



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Hereditær disposition til ovariecancer, HOC

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 01.06.22

Version nr. 1.1

Hereditær disposition til ovariecancer, HOC

National guideline for udredning af hereditær disposition til ovariecancer v1.0 april 2019 (002).

Arbejdsgruppen blev nedsat af DSMG og bestod af: Henriette Roed Nielsen¹, Maja Patricia Smerdel², Anne-Bine Skytte³ og Jan Blaaekær⁴, udpeget af DSOG.

1: Klinisk Genetisk Afdeling, OUH, 2: Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus 3: Institut for Klinisk Medicin - Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitet, 4: Gynækologisk Obstetrisk Afdeling D, OUH.

Dokumentet blev godkendt af medlemmerne fra DSMGs onkogenetiske følgegruppe (siden 2020 OnkoGENet) og DSOG. Guidelinen trådte i kraft pr. 1. april 2019.

Dokumentet er i 2021-2022 revideret af Erik Søgaard-Andersen¹, Kirsten Marie Jochumsen², Pernille Ravn², Anne Marie Jelsig³, Marianne Geilswijk⁴, Maja Patricia Smerdel⁵ og Karina Rønlund⁵(tovholder).

1: Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2: Gynækologisk Obstetrisk Afdeling D, Odense Universitetshospital, 3: Afdeling for Genetik, Rigshospitalet, 4: Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 5: Klinisk Genetik, Vejle, Sygehus Lillebælt.

Dokumentet er godkendt af DSMG, DSOG og DGCG og træder i kraft pr. 1. juni 2022.

Version 1.1

Revision Senest 1. juni 2024

Formål

Denne guideline vedrører estimering og håndtering af en kvindes risiko for at udvikle ovariecancer. Den erstatter de afsnit i DBCGs retningslinje, kapitel 19 som omhandler estimering af ovariecancerrisiko og anbefalinger vedrørende surveillance og risikoreducerende bilateral salpingooforektomi.

Definitioner

HBOC: Hereditary breast and ovarian cancer.

Ovariecancer: Begrebet omfatter cancer opstået i tuba, ovarier eller peritoneum.

RRBSO: Risikoreducerende bilateral salpingooforektomi.

RRBO: Risikoreducerende bilateral ooforektomi.

Baggrund

Livstidsrisikoen for ovariecancer i befolkningen er 1,7%, hvilket svarer til ca. 550 nye tilfælde årligt i Danmark. Femårsoverlevelsen er 40% [95% CI: 38-42%][1]. Hormonelle og reproduktive faktorer har betydning for risikoen for udvikling af ovariecancer, som øges ved få eller ingen børn samt sen menopause. Brug af p-piller i mere end 10 år mindsker risikoen[2]. Den vigtigste risikofaktor er dog familieanamnesen[2, 3]. Op til 25% af kvinder med ovariecancer er heterozygote for en disponerende højpenetrant genvariant[4, 5]. De hyppigste cancerdispositionssyndromer er HBOC og Lynch syndrom, som skyldes patogene varianter i henholdsvis *BRCA1/2* og *MMR*-generne. Morfologisk opdeles ovariecancer i epitheliale og non-epitheliale tumorer. De epitheliale tumorer underopdeles i high- og low-grade serøse adenocarcinomer, endometroide, clear cell og mucinøse adenocarcinomer, mens de non-epitheliale omfatter kønscelle- og stromale tumorer.

Tabel 1: Histologisk subtype af ovariecancer, som den typisk præsenterer sig ved patogene varianter i de nævnte gener

Gen	Histologisk subtype
<i>BRCA1/2</i>	Non-mucinøse epitheliale
<i>MMR</i> -gener	Alle epitheliale
<i>RAD51C</i>	
<i>RAD51D</i>	
<i>BRIP1</i>	
<i>STK11</i>	Mucinøse og kønscelletumorer
<i>DICER1</i>	Stromale tumorer (Sertoli-Leydig)

Henvisningskriterier

Alle kvinder med ovariecancer uanset alder og tumortype bør tilbydes henvisning til genetisk udredning.

Genetisk udredning

Der optegnes stamtræ. Molekylærgenetisk screening tager udgangspunkt i stamtræet og ovariecancerens histologiske subtype (tabel 1). Molekylærgenetisk undersøgelse udføres ofte på det individ, som med størst sandsynlighed bærer en patogen variant, typisk den yngste person i familien, som har udviklet ovariecancer. Man kan i andre tilfælde også vælge at tilbyde genetisk undersøgelse til en rask person i familien – indirekte genetisk screening [5, 6]. Ligeledes bør man overveje muligheden for mosaiktilstand og/eller *de novo* variant[7].

Risiko for udvikling af ovariecancer afhænger af i hvilket gen, der påvises en patogen variant (tabel 2).

Tabel 2: Estimeret sygdomsrisiko hos bærere af en patogen variant afhængigt af det involverede gen.

Hereditær disposition til ovariecancer, HOC					
Syndrom	HBOC		Lynch		
Gen	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>
Histologi	Epitheliale, non-mucinøse OC		Alle epitheliale OC		
Kumm. risiko v. 70 år, 95% CI i parentes	59% (43-76)	17% (8-34)	10% (5-15)	17% (6-28)	13% (0-31)
Referencer	[8]		[9, 10]		

Syndrom	Peutz-Jeghers				
Gen	<i>STK11</i>	<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	<i>BRIP1</i>	<i>DICER1</i>
Histologi	Mucinøse OC og kønscelle tumorer	Us	Us	Us	Stromale tumorer (Sertoli-Leydig)
Kumm. risiko v. 70 år, 95% CI i parentes	21%*	11% (6-12)	13% (7-23)	6% (4-9)	7%**
Referencer	[11]	[12]		[13]	[14]

OC: Ovariecancer. Us: uspecificeret.

*Kumuleret sygdomsrisiko ved 65 år. **Kumuleret sygdomsrisiko ved 60 år.

Fænotype-genotypekorrelation (Tabel 2)

- Ved HBOC ses også en øget risiko for at udvikle mammacancer. Se gældende national guideline vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram på DSMG's hjemmeside.
- Ved Lynch syndrom ses øget risiko for blandt andet colorectalcancer og endometriecancer. Se national guideline vedrørende arvelig disposition for kolorektalcancer på DSMG's hjemmeside vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram.
- Peutz-Jeghers syndrom er ligeledes associeret med en øget risiko for en række forskellige cancerformer[11, 15]. Se den nationale guideline udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer på DSMG's hjemmeside vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram.
- Risiko for mammacancer hos kvinder med en patogen variant i *RAD51C* eller *RAD51D* er fortsat uafklaret[16-20].
- Risikoen for mammacancer findes ikke øget hos bærere af en patogen variant i *BRIP1*[21-23].
- Sertoli-Leydig-celletumorer ses hos bærere af en patogen variant i *DICER1*, som desuden har øget risiko for udvikling af andre maligne tumorer samt en række benigne tilstande[24]. Se den europæiske guideline for *DICER1* vedrørende sygdomsrisiko og surveillanceprogram[14].

Ovariecancerisiko, når der ikke er påvist patogen variant i et relevant gen

Såfremt der ikke påvises en patogen variant i gener associeret med ovariecancer, estimeres sygdomsrisikoen på empirisk baggrund. Kvinder med én 1. gradsslæggtning med ovariecancer, hvor patogene varianter i *BRCA1* og *BRCA2* er udelukket, estimeres at have en relativ risiko på 2,24 (95% CI 1,71-2,94) for at udvikle ovariecancer[23, 25].

I et prospektivt studie af 56 familier uden påvist patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2* estimeres den kumulerede risiko for ovariecancer for en kvinde med to 1. gradsslæggtninge med ovariecancer at være ca. 12% (3.12-29.7). Risikoen stiger med antallet af afficerede slæggtninge[26].

Hvis der forekommer andre cancerformer i familien, og der ikke påvises en patogen variant i et relevant gen, vurderes risikoen for de forskellige cancerformer separat. F.eks. estimeres i en familie med forekomst af både mamma- og ovariecancer, uden påvist patogen variant i *BRCA1/2* (tidligere "HBOC uden mutation"), risiko for udvikling af mammacancer ud fra retningslinje om mammacancer (DSMG's hjemmeside), og risiko for udvikling af ovariecancer ved hjælp af nærværende retningslinje.

Rådgivning af kvinder med øget risiko for ovariecancer

Rutinemæssig kontrol med gynækologisk undersøgelse, transvaginal ultralydsskanning af ovarierne og måling af CA-125 anbefales ikke længere som screeningsmetode hos kvinder med en øget risiko for epithelial ovariecancer.

Nogle undersøgelser har vist, at kvinder med høj risiko for ovariecancer ved regelmæssig og hyppig screening blev diagnosticeret i lavere sygdomsstadie (stadium I og II). På trods af dette er det uvist om screening i denne gruppe nedbringer mortaliteten som følge af ovariecancer[27-30]. Derudover tyder studier på, at screening øger risikoen for komplikationer som følge af operation ved falsk positive resultater, og at den samlede mortalitet ikke nedsættes[30-35].

BRCA1 og BRCA2

Da det ikke er dokumenteret, at der findes effektiv screening for epithelial ovariecancer hos asymptomatiske kvinder i høj risiko, anbefales risikoreducerende bilateral salpingooforectomi (RRBSO) hos kvinder med patogene varianter i *BRCA1/2* uden fertilitetsønske. Ved dette indgreb reduceres risikoen for at udvikle ovariecancer med omkring 90%, men der er en restrisiko på omkring 5% for peritonealcancer[35]. Bivirkninger til indgrebet afhænger dels af kvindens alder ved indgrebet og dels af hendes eventuelle komorbiditet og tidligere operationer. Generelt er de medicinske og evt. psykiske bivirkninger til indgrebet større, jo tidligere det foretages. Bivirkningerne ved RRBSO kan modvirkes af postoperativ hormonbehandling frem til alder for naturlig overgangsalder[36, 37].

Det er uvist om salpingektomi før RRBO påvirker mortaliteten [38]. Salpingektomi før RRBO anbefales derfor ikke rutinemæssigt, men kan anvendes i udvalgte tilfælde, hvor kvinden ikke tidligere er opereret i abdomen og er tøvende i forhold til fjernelse af ovarierne. Hvis kvinden fravælger RRBSO, bør hun orienteres om, at årlig screening med CA-125 og vaginal ultralyd af adnekserne ikke med sikkerhed reducerer risikoen for uhelbredelig sygdom.

Prævention

Meget tyder på, at p-piller frem til RRBSO nedbringer risikoen for ovariecancer - i nogle studier med 30-50% [39-42]. Brug af p-piller medfører en lille øget risiko for brystkræft, men der er ikke sikker evidens for at risikoen øges i særlig grad for bærere af patogene varianter i *BRCA1* eller *BRCA2* sammenlignet med risikoen for kvinder uden familiær disposition [40, 42-45]. Familiær eller genetisk disposition udgør derfor ikke i sig selv en kontraindikation for p-piller; fordele og ulemper bør drøftes med den enkelte kvinde ved gynækologisk rådgivning [46].

Henvisning

Når den patogene variant i *BRCA1/2* er påvist, bør kvinden uanset alder tilbydes henvisning til gynækologisk specialteam i sygehusregi. Her vil hun få yderligere information vedrørende prævention, RRBSO og hormonbehandling efter et evt. indgreb.

Kvinden anbefales tættere opfølgning i gynækologisk regi fra alder 30 år og frem til RRBSO for vedvarende at motivere for operation. Det aftales individuelt, om opfølgningen skal bestå i regelmæssige ambulante besøg eller om det skal være ad hoc; dog ikke oftere end årligt.

Tabel 3: Anbefalet alder for RRBSO hos kvinder med en patogen variant i følgende gener [35]

Gen	Anbefalet alder for RRBSO
<i>BRCA1</i>	35-40
<i>BRCA2</i>	40-45
<i>RAD51C</i>	40-50
<i>RAD51D</i>	40-50
<i>BRIP1</i>	>50
<i>MMR</i>	40-50*

**Der henvises i øvrigt til aktuelle Lynch-guidelines under DCCG*

Lynch syndrom

Kvinder med en patogen variant i *MLH1*, *MSH2* eller *MSH6* har jævnfør tabel 2 en øget risiko for at udvikle ovariecancer, men muligvis en god prognose [9, 10, 47]. Ligeledes har de høj risiko for at udvikle endometrie- og coloncancer. Kvinder, som skal have foretaget kolektomi på grund af colorectalcancer, bør rådgives om muligheden for samtidig risikoreducerende hysterektomi og BSO afhængig af det involverede *MMR*-gen, familie- og fertilitetsanamnese samt alder. Risikoreducerende hysterektomi og BSO kan i nogle tilfælde være indiceret efter etablering af familie og/eller efter 40-årsalderen afhængigt af *MMR*-varianten og kan diskuteres med kvinden [9, 35]. Der henvises i øvrigt til aktuelle Lynch-guidelines under DCCG.

BRIP1, RAD51C og RAD51D

Kvindelige bærere af en patogen variant i et af ovennævnte gener er jævnfør tabel 2 i øget risiko for at udvikle ovariecancer. Livstidsrisikoen anslås at være hhv. 6%, 11% og 13%, og risikoen ses ved patogene varianter i *RAD51C/D* primært at stige efter 50-årsalderen [12, 13]. Risikoprofilen modificeres dog i høj grad af familieanamnesen, således at kvinder med første- eller andengrads slægtninge med ovariecancer er i større risiko end kvinder uden positiv familieanamnese [12]. Gynækologiske kontroller anbefales ikke, og RRBSO

bør drøftes med kvinden under hensyntagen til familieanamnesen. Således bør kvindelige bærere af patogene varianter i *BRIP1* eller *RAD51C/D* ved påvisning af varianten henvises til gynækologisk specialafdeling efter genetisk udredning mhp. uddybende information og evt. opfølgning [48].

Familier uden påvist patogen variant

I familier, hvor der er ophobning af ovariecancer og ikke påvist en patogen variant ved molekylærgenetisk screening, har man ikke mulighed for at tilbyde prädiktiv test til slægtninge. Muligheden for og fordele og ulemper ved RRBSO bør diskuteres med kvindelige 1. gradsslægtninge til afficerede i familier, hvor to indbyrdes 1. gradsslægtninge har/har haft ovariecancer (tabel 4).

Diskussion kan være relevant i andre situationer, fx i en lille familie hvor den rådsøgende og én af de afficerede er beslægtede via en mand eller i familier med én ung afficeret. Sådanne familier kan med fordel drøftes ved national onkogenetisk konference.

Ved ønske om RRBSO vil det i de fleste tilfælde være relevant at tilbyde indgrebet i 45-50-årsalderen. I familier med særlig tidlig debutalder for ovariecancer bør den mest fordelagtige alder for RRBSO vurderes i et multidisciplinært team med hensyntagen til familie- og fertilitetsanamnese samt andre risikomodificerende faktorer[49].

Tabel 4: Diskussion af mulighed for RRBSO anbefales, hvis

Familieanamnese	Alder hvor BSO kan overvejes
Rådsøgende har 2 eller flere FGS og/eller AGS i samme gren af familien med OC uden påvist patogen variant, mindst én af disse er hun FGS til.	> 45-50

FGS: 1.gradsslægtning; AGS: 2.gradsslægtning; OC: Ovariecancer

Referencer

1. NORDCAN. 03-12-2014]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
2. Wentzensen, N., et al., Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2888-98.
3. Pennington, K.P. and E.M. Swisher, Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*, 2012. 124(2): p. 347-53.
4. Walsh, T., et al., Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(44): p. 18032-7.
5. Cruger, D.G., T.A. Kruse, and A.M. Gerdes, 'Indirect' BRCA1/2 testing: a useful approach in hereditary breast and ovarian cancer families without a living affected relative. *Clin Genet*, 2005. 68(3): p. 228-33.
6. Gustafson, S.L., et al., Outcomes of genetic evaluation for hereditary cancer syndromes in unaffected individuals. *Familial Cancer*, 2015. 14(1): p. 167-174.
7. Win, A.K., et al., Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *J Med Genet*, 2011. 48(8): p. 530-4.
8. Mavaddat, N., et al., Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105(11): p. 812-22.
9. Møller, P., et al., Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*, 2018. 67(7): p. 1306-1316.
10. Bonadona, V., et al., Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011. 305(22): p. 2304-10.
11. Giardiello, F.M., et al., Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 2000. 119(6): p. 1447-53.
12. Yang, X., et al., Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*, 2020.
13. Ramus, S.J., et al., Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(11).
14. Bakhuizen, J.A.-O., et al., Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. 2021(1573-7292 (Electronic)).
15. Couch, F.J., et al., Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*, 2017. 3(9): p. 1190-1196.
16. Sopik, V., M.R. Akbari, and S.A. Narod, Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*, 2015. 88(4): p. 303-12.
17. Pelttari, L.M., et al., RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet*, 2011. 20(16): p. 3278-88.
18. Loveday, C., et al., Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.
19. Shimelis, H., et al., Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110(8): p. 855-862.
20. Lu, H.M., et al., Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol*, 2019. 5(1): p. 51-57.

21. Ramus, S.J., et al., Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(11).
22. Easton, D.F., et al., No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet*, 2016. 53(5): p. 298-309.
23. Weber-Lassalle, N., et al., BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2018. 20(1): p. 7.
24. Schultz, K.A., et al., Ovarian tumors related to intronic mutations in DICER1: a report from the international ovarian and testicular stromal tumor registry. *Fam Cancer*, 2016. 15(1): p. 105-10.
25. Jervis, S., et al., Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*, 2014. 51(2): p. 108-13.
26. Sutcliffe, S., et al., Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2000. 87(1): p. 110-7.
27. Skates, S.J., et al., Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res*, 2017. 23(14): p. 3628-3637.
28. van Nagell, J.R., Jr., et al., Survival of Women With Type I and II Epithelial Ovarian Cancer Detected by Ultrasound Screening. *Obstet Gynecol*, 2018. 132(5): p. 1091-1100.
29. Jacobs, I.J., et al., Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 945-956.
30. Rosenthal, A.N., et al., Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35(13): p. 1411-1420.
31. Henderson, J.T., E.M. Webber, and G.F. Sawaya, Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 2018. 319(6): p. 595-606.
32. Buys, S.S., et al., Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*, 2011. 305(22): p. 2295-303.
33. Pinsky, P.F., et al., Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer*, 2013. 132(9): p. 2127-33.
34. Pinsky, P.F., et al., Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol*, 2016. 143(2): p. 270-275.
35. Manchanda, R. and U. Menon, Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2018. 28(1): p. 34-42.
36. Kotsopoulos, J., et al., Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*, 2018. 4(8): p. 1059-1065.
37. Marchetti, C., et al., Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 132: p. 111-115.
38. Kotsopoulos, J. and S.A. Narod, Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *Int J Cancer*, 2020.

39. Cibula, D., et al., Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(8): p. 1197-207.
40. Iodice, S., et al., Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2010. 46(12): p. 2275-84.
41. Brohet, R.M., et al., Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3831-6.
42. Moorman, P.G., et al., Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013. 31(33): p. 4188-98.
43. Mørch, L.S., et al., Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(23): p. 2228-2239.
44. Kotsopoulos, J., et al., Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. 2014(1573-7217 (Electronic)).
45. Huber, D., et al., Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. 2020(1432-0711 (Electronic)).
46. Hedegaard, U., D. Dideriksen, and T. Bergmann, [Anvendelse af p-piller og arvelig disposition for mammacancer]. *Månedsskrift for almen praksis*, 2017.
47. Lu, K.H. and R.R. Broaddus, Gynecologic Cancers in Lynch Syndrome/HNPCC. *Fam Cancer*, 2005. 4(3): p. 249-54.
48. Flaum, N., et al., Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet*, 2020. 97(1): p. 54-63.
49. Jervis, S., et al., A risk prediction algorithm for ovarian cancer incorporating BRCA1, BRCA2, common alleles and other familial effects. *J Med Genet*, 2015. 52(7): p. 465-75.