgegruppe har besluttet at bruge estimeringsværktøjet BOADICEA, da dette værktøj tager højde for forekomst af cancer i familien, og der er mulighed for at indsætte den danske aldersafhængige incidens af mammacancer. Guideline for estimering af mammacancerrisiko er inspireret af de engelske NICE guidelines¹, men da prævalensen af sygdommen er højere i den danske befolkning, har man valgt at fastholde de tidligere definerede danske grænseværdier for den kumulerede livstidsrisiko. Ved væsentlige ændringer i BOADICEA-modellen, bør der tages stilling til revision af denne guideline.

Formål:

Denne guideline vedrører estimering af en kvindes risiko for at udvikle mammacancer. Den erstatter de afsnit i DBCGs retningslinje, kapitel 19 som omhandler risikoestimering og anbefalinger vedrørende surveillance og risikoreducerende mastektomi. Guidelinen træder i kraft pr. 1. april 2019

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%. Femårsoverlevelsen var i samme tidsrum 87 % [95 % CI: 87-88 %]².

Disponerende faktorer:

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^{3 4}.

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 ⁵.

3. Monogen disposition: Der kendes flere gener hvori sygdomsdisponerende varianter øger risikoen for udvikling af mammacancer væsentligt ⁶. 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. 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.

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 2. Hvis der ikke er adgang til en blod- eller vævsprøve, bør man overveje indirekte screening af 3-4 relevante førstegradsslægtninge 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 BOADICEA, alle med hver deres styrker og svagheder ¹².

Estimering af mammacancerrisiko hos kvinder i familier, hvor der ikke er påvist en patogen variant
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. BOADICEA er ikke udviklet til at forudsige en kvindes risiko for kontralateral mammacancer, i stedet henvises til Reiner et al ¹⁵, som angiver 10 års risikoen for udvikling af kontralateral mammacancer. Indikation for kontralateral risikoreducerende mastektomi hos kvinder behandlet for mammacancer i ung alder, og ikke bærer en patogen variant, vurderes individuelt.

Risiko for mammacancer estimeres for det enkelte individ på baggrund af hendes relation til afficerede slægtninge og under hensyntagen til resultat af eventuelle genundersøgelser. Se "Instruks for brug af BOADICEA". 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, 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:

- 1) Individuel BOADICEA beregning
- 2) **HBOC**: Hereditær disposition til mamma- og ovariecancer
-Risikoklassifikation for personer, der som udgangspunkt bærer en patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*.
- 3) **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 2.

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 % eller	> 8% eller
Kumulerede risiko fra 20-80 år	< 20%	\geq 20% og <30 %	\geq 30%

Sygdomsrisiko for bærer af en højpenetrant patogen variant.

De fleste patogene varianter i *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* og *TP53* er højpenetrante. Mammacancerisikoen fremgår af tabel 2. Enkelte varianter i ovennævnte gener kan være forbundet med lavere penetrans. For disse varianter fastlægges eventuelle ændringer af surveillanceprogrammet af DSMGS onkogenetiske følgegrupper.

Tabel 2:

Geno-fænotypekorrelation vedrørende mammacancer <i>Å se specifikke guidelines på DSMGs hjemmeside</i>				
Gen	Gennemsnitlig debutalder ved c. mam	Karakteristika ved mammacancer	Risiko for andre cancerformer Å www.dsmg.dk, kliniske-guidelines	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 %) ¹⁷
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 %) ¹⁷
CDH1	53 år ¹⁸	Tumor er et ILC	Hereditary diffuse gastric cancer Diffust spredende ventrikel cancer.	*C. mam.: 42 % (35 %-51 %) ¹⁹ 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 %) ²⁰ C. mam. med betydnende familiær forekomst: 58% (50 %-66 %) ²⁰
PTEN	38, 46 år ^{21 22}	Tumor er oftest et IDC ²¹	Cowden syndrom Å Thyroidea-, endometrie-colon- og renalcancer, samt melanom og benigne tumors.	C. mam.: 85 % (71 %-99 %) ²²
STK11	37 år	-	Peutz-Jegher syndrom Å Gastrointestinalcancer, pancreascancer og cancer i kvindelige kønsorganer ²³	C. mam.: 45 % (27 %-68 %) ²⁴
TP53	35 år	Tumor er oftest et IDC med HER2 overekspression	Li-Fraumeni syndrom Å Risiko for sarcom, cerebral tumor og adrenocorticalt carcinom	*C. mam.: 79% *Kontralateral c. mam.: 31% ²⁵

IDC: Invasivt ductalt carcinom; ILC invasivt lobulært carcinom

Indberetning til DBCG-registeret

Det enkelte individ oprettes med personschema med familiens B-nummer. På personskemaet anføres om der er påvist en patogen variant; hvis ikke så anføres intervalrisiko fra 40-50 år og/eller kumuleret risiko fra 20-80 år. Se separat beskrivelse. Ved revurdering af tidligere indberettede personer udfyldes nyt personschema under det gamle familienummer.

Surveillance

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.

Røntgenundersøgelse anvendes *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 befolkningsscreeningen, som består i screeningsmammografi fra 50 til 69 års alderen^{16 26}.

Risikoreducerende mastektomi

Fordele og ulemper ved risikoreducerende mastektomi er fra et genetisk synspunkt relevant at diskutere med den rådsøgende, hvis hendes risiko for mammacancer er væsentligt øget uanset om der er påvist patogen variant eller ej^{27 28 29}. Vedrørende indikation for anden risikoreducerende kirurgi henvises til HOC guidelines og de syndromspecifikke guidelines på DSMGs hjemmeside.

Version

1.2

Revision

Senest 1. oktober 2021

Tabel 3: 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 ^α	Væsentlig øget risiko for mammacancer ^Ω					
		Ej påvist patogen variant	<i>PALB2, STK11 og PTEN</i>	<i>CDH1</i> ***	<i>TP53</i> ****	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
20-24	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	-	-
25-29	-	-	-	-	Årlig MR-mammae	Årlig MR-mammae	-
30-39	-	Årlig klinisk mammografi*	Årlig klinisk 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 klinisk 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 klinisk 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 sufficient.

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

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

^α Intervalrisiko fra 40-50 år $\geq 3\%$ og $\leq 8\%$ **eller** 20-80 års kumuleret risiko ≥ 20 og $<30\%$;

^Ω Intervalrisiko fra 40-50 år $>8\%$ **eller** 20-80 års kumuleret risiko $\geq 30\%$.

Referencer

1. 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
2. Nordcan, <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Takkar N, Kochhar S, Garg P, et al. 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. doi: 10.4103/jmh.JMH_26_16 [published Online First: 2017/05/02]
4. Gail MH, Pfeiffer RM. Breast Cancer Risk Model Requirements for Counseling, Prevention, and Screening. *J Natl Cancer Inst* 2018 doi: 10.1093/jnci/djy013 [published Online First: 2018/03/01]
5. Li H, Feng B, Miron A, 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. *Genet Med* 2017;19(1):30-35. doi: 10.1038/gim.2016.43
6. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1190-96. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424 [published Online First: 2017/04/19]
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Kontralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16. doi: 10.1001/jama.2017.7112
8. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med* 2016;18(12):1190-98. doi: 10.1038/gim.2016.31
9. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, et al. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer* 2017;17(1):438. doi: 10.1186/s12885-017-3422-2 [published Online First: 2017/06/24]
10. Nilsson MP, Winter C, Kristoffersson U, 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. doi: 10.1007/s10689-016-9953-x [published Online First: 2017/01/26]
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. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00484.x [published Online First: 2005/08/16]
12. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, 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. doi: 10.1007/s10549-017-4247-z
13. MaInnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, 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. doi: 10.1038/bjc.2013.382
14. Stahlbom AK, Johansson H, Liljegren A, et al. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. *Fam Cancer* 2012;11(1):33-40. doi: 10.1007/s10689-011-9495-1
15. Reiner AS, John EM, Brooks JD, 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. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2013
16. Nelson HD, Fu R, Cantor A, et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164(4):244-55. doi: 10.7326/M15-0969 [published Online First: 2016/01/13]
17. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-822 doi: 10.1093/jnci/djt095. Epub 2013 Apr 29.
18. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;121:1348-53
19. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168.

20. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(6):497-506. doi: 10.1056/NEJMoa1400382.
21. 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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
22. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC et al. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Pathol.* 1998;29(1):47. PMID:9445133
23. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, 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. doi: 10.1016/j.dld.2012.12.018.
24. Hearle N1, Schumacher V, Menko FH et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006 May 15;12(10):3209-15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
25. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2345-52. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
26. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164(4):256-67. doi: 10.7326/M15-0970 [published Online First: 2016/01/13]
27. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(2):375-97. doi: 10.1245/s10434-016-5688-z
28. Kenny R, Reed M, Subramanian A. Mastectomy for risk reduction or symmetry in women without high risk gene mutation: A review. *Int J Surg* 2017;50:60-64. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.022 [published Online First: 2017/12/31]
29. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD002748. doi: 10.1002/14651858.CD002748.pub4