



**DSMG**  
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

# Guideline

## **Risiko for mammacancer** Guideline for estimering og håndtering

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 30.10.22

Version 1.3

## Risiko for mammacancer. Guideline for estimering og håndtering

Første version af guideline er udarbejdet af en arbejdsgruppe (Thorkild Terkelsen<sup>1</sup>, Anne-Bine Skytte<sup>2</sup>, Karin Wadt<sup>3</sup> og Henriette Roed Nielsen<sup>4</sup>) under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) og godkendt af medlemmerne af DSMG's onkogenetiske følgegruppe (siden 2020 OnkoGENet). Det radiologiske surveillanceprogram for kvinder med øget risiko for mammacancer blev efterfølgende udarbejdet i samarbejde mellem onkogenetisk følgegruppe og Danish Breast Cancer Group (DBCG)'s Radiologisk Udvalg, og er godkendt i DBCG's retningslinjeudvalg den 13/6 2019.

Nærværende version er redigeret af nedenstående arbejdsgruppe under OnkoGENet, og godkendt efter høring i regi af DSMG og DBCG (Radiologisk Udvalg og Retningslinjeudvalg).

Marianne Geilswijk<sup>1</sup>, afdelingslæge (tovholder)  
Lone Krøldrup<sup>5</sup>, overlæge (tovholder)  
Mads Thomassen<sup>5</sup>, molekylærbiolog, professor  
Lone Sunde<sup>4</sup>, overlæge, professor

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

Forarbejdet

## Indhold

Forord .....	2
Formål .....	2
Baggrund .....	3
Molekylærgenetisk analyse .....	3
Terminologi .....	3
Sygdomsrisiko ved højpenetrant patogen genetisk variant .....	4
Sygdomsrisiko og familieudredning ved patogen variant i <i>CHEK2</i> , <i>ATM</i> eller <i>NF1</i> .....	6
Sygdomsrisiko i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genetisk variant .....	6
Surveillance .....	6
Risikoreducerende mastektomi .....	7
Referencer .....	9

## Forord

Baggrunden for denne guideline er et ønske om at kunne give et individuelt og validt estimat af kvinders risiko for mammacancer. Der findes matematiske algoritmer, som kan bruges til estimering af denne risiko. DSMG's onkogenetiske følgegruppe har taget udgangspunkt i algoritmen BOADICEA, som er valideret i flere populationer<sup>1,2</sup>, og som nu er integreret i risikoestimeringsværktøjet CanRisk<sup>3</sup>. CanRisk gør det muligt at udnytte den information, der kan ligge i kvindens anamnese og familieanamnese, resultater af undersøgelse for højpenetrante, moderatpenetrante og lavpenetrante genetiske varianter, og livsstilfaktorer.

Siden 1. maj 2021 har de danske klinisk genetiske afdelinger anvendt CanRisk.

Guidelinen er inspireret af de engelske NICE-guidelines<sup>4</sup>. Da prævalensen af mammacancer er højere i den danske befolkning, har vi valgt at fastholde den tidligere definerede danske grænseværdi for den kumulerede livstidsrisiko (Tabel 1).

Ved væsentlige ændringer i CanRisk bør der tages stilling til revision af nærværende guideline.

## Formål

Denne guideline vedrører primært estimering af individuel risiko for mammacancer for kvinder, som ikke tidligere har haft mammacancer. Terminologi for risikoestimering samt de aktuelle anbefalinger vedrørende surveillance er angivet. Guideline erstatter de afsnit i DBCG's retningslinje, kapitel 19, som omhandlede risikoestimering og anbefalinger vedrørende surveillance og risikoreducerende mastektomi. Guidelinen trådte 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-årsalderen på 12%. Femårsoverlevelsen var i samme tidsrum 87% [95% CI: 87-88%]<sup>5</sup>.

Disponerende faktorer:

- Miljømæssige/ikke-genetiske faktorer: Personlige risikofaktorer og ekspositioner såsom 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<sup>6,7</sup>.
- Familiær disposition: Slægtninge med mammacancer (inkl. alder ved sygdomsdebut, køn og forekomst af kontralateral mammacancer) har betydning for den familiære disposition. Vores nuværende viden om genetiske risikoprofiler kan blot gøre rede for en del af den familiære ophobning<sup>8</sup>.
- Monogen disposition: Patogene varianter i en række gener er forbundet med øget risiko for brystkræft<sup>9</sup>. For den heterozygote kvinde modificeres risikoen for brystkræft af familiehistorien<sup>10</sup>. 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 moderat penetrans (som f.eks. mange varianter i *CHEK2* og *ATM*<sup>11</sup>).

## Molekylærgenetisk analyse

Familieanamnesen er i sig selv ikke tilstrækkelig til at identificere alle bærere af patogene varianter i *BRCA1* og *BRCA2*<sup>12,13</sup>. Molekylærgenetisk 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 patogen variant, 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<sup>14</sup>.

Der findes forskellige redskaber, som kan estimere en persons sandsynlighed for at bære en patogen variant i *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* eller *CHEK2* som for eksempel BRCAPRO, Manchester Score, IBIS og CanRisk - alle med hver deres styrker og svagheder<sup>15</sup>.

## Terminologi

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.

### Væsentligt øget risiko for mammacancer

Kvinder, for hvem den kumulerede risiko i intervallet 40-50 år er >8% og/eller den kumulerede risiko i intervallet 20-80 år er ≥30%. Herunder

- Væsentligt øget risiko bestemt ved CanRisk-beregning
- HBOC: Hereditær disposition til mamma- og ovariecancer (individer, som bærer en patogen variant i *BRCA1* eller *BRCA2*).
- HBC: Hereditær disposition til mammacancer (kvinder, som bærer en patogen variant i *PALB2*, eller i et andet gen, hvor en patogen variant medfører væsentligt 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

Kvinder, som ikke opfylder et af kriterierne for væsentligt øget risiko og for hvem den kumulerede risiko i intervallet 40-50 år er ≥3% og ≤8% og/eller den kumulerede risiko i intervallet 20-80 år er ≥20% og <30%.

### Ikke væsentligt øget risiko for mammacancer

Kvinder, for hvem den kumulerede risiko i intervallet 40-50 år er <3% og den kumulerede risiko i intervallet 20-80 år er <20%.

**Tabel 1: Terminologi for risiko**

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

### Sygdomsrisiko ved højpenetrant patogen genetisk variant

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

Enkelte varianter i disse gener kan være forbundet med moderat øget risiko. For disse varianter fastlægges eventuelle ændringer i surveillanceprogrammet af OnkoGENet.

Tabel 2: Geno-fænotypekorrelation

Geno-fænotypekorrelation vedrørende mammacancer, hos kvinder der er heterozygote for de hyppigste patogene varianter i de anførte gener x se specifikke guidelines på DSMGs hjemmeside					
	Hyppighed blandt kvinder med mammacancer/raske (%) <sup>16</sup>	Gennemsnitlig debutalder ved mammacancer	Karakteristika ved mammacancer	Risiko for andre cancerformer	Kumuleret sygdomsrisiko ved 70 år (* 80 år) (95% CI)
<b>BRCA1</b>	0,85/0,11	42 år	Oftest IDC, ER-negativ og med normal HER2-ekspression. Øget hyppighed af IDC med medullær uddifferentiering.	<b>HBOC</b> C. ovarii, serøst adenocarcinom.	C. mam.: 60% (44%-75%) Kontralateral c. mam.: 83% (69%-94%) C. ovarii: 59% (43%-76%) <sup>17</sup>
<b>BRCA2</b>	1,29/0,24	47 år	Ofte IDC, ER-positiv og med normal HER2-ekspression.	<b>HBOC</b> C. ovarii, serøst adenocarcinom.	C. mam.: 55% (41%-70%) Kontralateral c. mam.: 62% (44%-80%) C. ovarii: 17% (8%-34%) <sup>17</sup>
<b>CDH1</b>	0,05/0,02	53 år <sup>18</sup>	ILC.	<b>Hereditary diffuse gastric cancer</b> Diffust spredende ventrikel cancer.	*C. mam.: 42% (35%-51%) <sup>19</sup> Risikoen for kontralateral c. mam. er uafklaret.
<b>PALB2</b>	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%) <sup>20</sup> C. mam. med betydende familiær forekomst: 58% (50%-66%) <sup>20</sup>
<b>PTEN</b>	0,02/0,01	38, 46 år <sup>21,22</sup>	Ofte IDC <sup>21</sup>	<b>Cowden syndrom</b> x Thyroidea-, endometrie-, colon- og renal cancer, samt melanom og benigne tumors.	C. mam.: 85% (71%-99%) <sup>22</sup>
<b>STK11</b>	-	37 år	-	<b>Peutz-Jeghers syndrom</b> x Gastrointestinalcancer, pancreascancer og cancer i kvindelige kønsorganer <sup>23</sup>	C. mam.: 45% (27%-68%) <sup>24</sup>
<b>TP53</b>	0,06/0,01	35 år	Ofte IDC med HER2 overekspression.	<b>Li-Fraumeni syndrom</b> x Risiko for sarcom, cerebral tumor og adrenocorticalt carcinom	*C. mam.: 79% *Kontralateral c. mam.: 31% <sup>25</sup>

IDC: Invasivt ductalt carcinom; ILC: Invasivt lobulært carcinom

## Sygdomsrisiko og familieudredning ved patogen variant i *CHEK2*, *ATM* eller *NF1*

Det er veletableret, at heterozygoti for en række varianter i *ATM*, *CHEK2* og *NF1* er forbundet med en moderat øgning af risikoen for mammacancer<sup>9,26,27</sup>.

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 trunkerende variant i *ATM* eller *CHEK2* 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<sup>27-29</sup>.

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<sup>30,31</sup>. 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 anden-gradsslægtninge 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 svarende 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.

## Sygdomsrisiko i familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genetisk variant

I familier, hvor der ikke er påvist en sygdomsdisponerende genetisk variant, estimeres individuel risiko for udvikling af mammacancer for kvinder, som ikke har haft mammacancer, ved hjælp af CanRisk<sup>1,2</sup>. Beregningen foretages på baggrund af den tilgængelige viden om familien på rådgivningstidspunktet.

Ved risikovurderingen benyttes estimat af kvindens kumulerede risiko i 10-årsintervallet 40-50 år og den kumulerede risiko i aldersintervallet 20-80 år. Risikoen klassificeres i henhold til terminologien i Tabel 1.

## Surveillance

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

Røntgenundersøgelse anvendes ikke før 30-årsalderen. Undersøgelserne ophører, hvis der foretages risikoreducerende mastektomi.

Hvis kvinden på rådgivningstidspunktet er yngre end den alder, hvor det anbefalede screeningsprogram begynder, anbefales kvinden ny henvisning til en genetisk afdeling, når hun nærmer sig alderen for opstart af surveillance.

Kvinder med ikke væsentligt øget risiko for mammacancer anbefales at følge befolkningscreeningen, som består i screeningsmammografi i 50-69-årsalderen<sup>32,33</sup>.

### Risikoreducerende mastektomi

Hos kvinder med væsentligt øget risiko for mammacancer kan der være indikation for risikoreducerende mastektomi<sup>34-36</sup>. Foruden anamnese og familieanamnese kan bl.a. alder, BMI, hormonsubstitutionsterapi, antal fødsler, alder ved menarche og menopause, alkoholforbrug og psykiske faktorer influere på sandsynligheden for nytte og risikoen for bivirkninger ved mastektomi.

Genetiker og mammakirurg skal drøfte fordele og ulemper ved risikoreducerende mastektomi med kvinder, der overvejer dette. Vurdering og information vedrørende individuel mulighed for operativt indgreb ligger i kirurgisk regi.

For kvinder som har eller har haft mammacancer, skal også andre faktorer, f.eks. tumorbiologi, komorbiditet og ønske om symmetri efter operation tages i betragtning. Disse forhold drøftes med kvinden i f.eks. kirurgisk regi<sup>34-36</sup>. Ved tvivl kan beslutning om risikoreducerende mastektomi drøftes i et relevant MDT.

Vedrørende evt. indikation for anden risikoreducerende kirurgi henvises til HOC guidelines og de syndromspecifikke guidelines på DSMG's hjemmeside.

Version 1.3

Revision senest 30. oktober 2025

Tabel 3: Radiologisk surveillanceprogram for kvinder med øget risiko for mammacancer udarbejdet i samråd med Radiologisk Udvalg.

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

1. Intervalrisiko 40-50 år  $\geq 3\%$  og  $\leq 8\%$  og/eller 20-80 års kumuleret risiko  $\geq 20$  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 sufficent.
7. Relevant undersøgelsesmodalitet angives på baggrund af radiologens kliniske vurdering, hvor blandt andet tæthed af kirtelvæv indgår.

## Referencer

1. MacInnis, R.J., Bickerstaffe, A., Apicella, C., Dite, G.S., Dowty, J.G., Aujard, K., Phillips, K.A., Weideman, P., Lee, A., Terry, M.B., et al. (2013). Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *Br J Cancer* *109*, 1296-1301. 10.1038/bjc.2013.382.
2. Stahlbom, A.K., Johansson, H., Liljegren, A., von Wachenfeldt, A., and Arver, B. (2012). Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. *Fam Cancer* *11*, 33-40. 10.1007/s10689-011-9495-1.
3. Carver, T., Hartley, S., Lee, A., Cunningham, A.P., Archer, S., Babb de Villiers, C., Roberts, J., Ruston, R., Walter, F.M., Tischkowitz, M., et al. (2021). CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* *30*, 469-473. 10.1158/1055-9965.Epi-20-1319.
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]
5. Nordcan.
6. Takkar, N., Kochhar, S., Garg, P., Pandey, A.K., Dalal, U.R., and Handa, U. (2017). Screening methods (clinical breast examination and mammography) to detect breast cancer in women aged 40-49 years. *J Midlife Health* *8*, 2-10. 10.4103/jmh.JMH\_26\_16.
7. Gail, M.H., and Pfeiffer, R.M. (2018). Breast Cancer Risk Model Requirements for Counseling, Prevention, and Screening. *J Natl Cancer Inst* *110*, 994-1002. 10.1093/jnci/djy013.
8. Li, H., Feng, B., Miron, A., Chen, X., Beesley, J., Bimeh, E., Barrowdale, D., John, E.M., Daly, M.B., Andrulis, I.L., et al. (2017). 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* *19*, 30-35. 10.1038/gim.2016.43.
9. Couch, F.J., Shimelis, H., Hu, C., Hart, S.N., Polley, E.C., Na, J., Hallberg, E., Moore, R., Thomas, A., Lilyquist, J., et al. (2017). Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* *3*, 1190-1196. 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
10. Kuchenbaecker, K.B., Hopper, J.L., Barnes, D.R., Phillips, K.A., Mooij, T.M., Roos-Blom, M.J., Jervis, S., van Leeuwen, F.E., Milne, R.L., Andrieu, N., et al. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* *317*, 2402-2416. 10.1001/jama.2017.7112.
11. Lee, A.J., Cunningham, A.P., Tischkowitz, M., Simard, J., Pharoah, P.D., Easton, D.F., and Antoniou, A.C. (2016). Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med* *18*, 1190-1198. 10.1038/gim.2016.31.
12. Grindedal, E.M., Heramb, C., Karsrud, I., Ariansen, S.L., Maehle, L., Undlien, D.E., Norum, J., and Schlichting, E. (2017). Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer* *17*, 438. 10.1186/s12885-017-3422-2.
13. Nilsson, M.P., Winter, C., Kristoffersson, U., Rehn, M., Larsson, C., Saal, L.H., and Loman, N. (2017). Efficacy versus effectiveness of clinical genetic testing criteria for BRCA1 and BRCA2 hereditary mutations in incident breast cancer. *Fam Cancer* *16*, 187-193. 10.1007/s10689-016-9953-x.
14. Cruger, D.G., Kruse, T.A., and Gerdes, A.M. (2005). 'Indirect' BRCA1/2 testing: a useful approach in hereditary breast and ovarian cancer families without a living affected relative. *Clin Genet* *68*, 228-233. 10.1111/j.1399-0004.2005.00484.x.
15. Cintolo-Gonzalez, J.A., Braun, D., Blackford, A.L., Mazzola, E., Acar, A., Plichta, J.K., Griffin, M., and Hughes, K.S. (2017). Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* *164*, 263-284. 10.1007/s10549-017-4247-z.
16. Hu, C., Hart, S.N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K.Y., Na, J., Gao, C., Lilyquist, J., Yadav, S., Boddicker, N.J., et al. (2021). A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* *384*, 440-451. 10.1056/NEJMoa2005936.
17. Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., Platte, R., Fineberg, E., Evans, D.G., Izatt, L., Eeles, R.A., Adlard, J., et al. (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* *105*, 812-822. 10.1093/jnci/djt095.
18. Pharoah, P.D., Guilford, P., Caldas, C., and International Gastric Cancer Linkage, C. (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* *121*, 1348-1353. 10.1053/gast.2001.29611.

19. Hansford, S., Kaurah, P., Li-Chang, H., Woo, M., Senz, J., Pinheiro, H., Schrader, K.A., Schaeffer, D.F., Shumansky, K., Zogopoulos, G., et al. (2015). Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 1, 23-32. 10.1001/jamaoncol.2014.168.
20. Antoniou, A.C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkas, K., Roberts, J., Lee, A., Subramanian, D., De Leeneer, K., Fostira, F., et al. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 371, 497-506. 10.1056/NEJMoa1400382.
21. Tan, M.H., Mester, J.L., Ngeow, J., Rybicki, L.A., Orloff, M.S., and Eng, C. (2012). Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18, 400-407. 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
22. Schrager, C.A., Schneider, D., Gruener, A.C., Tsou, H.C., and Peacocke, M. (1998). Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol* 29, 47-53. 10.1016/s0046-8177(98)90389-6.
23. Resta, N., Pierannunzio, D., Lenato, G.M., Stella, A., Capocaccia, R., Bagnulo, R., Lastella, P., Susca, F.C., Bozzao, C., Loconte, D.C., et al. (2013). Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 45, 606-611. 10.1016/j.dld.2012.12.018.
24. Hearle, N., Schumacher, V., Menko, F.H., Olschwang, S., Boardman, L.A., Gille, J.J., Keller, J.J., Westerman, A.M., Scott, R.J., Lim, W., et al. (2006). Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 12, 3209-3215. 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
25. Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J.M., Charbonnier, C., Fermeij, P., Belotti, M., Gauthier-Villars, M., Stoppa-Lyonnet, D., Consolino, E., Brugieres, L., et al. (2015). Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 33, 2345-2352. 10.1200/JCO.2014.59.5728.
26. Easton, D.F., Pharoah, P.D., Antoniou, A.C., Tischkowitz, M., Tavtigian, S.V., Nathanson, K.L., Devilee, P., Meindl, A., Couch, F.J., Southey, M., et al. (2015). Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 372, 2243-2257. 10.1056/NEJMs1501341.
27. Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., Pooley, K.A., Parsons, M.T., Fortuno, C., Wang, Q., et al. (2021). Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 384, 428-439. 10.1056/NEJMoa1913948.
28. Boonen, R., Wiegant, W.W., Celosse, N., Vroiling, B., Heijl, S.A.-O., Kote-Jarai, Z., Mijuskovic, M., Cristea, S., Solleveld-Westerink, N., van Wezel, T.A.-O., et al. Functional Analysis Identifies Damaging CHEK2 Missense Variants Associated with Increased Cancer Risk.
29. Lee, A., Mavaddat, N., Wilcox, A.N., Cunningham, A.P., Carver, T., Hartley, S., Babb de Villiers, C., Izquierdo, A., Simard, J., Schmidt, M.K., et al. (2019). 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* 21, 1708-1718. 10.1038/s41436-018-0406-9.
30. Taylor, A., Brady, A.F., Frayling, I.M., Hanson, H., Tischkowitz, M., Turnbull, C., and Side, L. (2018). 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* 55, 372-377. 10.1136/jmedgenet-2017-105188.
31. Goldgar, D.E., Healey, S., Dowty, J.G., Da Silva, L., Chen, X., Spurdle, A.B., Terry, M.B., Daly, M.J., Buys, S.M., Southey, M.C., et al. (2011). Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 13, R73. 10.1186/bcr2919.
32. Nelson, H.D., Fu, R., Cantor, A., Pappas, M., Daeges, M., and Humphrey, L. (2016). Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 164, 244-255. 10.7326/M15-0969.
33. Nelson, H.D., Pappas, M., Cantor, A., Griffin, J., Daeges, M., and Humphrey, L. (2016). Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 164, 256-267. 10.7326/M15-0970.
34. Hunt, K.K., Euhus, D.M., Boughey, J.C., Chagpar, A.B., Feldman, S.M., Hansen, N.M., Kulkarni, S.A., McCready, D.R., Mamounas, E.P., Wilke, L.G., et al. (2017). Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 24, 375-397. 10.1245/s10434-016-5688-z.
35. Kenny, R., Reed, M., and Subramanian, A. (2018). Mastectomy for risk reduction or symmetry in women without high risk gene mutation: A review. *Int J Surg* 50, 60-64. 10.1016/j.ijso.2017.12.022.
36. Carbine, N.E., Lostumbo, L., Wallace, J., and Ko, H. (2018). Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD002748. 10.1002/14651858.CD002748.pub4.