

(Denna skrift återfinns lätt modifierad som ett kapitel i Svenska Bröstcancergruppens nationella riktlinjer 2011. För de fullständiga riktlinjerna, se <http://www.swebcgs.se/> )

## Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för bröst- och äggstockscancer

*Arbetsgruppen för cancertgenetiska mottagningar<sup>1</sup>*

I detta kapitel sammanfattas det aktuella vetenskapliga läget avseende ärftlighet vid bröst- och äggstockscancer. Kapitlet ska fungera som stöd och beslutsunderlag vid cancertgenetisk utredning och beslut om uppföljning av kvinnor med ökad risk för att utveckla bröst- och/eller äggstockscancer.

### Bröstcancer

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i bröstcancer är cirka 10 % (Socialstyrelsen 2009). Ett stort antal faktorer påverkar risken att insjukna. En tvillingstudie har visat att det genetiska arvet påverkar risken i 20–30 % av alla fall av bröstcancer (Liechtenstein et al. 2000). Upptäckten av BRCA1- och BRCA2-generna har i hög grad ökat förståelsen och påverkat handläggningen av familjer med bröstcancerhereditet. Dessa gener har därför en särställning vid cancertgenetisk vägledning, men även andra ärftliga faktorer kan tydligt påverka den individuella risken för att insjukna i bröstcancer.

### Äggstocks-/äggledarcancer

Med äggstocks- eller ovarialcancer avses här såväl primär epitelial cancer i ovarier som i äggledare. Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i äggstockscancer är cirka 1,1 % (Socialstyrelsen 2009). Ärftlig risk för att insjukna i äggstockscancer är troligen huvudsakligen associerad med mutationer i BRCA1, BRCA2 eller HNPCC-associerad gen, varför utredning av ärftlig risk för äggstockscancer till stor del bygger på att söka fastställa om någon sådan mutation kan påvisas i familjen. Dokumentet belyser BRCA1 och BRCA2, för detaljer om HNPCC hänvisas till dokument om detta syndrom.

---

<sup>1</sup> Ordförande Ulf Kristoffersson docent, överläkare klinisk genetik Labmedicin Skåne, Lund. Ansvariga för utformningen av dokumentet är Brita Arver med. dr, överläkare onkologiska kliniken Radiumhemmet Karolinska universitetssjukhuset; Zakaria Einbeigi med. dr, överläkare Jubileumskliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg (medlem i svenska bröstcancergruppen); Beatrice Melin professor, överläkare Cancercentrum Norrland Universitetssjukhus Umeå; Hans Ehrencrona docent, specialitälkare Klinisk genetik Labmedicin Skåne Lund; Anna von Wachenfeldt biträdande överläkare Onkologiska Kliniken Södersjukhuset Karolinska Universitetssjukhuset; Marie Stenmark Askmalm med. dr, universitetsöverläkare Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Linköping; Richard Rosenquist professor, överläkare klinisk genetik Rudbecklaboratoriet Akademiska sjukhuset Uppsala; Susanne Malander med. dr, överläkare Skånes Onkologiska Klinik Skånes Universitetssjukhus Lund och Niklas Loman med. dr, överläkare Skånes Onkologiska Klinik Skånes Universitetssjukhus Lund (medlem i Svenska bröstcancergruppen).

## Cancergenetisk utredning

Vid cancernetisk utredning är utgångspunkten det individuella släkträdet med aktuella cancerfall och ålder vid diagnos. Utifrån släkträdet ska man om möjligt verifiera diagnoser, varefter man fattar beslut om, och vid misstanke om autosomt dominant nedärvning, erbjuder molekylärgenetisk utredning. I mutationspositiva familjer kan man erbjuda friska släktingar anlagstest som kan fungera som grund för riskbedömningen. I de fall mutationsanalysen utfaller negativt eller inte kan utföras, baseras den individuella riskbedömningen på epidemiologiska modeller.

## Riktlinjer för utredning, uppföljning och omhändertagande

Beslut om att erbjuda kvinnor med misstanke om ärftlig cancerrisk utökade kontroller eller andra riskreducerande åtgärder ska baseras på en kvalificerad bedömning av släkträdet, eventuell molekylärgenetisk utredning samt en tolkning av vilken risk detta innebär för den enskilda kvinnan.

### När ska man misstänka ärftlig bröst- eller bröst/ovarialcancer?

Patienter med nydiagnostiserad cancer i bröst eller äggstockar/äggledare ska noggrant utfrågas avseende sin släktanamnes på både modernet och fädernet. Ärftlig bröstcancer föreligger då det finns en sjukdomsassocierad mutation i BRCA1, BRCA2 (eller annan påvisad bröstcancergen) och ska misstänkas när flera fall av bröst och/eller ovarialcancer finns hos nära släktingar. Dessa arvsanlag är inte könsbundna och kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor. Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är fall av bröstcancer vid låg ålder (< 40), bilateral bröstcancer, förekomst av äggstockscancer, bröst- och äggstocks-/äggledarcancer hos samma person samt fall av manlig bröstcancer. I familjer där man inte kan påvisa mutation i en bröstcancerassocierad gen kan det ändå finnas en ökad bröstcancerrisk. I dessa familjer uppskattas den individuella risken i första hand med hjälp av BOADICEA eller annan epidemiologisk riskuppskattningsmodell (se nedan).

Situationer då man ska erbjuda remiss till onkogenetisk klinik för rådgivning:

- Tre fall av bröstcancer, varav minst ett ska ha inträffat före 50 års ålder, och/eller äggstocks-/äggledarcancer (oavsett ålder) hos förstegradssläktingar eller andragsradsläktingar via en man.
- Två fall av bröst-/äggstocks-/äggledarcancer hos förstegradssläktingar eller andragsradsläktingar via en man, där minst ett fall av bröstcancer inträffat före 40 års ålder. Vid två fall av äggstocks-/äggledarcancer ska man överväga utredning oberoende av patienternas ålder.
- Fall av bröstcancer före 35 års ålder
- Fall av bröstcancer hos en man
- Kvinna med både bröst- och äggstocks-/äggledarcancer.
- Fall av bilateral bröstcancer liksom s.k. trippelnegativ bröstcancer (östroge- och progesteronreceptornegativ bröstcancer utan tecken till HER2-amplifiering) ökar indikationen för BRCA-testning.

Även för familjer med en mindre uttalad släkthistoria kan man överväga cancergenetisk vägledning. I dessa fall är det lämpligt att man kontaktar respektive cancergenetisk mottagning.

## **Mutationsscreening**

Mutationstredningen bör göras vid en cancergenetisk mottagning och den ska föregås av genetisk utredning och vägledning. Om man kan bekräfta ovanstående situationer finns det indikation för mutationsscreening av BRCA1 och BRCA2. Man bör eftersträva att analysera den familjemedlem som mest sannolikt bär på en mutation, eftersom s.k. sporadisk cancer kan förekomma även i mutationspositiva familjer.

Mutationsscreening ska omfatta BRCA1- och BRCA2 -generna. Sensitiviteten vid mutationsscreening av BRCA1 och BRCA2 skattas till omkring 90 % på de laboratorier som rutinemässigt utför analysen. Eftersom detektionsmetoderna successivt har förbättrats, kan det finnas skäl att upprepa analysen av familjer som genomgått mutationsscreening med äldre tekniker. Om färskt DNA inte är tillgängligt från någon familjemedlem med tidigare cancer ska man överväga att analysera paraffinbäddat material från en senare avliden individ med cancer.

Resultatet av mutationsscreening kan bli att man

- finner en mutation som är förenad med en ökad risk för att utveckla bröst- och äggstocks-/ äggledarcancer. I en sådan familj kan presymtomatisk testning erbjudas friska kvinnor.
- finner en avvikelse med okänd betydelse. I dessa fall kan presymtomatisk testning sällan erbjudas.
- inte kan påvisa någon avvikelse i BRCA1- eller BRCA2 generna. Ett sådant fynd utesluter dock inte att familjens medlemmar kan ha en ärftligt ökad bröstcancer- och eventuellt äggstockscancerrisk. Misstanken om ärftlig risk för äggstockscancer är emellertid i dessa fall reducerad och bör endast misstänkas om släktrådet starkt talar för detta (minst två fall av äggstocks-/äggledarcancer oavsett ålder, fall av äggstocks-/äggledarcancer före 50 års ålder, eller en individ med både bröstcancer och äggstocks-/äggledarcancer). I dessa familjer bedöms den individuella risken i första hand med hjälp av BOADICEA.

## **Presymtomatisk testning av tidigare friska familjemedlemmar**

Om mutation i BRCA1 eller BRCA2 påvisas i familjen, kan man erbjuda presymtomatisk testning efter noggrann genetisk vägledning. Analysen visar om vederbörande bär/inte bär på den genetiska förändring som medför hög risk för bröst- och äggstocks-/äggledarcancer. Om presymtomatisk testning är möjlig, ska man alltid erbjuda sådan till kvinnor som överväger profylaktisk kirurgi.

## **Uppföljning av individer utan tidigare cancerdiagnos men med ärftligt ökad risk för bröst- och äggstocks-/äggledarcancer**

1. Vid identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2:

1A. Individen bär den i familjen identifierade mutationen i BRCA1 eller BRCA2 och har inte tidigare haft bröst- eller äggstockscancer. Livstidsrisken för bröstcancer kan bedömas till cirka 50–80 %, och risken för äggstocks/äggledarcancer till 30–60 % vid BRCA1 och 10–20 % vid BRCA2.

Kvinnor som uppfyller kriterierna i 1A rekommenderas centraliserad uppföljning hos specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska, bröststradiolog och/eller gynekolog (se punkterna nedan). Uppföljningen ska vara föremål för en prospektiv kvalitetsregistrering. Ett anpassat psykosocialt omhändertagande bör erbjudas.

- Årlig klinisk kontakt från 25 till 74 års ålder.
- Årlig bilddiagnostik (bröst) från 25 till 74 års ålder, inkluderande bröst-MR upp till c 55 års ålder.
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi.
- Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid cirka 30 års ålder. *Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas för kvinnliga BRCA1 och BRCA2-mutationsbärare efter avslutad reproduktion.* Efter riskreducerande salpingooforektomi bör HRT erbjudas upp till cirka 50 års ålder.
- Manliga bärare av mutation i BRCA2 ska erbjudas information om att prostatacancerscreening är möjlig från 40–50 års ålder.

1B. Individ (utan tidigare bröst-eller äggstockscancer) som är förstegradssläkting till mutationsbärare i BRCA1 eller BRCA2 men som inte låtit testa sig.

För en ung kvinna i denna situation är livstidsrisken avseende bröst och äggstockscancer ungefär hälften av den som uppges i situationen 1A.

- Möjlighet till presymtomatisk testning inom ramen för cancertgenetisk vägledning
- Samma uppföljning som vid 1A ovan
- Presymtomatisk testning är i dessa fall ett krav innan riskreducerande kirurgi

1C. Vid presymtomatisk testning visar sig individen *inte* vara bärare av den i familjen påvisade mutationen

- För kvinnor enligt 1C är någon speciell uppföljning utöver populationsscreening inte motiverad

2. Mutationscreening har inte påvisat mutation, eller så har den inte utförts, i familjen. Den individuella bröstcancerrisken har därför bedömts epidemiologiskt

- Kvinnor med minst 20 % livstidsrisk enligt BOADICEA: Regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen upp till cirk 74 års ålder. Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst bör man, för ökad sensitivitet, komplettera med t.ex. ultraljud.
- Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi kan eventuellt övervägas vid en livstidsrisk om minst 20 % enligt BOADICEA.

- Äggstocks-/äggledarcancerrisken varierar kraftigt i dessa familjer. I en familj som testats negativt för BRCA1 och BRCA2 och fall av äggstocks-/ äggledarcancer saknas, finns det ingen anledning att misstänka en ökad risk som motiverar speciella åtgärder.
- När släkktträdet ändå talar för att det även finns en ökad risk för äggstocks-/äggledarcancer i familjen: Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Denna kontakt initieras lämpligen vid cirka 30 års ålder.
- Kvinnor med 17–20 % livstidsrisk enligt BOADICEA: I dessa fall är grunden populationscreening med mammografi. Tidigarelagd screening (årlig mammografi och ultraljud) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen kan dock övervägas om det finns ytterligare faktorer som talar för ökad risk:
  - Mammografiskt täta bröst
  - Tidigt insjuknande i familjen (< 45 års ålder)
  - Atypisk hyperplasi i den egna anamnesen
  - Minst två tidigare bröstbiopsier i den egna anamnesen

## Uppföljning av kvinnor som har behandlats för ärftlig bröst- eller äggstocks-/äggledarcancer

Generellt gäller att behovet av kontroller och/eller åtgärder i dessa fall i första hand måste bedömas i skenet av den behandlade cancers prognos. Följande riktlinjer kan vara vägledande:

Kvinnor som har fått kurativ behandling för ärftlig eller suspekt ärftlig bröstcancer enligt 1A, 1B eller 2 ovan:

- Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning
- Årlig bilddiagnostik upp till cirka 74 års ålder i syfte att upptäcka samsidig och kontralateral bröstcancer
- Riskreducerande kontralateral och/eller kompletterande mastektomi kan övervägas när prognosen för den behandlade cancersjukdomen bedöms som god.
- Vid BRCA-mutation eller ett släkttred som tydligt pekar mot en hereditär äggstocks/äggledarcancerrisk: Regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog i syfte att ge information om riskreducerande salpingooforektomi samt andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Om prognosen avseende bröstcancer är god rekommenderas riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare med tidigare bröstcancer.

Kvinnor som har behandlats kurativt för hereditär äggstocks-/äggledarcancer:

- Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning.
- Individuell bedömning avseende uppföljning av bröststen.

Kvinnor som får palliativ behandling för (misstänkt) ärftlig bröst- eller äggstocks-/äggledarcancer:

Erbjud remiss för cancertgenetisk utredning. Om detta inte är möjligt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad, kan patienten erbjudas att spara blod för senare genetisk utredning av familjen. I sådana fall bör den regionala cancertgenetiska mottagningen omgående kontaktas.

## **Uppföljning av friska kvinnor som har genomgått riskreducerande kirurgi**

Det är sannolikt inte medicinskt befogat att regelbundet undersöka dessa kvinnor för att identifiera cancerfall efter riskreducerande kirurgi, även om enstaka fall av cancer kan uppkomma (exempelvis s.k. primär peritoneal carcinomatos). Det finns emellertid starka skäl för uppföljning inom ramen för kliniska kvalitetsregister. Erfarenhetsmässigt har dessa kvinnor också många frågor även efter utförd kirurgi, t.ex. angående postmenopausal hormonsättning, hormonell antikonception hos dem själva och yngre kvinnliga släktingar, genetisk testning av nästa generation etc. Det kan därför vara värdefullt med en möjlighet till en individualiserad kontakt med sjukvården, t.ex. med en cancertgenetisk vägledare eller sjuksköterska vid en uppföljningsmottagning för kvinnor med ärftlig bröstcancerriik. Uppföljning för kvalitetssäkring kan ske genom utskickade frågeformulär.

## **Epidemiologi**

### **Bröstcancer**

Risken för bröstcancer ökar med stigande ålder och påverkas av hormonella/reproduktiva faktorer (ålder vid menarke, antal graviditeter, ålder vid första graviditet, exogen hormontillförsel, ålder vid menopaus, amning), mammografisk densitet, kroppsbyggnad, joniserade strålning mot bröstvävnaden, men framför allt av antalet förstagrads släktingar med bröstcancer (Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. 1996; 1997, 2001, McCormack & dos Santos Silva 2006). Livstidsrisken stiger med ökande antal släktingar med bröstcancer (Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. 2001) och dessas ålder vid insjuknande. Lägre ålder ger högre risk (Magnusson et al. 1998).

I familjer med många fall av bröstcancer och/eller äggstockscancer samt ett dominant nedärvningsmönster kunde man i mitten av 1990-talet lokalisera och identifiera två anlag. BRCA1 på kromosom 17q21 (Miki et al. 1994) och BRCA2 på 13q16 (Wooster et al. 1994, Tavtigian 1996).

Man har tidigare antagit att det finns ytterligare gener som kan leda till en kraftigt ökad risk för bröstcancer bland resterande familjer ("BRCA3", "BRCA4" etc). Ett flertal kromosomala loci har också kunnat knytas till en sådan dominant ärftlighet i olika studier, men ännu har ingen kunnat identifiera en tredje dominerande bröstcancer gen (Zuppan et al. 1991, Kerangueven et al. 1995, Seitz et al. 1997, Kainu et al. 2000) även om ett antal mindre vanliga gener förklarar ärftligheten i vissa familjer (TP53, STK11, PTEN, E.cadherin, PALP2, BRIP1, RAD51C) (Erkko et al. 2007, Foulkes 2008, Seal et al. 2006). Det finns även ett antal påvisade s.k. lågriskalleler som ger upphov till en lätt till måttligt förhöjd bröstcancerriik (Foulkes 2008). Hur dessa "lågriskalleler" ska hanteras vid individuell rådgivning är ännu oklart.

## **Epidemiologisk riskbedömning, bröstcancer**

En kvinnas risk för att utveckla bröstcancer kan uppskattas med hjälp av statistiska modeller. Detta är i första hand aktuellt i familjer utan påvisad mutation i en bröstcancer-gen. I dessa fall rekommenderar BCG att man använder BOADICEA vid bedömning av ärftlig, individuell risk.

**BOADICEA** (Antoniou et al. 2004) är en webbaserad modell för beräkning av en kvinnas resterande livstidsrisk att utveckla invasiv bröst- och äggstockscancer samt kontralateral bröstcancer upp till 80 års ålder baserat på släkthistorien, men kan också användas för att beräkna sannolikheten att finna en mutation i BRCA1 eller BRCA2. Modellen, som bygger på ett stort antal familjer som främst kommer från Storbritannien, tar hänsyn till en eventuellt utförd BRCA-analys vid riskbedömning. Modellen ligger ute på nätet för fritt nyttjande på följande adress: [http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea\\_home.html](http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html). Modellens främsta svaghet är att den inte alls tar hänsyn till icke-hereditära riskfaktorer som exempelvis mammografisk densitet.

**BRCAPRO** (Berry et al. 1997, Parmigiani; Berry & Aguilar 1998) kan användas för att förutsäga sannolikheten för att identifiera en mutation i BRCA1 eller BRCA2 och därigenom skatta risken för friska familjemedlemmar att insjukna i bröst- respektive äggstockscancer. Modellen, som tar hänsyn till invasiv bröstcancer och dcis samt bröstcancerens hormonreceptorstatus, finns på <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html>

**Gailmodellen** (Gail et al. 1989) baseras på 5 998 bröstcancerpatienter och friska kontroller vilka alla gick på regelbunden mammografiscreening. Modellen tar hänsyn till följande faktorer: ålder vid menarke, ålder vid första fullföljda graviditet, antal bröstbiopsier, antal förstegradssläktingar med bröstcancer, aktuell ålder samt förekomst av atypi i tidigare bröstbiopsier. Modellen tar däremot inte hänsyn till arv på fädernet, och lämpar sig framför allt vid riskbedömning av kvinnor utan, eller med endast svag släkthistoria. Modellen tar inte hänsyn till BRCA1- och BRCA2-status och är därför inte fullt tillämpbar i familjer som genomgått testning av dessa gener. Dess styrka är att den även kan beakta icke-hereditära riskfaktorer och kan vara ett stöd vid bedömningen av behovet av utökad screening hos kvinnor med 17–20 % livstidsrisk för bröstcancer enligt BOADICEA.

## **Äggstocks-/äggledarcancer**

Epidemiologiska studier anger cirka 5 % risk för att insjukna om kvinnan har en förstegradssläkting med äggstockscancer, och cirka 7 % om hon har två (Werness & Eltabbakh 2001, Pharoah & Ponder 2002). I vissa populationer har man sett att 10 % av ovarialcancerfallen är associerade till mutation i BRCA1, BRCA2 eller HNPCC-relaterad gen (Malander et al. 2004, Risch et al. 2001). Kvinnor i familjer med s.k. bröst-ovarialcancersyndrom löper en kraftigt ökad risk för att insjukna i äggstockscancer (Narod et al. 1991, Andersson et al. 2000). I en studie av 199 familjer med hereditet för bröstcancer där mutationsanalys för BRCA1 och BRCA2 utfallit negativt såg man ingen överrisk att insjukna i äggstockscancer jämfört med normalbefolkningen (Kauff et al. 2005) Majoriteten av ärftlig äggstockscancer tycks alltså förklaras av BRCA1-, BRCA2- och HNPCC-associerade gener (Part; Ribe & Gallardo 2005).

BOADICEA kan användas för att bedöma den kvarstående eller totala livstidsrisken för äggstockscancer baserat på släkthistorien (Antoniou et al. 2004)

# BRCA1 och BRCA2

## Genetisk epidemiologi

Mutationer i BRCA1 och BRCA2 är generellt sett sällsynta i befolkningen; i den brittiska populationen har man beräknat frekvensen BRCA-mutationsbärare till knappt 2 promille (Ford et al. 1998, Whittemore 1997, Peto et al. 1999). I vissa populationer finns återkommande specifika mutationer hos familjer utan känt släktskap men med en gemensam anfader långt tillbaka i tiden, s.k. foundermutationer. Bland svenska familjer med hereditär bröst- eller bröst-/äggstockscancer varierar frekvensen av mutationer i BRCA1 och BRCA2 geografiskt. Högst andel, drygt 1/3, av familjerna med identifierade mutationer återfinns i den västra och södra delen av Sverige, lägst andel finns i norra delen av landet (Håkansson et al. 1997, Einbegi et al. 2001, 2004, Chen et al. 1998, Zelada-Hedman et al. 1997). I den västsvenska populationen är foundermutationen BRCA1nt3171ins5 vanligast; den ligger ensam bakom de flesta bröst-äggstockscancerfamiljerna. I en studie av kvinnor i södra Sverige som fått bröstcancer före 41 års ålder fann man mutation i cirka 10 % av fallen. De mutationspositiva individerna var oftare bilaterala, hade oftare positiv släkthistoria och var i genomsnitt yngre än de mutationsnegativa (Loman et al. 2001). En studie av oselekterade cancerfall i Stockholm påvisade en mycket låg frekvens mutationer (Zelada-Hedman et al. 1997). I ett populationsbaserat material av äggstockscancer från södra Sverige identifierades cirka 10 % mutationsbärare (Malander et al. 2001). Dessa undersökningar stödjer också slutsatsen att mutationer i BRCA1 och BRCA2 huvudsakligen finns i familjer med en positiv släkthistoria. Frekvenserna i ovanstående publikationer är sannolikt underskattade eftersom äldre metoder använts för att identifiera mutationsbärarna. Nymutationsfrekvensen förefaller att vara låg.

På Island dominerar en specifik BRCA2-mutation, 999del5 (Thorlacius et al. 1997), och i den norska populationen finns ett antal foundermutationer med sinsemellan olika geografisk spridning (Moller et al. 2001). I den judiska befolkningen av östeuropeiskt ursprung (Ashkenazi) är mutationsfrekvensen avsevärt högre än i den svenska, och den domineras av två BRCA1- och en BRCA2-mutation (Levy-Lahad et al. 1997). Beskrivna mutationer finns listade på webbplatsen BIC (breast cancer information core): <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>.

## Sannolikheten för att finna mutationer i BRCA1 eller BRCA2

Sannolikheten för att hitta en mutation i någon av BRCA-generna påverkas av antalet fall av bröst- och i synnerhet äggstockscancer i en familj. Åldern vid insjuknande i bröstcancer och fall av bilateral bröstcancer har också betydelse samt, som tidigare nämnts, familjens ursprung. Förekomst av s.k. trippelnegativ, eller basalliknande bröstcancer ökar sannolikheten att det finns en mutation i BRCA1 i familjen. Utöver BRCAPRO och BOADICEA finns det ett flertal modeller för prediktion av mutationer i olika familjer (Vahteristo et al. 2001, Evans et al. 2004, Frank et al. 2002, Shattuck-Eidens et al. 1997).

## Sjukdomspenetrans vid BRCA1- och BRCA2-mutationer

Det är rimligt att ange livstidsrisken för bröstcancer vid BRCA1- eller BRCA2-mutation till 50–80 %. Livstidsrisken för äggstockscancer vid sjukdomsassocierad BRCA1-mutation kan anges till 30–60 % respektive 10–20 % vid BRCA2-mutation. Level of certainty är ”high” i enlighet med USPSTF (US Preventive Services Task Force).



Tidiga studier av högriskfamiljer anger risken för bröstcancer före 70 års ålder för en kvinna med mutation i BRCA1 till 70–80 % och för ovarialcancer till 25–60 % (Easton, Ford & Bishop 1995, Ford, Easton & Peto 1995). Upp till 50 % av kvinnorna har insjuknat före 50 års ålder. Vid BRCA2-mutationer är penetransen för bröstcancer ungefär densamma som vid BRCA1, medan risken för ovarialcancer är betydligt lägre eller 10–25 % (Ford et al. 1998). Populationsbaserade undersökningar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror (Thorlacius et al. 1997, Struewing et al. 1997, Anglian 2000, King, Marks & Mandell 2003). En sammanställning av publicerade populationsbaserade studier anger att penetransen för bröstcancer hos BRCA1- respektive BRCA2-bärare upp till 70 år är 57 % respektive 49 %. För äggstockscancer är den 40 % respektive 18 % (Chen & Parmigiani 2007). I retrospektiva studier har man kunnat påvisa ett antal genetiska varianter (alleler) som förefaller påverka penetransen av BRCA1 och/eller BRCA2 (Antoniou et al. 2008, 2009), men det är tills vidare oklart i vad mån dessa bör påverka de råd man ger till enskilda mutationsbärare.

### **Kontralateral bröstcancer**

Släkthistorian och ålder vid insjuknande påverkar risken för kontralateral bröstcancer efter tidigare duktal cancer in situ och invasiv bröstcancer. Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare än hos sporadiska fall, men även i en hög frekvens hos yngre kvinnor med hereditär bröstcancer utan identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2. I ett antal retrospektiva studier har den kumulativa incidensen, tio till femton år efter den initiala canceren, redovisats till mellan 25 % och 30 % för mutationsbärare och kvinnor med bröstcancerhereditet utan mutation i BRCA1 eller BRCA2. En tysk studie angav att den kumulativa incidensen efter 25 år var 47 % för kontralateral bröstcancer hos mutationsbärare, medan en nordamerikansk studie angav den kumulativa incidensen 15 år efter det första insjuknandet till 36 % vid BRCA1-mutation och 28 % vid BRCA2-mutation. I den senare studien, som inkluderade 810 kvinnor i stadium 1–2 vid det första insjuknandet, var risken större för kvinnor vilkas första insjuknande inträffade före 50 års ålder än kvinnor som insjuknade efter 50 års ålder. Risken var också större för kvinnor som hade släktingar med bröstcancer än dem utan släkthistoria. Level of certainty är ”high” i enlighet med USPSTF. Även andra studier bekräftar att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en viktig riskfaktor för kontralateral bröstcancer (Szelei Stevens et al. 2000, Newman et al. 2001, Shahedi et al. 2006, Liebens et al. 2007, Graeser et al. 2009, Malone et al. 2010). Riskreducerande salpingooforektomi halverade risken för kontralateral bröstcancer (Metcalf et al. 2011). Den individuella risken för kontralateral bröstcancer kan i familjer värderas med hjälp av BOADICEA-modellen. En sådan bedömning bör ske, och resultatet ska värderas tillsammans med andra faktorer, i de fall man överväger kontralateral riskreducerande mastektomi baserat på hereditär risk.

### **Duktal cancer in situ**

När man studerade förekomsten av mutationer studerats hos kvinnor med duktal cancer in situ oselecterade för släkthistoria fann man mutation i BRCA1 och BRCA2 hos 0,8 % respektive 2,4 % av fallen. Man kunde också konstatera att låg ålder, positiv släkthistoria och förekomst av äggstockscancer var vanligare bland mutationsbärare än icke-bärare (Claus et al. 2005). Konklusionen var att fall av duktal cancer in situ är en del av det hereditära bröstcancersyndromet och i princip bör beaktas på samma sätt som invasiv cancer vid bedömning av familjen. Det ska dock påpekas att BOADICEA i princip inte kan ta specifik hänsyn till förekomst av cancer in situ.

## **Annan cancer vid BRCA1 och BRCA2**

Utöver ökad risk för bröst- och äggstockscancer har kvinnor med BRCA1-mutation en ökad risk för cancer i äggledare samt för s.k. primär peritoneal karcinomas, dvs. diagnoser närbesläktade med äggstockscancer (Bandera et al. 1998, Thompson et al. 2002, Brose et al. 2002). Level of certainty är ”high” enligt USPSTF. Detta har stor betydelse vid riskreducerande kirurgi hos mutationsbärare. Vid ett sådant ingrepp ska man avlägsna så mycket som möjligt av äggledarna. Trots det kvarstår en risk för primär peritoneal karcinomas. I vissa studier har även andra cancerdiagnoser påträffats oftare hos BRCA1-mutationsbärare än förväntat. Data är dock inte helt entydiga och den kliniska betydelsen är troligen begränsad.

BRCA2-mutationsbärare löper större risk för ett antal diagnoser utöver bröst- och äggstockscancer. Bland män som drabbas av bröstcancer har man i olika material funnit att 14–40 % har en mutation i BRCA2 (Thorlacius et al. 1997, Couch et al. 1996, Haraldsson et al. 1998, Friedman et al. 1997). Hos manliga mutationsbärare har man observerat en kumulativ bröstcancerrisk om 3 % upp till 70 års ålder och 7 % upp till 80 års ålder [68], två andra studier anger en risk om cirka 7 % upp till 70 års ålder (Evans et al. 2010, Tai et al. 2000). Prostatacancerrisken är ökad, framför allt hos män under 65 års ålder (BCLC 1999, Edwards et al. 2002). BRCA2-mutationsbärare kan också ha ökad risk för ett antal andra tumörformer. Den enskilda risken motiverar dock knappast speciell övervakning (BCLC 1999).

## **Etiologi och patogenes vid BRCA1- och BRCA2-associerad cancer**

Det är ofullständigt känt varför BRCA1 och BRCA2 mutationer leder till en selektiv riskökning avseende vissa tumörformer och inte en generell ökning av cancerrisken. Den normala funktionen hos BRCA1 och BRCA2 är att medverka i DNA-reparationen, framför allt s.k. homolog reparation av dubbelsträngbrott i DNA. Det är av allt att döma detta som leder till att BRCA-defekta tumörceller såväl in vitro (Scully et al. 1999, Abbott, Freeman & Holt 1998) som in vivo är känsliga för terapeutiskt inducerade DNA-skador, t.ex. vid behandling med DNA-skadande cytostatika såsom platinaföreningar, och PARP-inhibitorer (Byrski et al. 2010, Fong et al. 2009). Mutationsbärare har kliniskt ingen ökad risk för biverkningar jämfört med andra kvinnor vid kurativt syftande radioterapi eller kemoterapi efter bröstkirurgi (Gaffney et al. 1998, Pierce et al. 2000, Shanley et al. 2006 a, b). Det är oklart huruvida den i experimentella system påvisade strålkänsligheten (Kote-Jarai et al. 2006) leder till en ökad risk för att utveckla tumörer vid upprepade mammografier från låg ålder (Andrieu 2006), eller efter radioterapi vid bröstbevarande kirurgi (Broeks et al. 2007, Pierce et al. 2010).

## **Klinisk bild, tumörbiologi och prognos**

### **Bröstcancer**

Hos mutationsbärare av BRCA1 och BRCA2 anges den genomsnittliga insjuknandeåldern i bröstcancer vanligen till mellan 40 och 50 år, men spridningen är stor, från ner mot 20 års ålder till över 70 år, och somliga bärare insjuknar aldrig (Einbegi et al. 2001, Frank et al. 2002, Johansson et al. 1997). En typisk BRCA1-associerad bröstcancer är av invasiv duktal typ med lymfocytinfiltration, hög histologisk grad, och ibland med ett atypiskt medullärt växtsätt. Vidare utmärks den av avsaknad av både steroidhormonreceptorer och HER2-

amplifiering (Haraldsson et al. 1998, Johansson et al. 1997, Lakhani et al. 2002). Den har en cytokeratinprofil som tyder på ett ursprung i det basala/myoepiteliala cellagret (Laakso et al. 2005) och en identifierbar genexpressionsprofil (Hedenfalk et al. 2001) som i majoriteten av fallen är av en s.k. basalliknande subtyp. Den BRCA2-associerade bröstcancer är mindre typisk i sitt histologiska utseende, och är vanligen östrogenreceptorpositiv (Lakhani et al. 2002, Bane et al. 2007). BRCA2-associerad bröstcancer kan skiljas från BRCA1-associerad och annan bröstcancer med hjälp av genexpressionsprofilen (Hedenfalk et al. 2001).

## Äggstockscancer

Insjuknandeåldern vid äggstocks-/äggledarcancer hos BRCA-bärare är i genomsnitt högre än den vid bröstcancer. För BRCA1 ses en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 50 och 55 år, och för BRCA2 mellan 55 och 65 år (Antoniou et al. 2003, Tonin et al. 2007, Risch et al. 2001). Histologiskt kan man inte urskilja BRCA-associerad äggstockscancer, men precis som bland de sporadiska fallen är den serösa subtypen vanligast. Tumörsjukdom som är ekvivalent med äggstockscancer kan hos mutationsbärare även uppstå i äggledare eller peritoneum. En studie av i riskreducerade syfte avlägsnade ovarier visade att tumörerna vanligen förefaller att ha sitt ursprung i äggledarens fimbrier (Callahan et al. 2007). Tumörerna är ofta lågt differentierade och har solida komponenter. Mukinösa tumörer är ovanliga bland BRCA-bärare, liksom borderlinetumörer (Lakhani et al. 2004, Gotlieb et al. 2005, Werness et al. 2000, Sekine et al. 2001).

Äggstockscancer har generellt sett en dålig prognos. BRCA-bärare har emellertid i vissa studier haft en mindre ogynnsam prognos än andra fall (Johansson et al. 1998, Cass et al. 2003, Rubin et al. 1996, Boyd et al. 2000, McGuire et al. 2000, Ben David et al. 2002, Zweemer et al. 2001, Chetrit et al. 2008), möjligen kan detta bero på en relativt gynnsam effekt av given platinumbaserad kemoterapi hos mutationsbärare.

## Ärftliga syndrom utöver BRCA1 och BRCA2

Vid sidan av BRCA1 och BRCA2 finns det ett antal ytterligare ärftliga molekylärgenetiskt karakteriserade syndrom med ökad risk för bröstcancer och äggstockscancer. De flesta är sällsynta. Med undantag för HNPCC-associerade gener ingår analys av dessa gener idag inte vid rutinmässig utredning av ärftlig bröst- och/eller äggstockscancer i Sverige.

**HNPCC (MLH1, MSH2, MSH6)** karakteriseras i första hand av ärftlig tjocktarms- och livmodercancer. Mutation i en HNPCC-associerad gen leder till en livstidsrisk för äggstockscancer på cirka 10–15 % (Aarnio et al. 1999).

**Li-Fraumeni syndrom (TP53)** karakteriseras av olika cancerdiagnoser, ofta med låg insjuknandeålder. Vid klassisk Li-Fraumeni är förekomsten av sarkom före 45 års ålder i familjen obligat, men det finns också mindre strikta definitioner ("Li Fraumeni-liknande syndrom") (Varley et al. 1997). Aktuella tumörformer är förutom sarkom och tidigt debuterande bröstcancer (medelålder cirka 35 år), även leukemi, binjurecancer och hjärntumörer. Ibland kan nedärvda mutationer i p53-genen påvisas som orsak (Birch et al. 2001, Malkin et al. 1990). Sjukdomspenetransen hos individer med ärftlig mutation i p53 är mycket hög, närmare 100 % (Olivier et al. 2003). Mutationer i denna gen är så vitt man vet sällan sjukdomsorsaken i rena bröstcancerfamiljer (Borresen et al. 1992, Prosser et al. 1992, Sidransky et al. 1992).

**Ärftlig mutation i E-cadherin-genen (CDH1)** kan ge upphov till en familjär konstellation av tidigt debuterande vanligen lobulär bröstcancer och diffus (scirrös) ventrikeltcancer. Två studier från Storbritannien respektive Kanada anger att livstidsrisken för bröstcancer hos kvinnor med dessa mutationer är 39 % respektive 52 % (Pharoah, Guilford & Caldas 2001, Karuah et al. 2007). E-cadherin genen är troligen sällan den molekylärgenetiska orsaken i rena bröstcancerfamiljer (Salahshor et al. 2001, Maciari et al. 2007).

**CDKN2A/P16** är en gen som i muterad ärftlig form kan ge upphov till en benägenhet att utveckla familjärt malignt melanom. En mindre svensk studie talar för att även risken för pankreascancer och bröstcancer kan vara ökad dessa familjer (Borg et al. 2000).

**Cowdens syndrom (PTEN)** är ett sällsynt ärftligt tillstånd med ökad risk för hamartom i olika organ samt cancer i bland annat bröst och tyreoida (Liaw et al. 1997). Bröstcancerriksen har rapporterats vara 25–50 % med en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 38 och 46 år (Brownstein, Wolf & Bikowski 1978, Starink et al. 1986). En svensk studie av PTEN-genen vid familjär bröstcancer påvisade inga mutationer. Det talar för att denna gen inte orsakar familjär bröstcancer utom vid Cowdens syndrom (Chen, Lindblom & Lindblom 1998).

**Peutz–Jaegers syndrom (STK11)** karakteriseras av hamartom i gastrointestinalkanalen och melaninpigmentering i slemhinnor och på det läpproda samt en ökad risk för bröst-, äggstocks-, testikel- och gastrointestinalcancer. Syndromet orsakas av en medfödd mutation i en serin–treoninkinasgen (Hemminki et al. 1998). I dessa familjer dominerar den gastrointestinala problematiken.

## Behandling och prevention

### Behandling av ärftlig bröst- och äggstockscancer

Inom detta kunskapsområde saknas ännu evidens baserad på randomiserade prövningar. Majoriteten av redovisade data härrör från retrospektiva fall–kontrollstudier och enstaka fall från icke-randomiserade fas-II studier.

Antalet ipsilaterala händelser efter bröstbevarande kirurgi och lokal bröstbestrålning har i vissa studier inte observerats vara högre hos hereditära jämfört med icke-hereditära fall. I studier av BRCA-mutationsbärare ses emellertid i flera fall högre risk för ipsilateral händelse (Pierce et al. 2000, Garcia-Etienne et al. 2009, Seynaeve et al. 2004, Brekelmans et al. 1999, Chabner et al. 1998, Robson et al. 1999, Verhoog et al. 1998, Kirova et al. 2005, Pierce et al. 2006, Haffty et al. 2002). I de fall bröstbestrålning inte gavs sågs i en studie en högre recidivfrekvens hos hereditära än hos icke-hereditära fall av ductal cancer in situ (Szelei Stevens et al. 2000). Prognosen efter bröstbevarande behandling respektive mastektomi vid tidig BRCA-associerad bröstcancer har studerats i en multinationell prospektiv kohortstudie inkluderande 655 mutationsbärare där ungefär hälften genomgått bröstbevarande kirurgi och lokal radioterapi, hälften mastektomi. I studien sågs en statistiskt signifikant högre andel ipsilaterala bröstcancerfall efter bröstbevarande kirurgi, men ingen skillnad i bröstcancerspecifik eller total överlevnad under uppföljning upp till 20 år. Den enda faktor som i multivariat analys korrelerade negativt med överlevnad var incidens av äggstockscancer, vilket understryker vikten av riskreducerande salpingooforectomi hos i synnerhet BRCA1-mutationsbärare (Pierce et al. 2010).

Experimentella data, retrospektiva fall–kontrollstudier och små studier av patienter behandlade med preoperativ kemoterapi talar för att BRCA-associerad bröst- och äggstockscancer kan ha en relativt hög känslighet för kemoterapi (Byrski et al. 2010, Cass et al. 2003, Goffin et al. 2003, Chappuis et al. 2002, Kriege et al. 2009, Arun et al. 2011). I en studie observerades även en påtaglig effekt avseende risken för lokalrecidiv av given adjuvant kemoterapi (Pierce et al. 2010). En liten preoperativ studie av 10 kvinnor med BRCA1-mutation som behandlades med cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2 \times 4$  var det en anmärkningsvärd andel som uppnådde patologiskt komplett remission (90 %) (Byrski et al. 2009). Studien har senare uppdaterats i form av kongressabstrakt (ASCO 502, 2009), och 72 % av 25 fall rapporterades då uppnått patologisk komplett remission, evidensnivå III. Resultatet är intressant, men man måste vara försiktig vid jämförelser med andra studier av preoperativt behandlade patienter där tumörstorleken vanligen är betydligt högre. I studien behandlades kvinnor med tumör ner till 10 millimeters storlek. Utöver platinum har man riktat intresse mot studier av s.k. PARP-inhibitorer hos kvinnor med återfall i BRCA-associerad bröst eller äggstockscancer. Data talar för att man med PARP-inhibitorn Olaparib har kliniskt betydelsefulla effekter vid behandling av patienter med återfall i BRCA-associerad cancer (Fong et al. 2009, Tutt et al. 2010, Audeh et al. 2010), evidensnivå III. Området kommer med all sannolikhet att bli föremål för intensiv forskning under de närmaste åren. Det saknas tills vidare evidens för att erbjuda kvinnor med tidig hereditär bröstcancer, t.ex. BRCA mutationsbärare, annan kemoterapi än den man erbjuder andra kvinnor med bröstcancer. Platinumbaserad terapi kan övervägas som led i ett palliativt omhändertagande av patienter med generella återfall, men ska inte ersätta behandling med konventionella läkemedel såsom antracycliner, cyklofosfamid och taxaner.

## **Kemoprevention**

I en metaanalys av randomiserade preventionsstudier har 5–8 års antiöstrogenerbehandling till tidigare bröstfriska medfört cirka 38 % reduktion i bröstcancerinsjuknande, evidensnivå 1. Reduktionen gällde uteslutande receptorpositiva tumörer (Cuzick et al. 2003). I vissa av de ingående studierna har man tagit hänsyn till hereditet för bröstcancer, men ingen har specifikt studerat mutationsbärare. Nyttan av kemopreventionen motverkas av bieffekter, bland annat ökad risk för tromboembolisk sjukdom och endometriecancer. I en subgruppsanalys i den stora amerikanska preventionsstudien, NSABP-P1, analyserades förekomsten av BRCA1- och BRCA2-mutationer hos de inträffade bröstcancerfallen. Antalet mutationspositiva var få, men utfallet skulle eventuellt kunna tala för en skyddseffekt för BRCA2-bärare som inte fanns hos BRCA1-bärare (King et al. 2001). I kontrast till detta fynd är en retrospektiv genomgång av BRCA1- och BRCA2-bärare som fått tamoxifen adjuvant och som tycktes ha en halverad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med de obehandlade (Gronwald et al. 2006). Även data som tyder på att BRCA1-mutationsbärare får en reducerad bröstcancerisk efter ooforektomi, skulle kunna tyda på att dessa tumörer är åtkomliga med hormonella preventionsåtgärder. Det finns läkare som har föreslagit att postmenopausala bärare av BRCA1-mutationer borde rekommenderas att ta tamoxifen i syfte att minska risken för att utveckla bröstcancer (Wooster et al. 2003). Balansen mellan gynnsamma och ogynnsamma effekter liksom långtidsnyttan av kemoprevention med tamoxifen och raloxifen är ännu otillräckligt belyst för att dessa läkemedel generellt ska kunna rekommenderas som kemoproylaktikum i en population med ärftlig riskökning.

## **P-piller och risk för äggstockscancer**

Se Hormonell antikonception och endokrin substitution.

## Bröstundersökningar

Syftet med att undersöka friska kvinnors bröst är att diagnostisera bröstcancer i ett tidigt, helst presymtomatiskt stadium. Tillgängliga diagnostiska metoder (klinisk undersökning, mammografi, ultraljud, MR) effekt på bröstcancermortaliteten hos unga kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk är i huvudsak okänd. Det är därför väsentligt att man gör en strukturerad uppföljning för att medge framtida evaluering.

### Självundersökning och klinisk bröstpalpation

Självundersökning av bröstet har förordats som en billig och enkel metod att öka chansen till tidig diagnostik av bröstcancer, men antalet välgjorda studier av metoden är få och det finns ingen som specifikt har studerat effekten av denna intervention hos kvinnor med ärftlig risk. I en stor randomiserad undersökning som inkluderade 250 000 kvinnor från Shanghai utan hänsyn till hereditet, kunde man efter 11 år inte påvisa någon överlevnadsvinst i interventionsgruppen. Däremot ökade antalet läkarbesök och kirurgiska biopsier (Thomas et al. 1997). Data från en annan studie omfattande 120 000 kvinnor i St Petersburg antyder liknande resultat (Semiglazov et al. 1999, 2003), evidensnivå II

Det saknas stöd för att klinisk bröstundersökning av läkare som tillägg till mammografi leder till en förbättrad prognos avseende bröstcancer (Gui et al. 2001, Bobo et al. 2000).

### Mammografi

Invitation till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder leder under gynnsamma omständigheter till en upp till 30 % reduktion av bröstcancermortaliteten (Kerlikowske et al. 1995, Nyström et al. 2002), evidensnivå I. Det är oklart om denna riskreduktion också gäller kvinnor med en ärftligt ökad risk, i synnerhet när de undersöks från en lägre ålder då sensitiviteten hos mammografi generellt sett är lägre (Kolb et al. 2002). Screeningstudier visar en minskad dödlighet i bröstcancer även i intervallet 40–50 år, men vinsten är mindre än i den högre åldersgruppen (Nyström et al. 2002). Samtidigt är prevalensen av tumörer bland kvinnor i familjer med hereditär bröstcancer hög, vilket kan öka effektiviteten av en mammografiintervention. Det finns inga randomiserade studier avseende mammografiscreening i en population med uteslutande hereditär bröstcancerrisk. Den mammografiska densiteten hos BRCA1- och BRCA2-bärare är inte högre än hos andra kvinnor, men det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst är ett problem vid screening av kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk, särskilt för dem under 40 års ålder (Mitchell et al. 2006, Tilanus-Linthorst et al. 2002, Chang et al. 1999). Vidare kan risken för strålinducerad bröstcancer vara något högre eftersom kvinnan kommer att undersökas med flera mammografier under livstiden och i lägre åldrar (Den Otter et al. 1996).

### Ultraljud och magnetresonanstomografi (MR)

Ultraljudsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet att finna bröstcancer (Kolb et al. 2002, Kaplan et al. 2001), framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst; level of certainty är ”moderate” enligt USPSTF. Ett antal studier av MR talar för att denna metod erbjuder en ökad sensitivitet avseende bröstcancer i jämförelse med andra screeningmetoder hos yngre kvinnor med hereditär bröstcancerrisk. Specificiteten är dock lägre. Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana studier kommer knappast att kunna genomföras (Leach et al. 2002).

Sammanfattningsvis har MR en mycket god sensitivitet, men till priset av en lägre specificitet. Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 (Tilanus-Linthorst et al. 2000, Warner et al. 2004, Stoutjesdijk 2001, Kuhl et al. 2005, Leach et al. 2005, Granader, Dwamena & Carlos 2008, Lehman et al. 2007, Sardanelli et al. 2007). Screeningundersökning med MR rekommenderas, tills vidare som tillägg till mammografi och ultraljud, för unga kvinnor med mutation i BRCA1 eller BRCA2 för att öka screeningens sensitivitet. Avseende sensitivitet att identifiera bröstcancer är level of certainty ”high” enligt USPSTF, evidens saknas avseende bröstcancerspecifik och total överlevnad.

### **Screening av kvinnor med ökad risk för äggstockscancer**

Äggstockscancerscreening innefattande gynekologisk undersökning 1–2 gånger per år inklusive vaginalt ultraljud samt kontroll av CA-125 har, i enlighet med tidigare riktlinjer, erbjudits kvinnor med hereditärt ökad risk för äggstockscancer. Det saknas emellertid stöd för att dessa kontroller reducerar dödligheten i äggstockscancer (Hogg et al. 2004, Kauff et al. 2007) och i föreliggande riktlinjer rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2 mutationsbärare efter avslutad reproduktion.

### **Effekter av uppföljningsprogram för bröstcancer**

Studier av uppföljning av kvinnor med hereditär risk visar att MR är den mest sensitiva metoden för att identifiera bröstcancer. Specificiteten är dock lägre än med andra tillgängliga metoder, vilket gör MR mindre lämpad för kvinnor med lätt eller måttligt förhöjd bröstcancerriksk. En holländsk studie av 678 kvinnor med minst 15 % risk för bröstcancer redovisade data på uppföljning med årlig mammografi kombinerad med halvårsvis läkarundersökningar. De 109 kvinnor som hade mammografiskt svårbedömda bröst fick också genomgå MR. Hos diagnostiserade cancerfall var andelen i körtelnegativa lägre i denna studiegrupp än hos kontroller med symtomatiskt upptäckt bröstcancer (81 % respektive 46 %) (Tilanus-Linthorst 2000). I en annan holländsk studie sågs en tendens till mer körtelpositiva fall och intervallcancer, bland BRCA-mutationspositiva fall jämfört med mutationsnegativa kvinnor; det gällde även kvinnor som var under 40 år vid diagnostillfället (Brekemans et al. 2001). En längre uppföljning i det holländska materialet bekräftar denna observation och visar att MR är den metod som upptäcker flest cancerfall, men att man även med mammografi kan upptäcka tumörer som inte kan fångas med en annan metod. I denna studie föreföll klinisk bröstpalpation inte tillföra något tilläggsvärde. Prognosen avseende recidivfri överlevnad 6 år efter upptäckt cancer var god i detta material, 84 % för mutationsbärare respektive 100 % för kvinnor med ärftlig livstidsrisk om minst 15 % (Rijnsburger et al. 2010). I en amerikansk studie av 251 mutationsbärare som fått onkogenetisk rådgivning hade 2 av 29 kvinnor som valde profylaktisk mastektomi ockult cancer peroperativt, medan man med röntgenologisk screening upptäckte 6 bröstcancer, varav 5 var i stadium 0–1. 6 intervallcancer upptäcktes, varav fyra var i stadium 1. Ingen tumör upptäcktes i stadium 3–4 (Scheuer et al. 2002).

## **Riskreducerande kirurgi**

### **Mastektomi**

Vid riskreducerande eller profylaktisk mastektomi genomförs vanligen en omedelbar rekonstruktion. Risken för bröstcancer är relaterad till bland annat bröstkörtelmassan. I en dansk studie har man sett en nästan halverad bröstcancerförekomst efter bröstreduktionsplastik (Boice et al. 1997). Retrospektiva och prospektiva data talar för att

man vid profylaktisk mastektomi hos friska kvinnor reducerar bröstcancerrisken med minst 90 %. Detta gäller både BRCA1 och BRCA2-mutationsbärare liksom individer med en på epidemiologisk grund definierad riskökning (Hartmann et al. 1999, 2001, Meijers-Heijboer et al. 2001, Domcheck et al. 2010); avseende bröstcancerincidens är level of certainty ”high” enligt USPSTF. Med all sannolikhet är riskreduktionen störst vid maximalt bröstvävnadsreducerande teknik. Avseende bröstcancerspecifik- och total överlevnad saknas data som bekräftar en effekt.

Vid kontralateral mastektomi hos kvinnor som tidigare opererats för bröstcancer ser man på samma sätt relativa riskreduktioner på minst 90 %. Någon signifikant överlevnadsvinst har däremot inte kunnat påvisas i dessa relativt små studier. I en större studie var den absoluta individuella vinsten avseende bröstcancerincidens i denna situation större hos premenopausala än hos postmenopausala kvinnor (Peralta et al. 2000, McDonnell et al. 2001).

Kvinnor som efter cancertgenetisk utredning bedöms ha en kraftigt ökad risk för bröstcancer, dvs i första hand mutationsbärare bör informeras om möjligheten att genomgå en förebyggande operation för att minimera bröstcancerrisken; level of certainty är ”high” enligt USPSTF: Operationsmetoderna är högt specialiserade och har så liten volym i Sverige att de bör centraliseras till ett fåtal centra.

## Salpingooforektomi

Riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer (Rebbeck et al. 200, Kauff & Barakat 2007); level of certainty är ”high” enligt USPSTF. Efter en sådan operation kvarstår dock en viss risk att drabbas av primär peritoneal karcinomat. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning (Casey et al. 2005), i en annan i 1,2 % respektive 1,8 % av fallen efter cirka 4 års uppföljning hos BRCA1-mutationsbärare utan respektive med tidigare bröstcancerdiagnos, vilket kan jämföras med cirka 6 % av dem som inte opererats (Domcheck et al. 2010). Vid profylaktisk operation är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutveckling (Callahan et al. 2007) Kvinnor med identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2 och potentiella mutationsbärare bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt, dock inte nödvändigtvis årligen. Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om eventuell riskreducerande kirurgi. Såväl positiva effekter som måste belysas. En profylaktisk salpingooforektomi bör utföras laparoskopiskt och av en van gynekologisk kirurg som är väl förtrogen med ovarialcancer. Hela ovariet inklusive hilus och äggledare ska avlägsnas. Noggrann histologisk analys med seriesnittning ska utföras. Cirka 5 % occult cancer har påvisats hos BRCA-bärare vid profylaktisk kirurgi (Callahan et al. 2007, Lu et al. 2000).

Ooforektomi som utförs premenopausalt minskar risken för bröstcancer bland kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutationer, level of certainty är ”moderate” enligt USPSTF. I två studier sågs en relativ riskreduktion avseende bröstcancer på 53 % i den ena (Rebbeck et al. 2002) och i den andra, som var en prospektiv kohortstudie, en 75 % minskning i bröstcancerincidensen (Kauff et al. 2002). Effekten på bröstcancerrisken är större hos kvinnor som genomgår operationen före 40 års ålder än efter (Eisen et al. 2005). En studie av BRCA-bärare som genomgått SOE visar att det efter en tämligen kort tids uppföljning finns en positiv effekt på totalöverlevnaden, dels beroende på en reduktion av äggstockscancerrisken, dels beroende på en effekt på bröstcancerrisken (Domcheck et al. 2006). En annan studie som inkluderade sammanlagt 2 482 mutationsbärare i Europa och Nordamerika visade att de som genomgått en riskreducerande salpingooforektomi hade en signifikant lägre mortalitet i såväl



äggstockscancer som bröstcancer som avseende alla dödsorsaker (Domcheck et al. 2010) I denna studie sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcancerrisk för de kvinnor som tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder, däremot sågs en halverad bröstcancerrisk i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder; level of certainty är ”high” enligt USPSTF.

## **Hormonell antikonception och endokrin substitution**

Flera studier visar att p-piller minskar risken för äggstockscancer med 30–50 % hos såväl kvinnor i den allmänna populationen som hos dem med BRCA1- och BRCA2-mutation (Magnusson et al. 1998, Grabrick et al. 2000, La Vecchia 2001, Whitemore et al. 2004, McLaughlin et al. 2007). Hos mutationsbärare har man sett en viss riskökning avseende bröstcancer i unga år efter tidigt (tonårsbruk) under mer än 4 år, respektive bruk före första graviditeten (Narod et al. 2002, Brohet et al. 2007) Hormonell substitution i klimakteriet (HRT) ökar risken för bröstcancer, troligen är det framför allt är den eventuella gestagena komponenten i substitutionen som leder till riskökningen. Ren östrogenbehandling påverkar sannolikt inte risken för att utveckla bröstcancer i samma utsträckning. I en svensk studie fann man en lätt riskökning för bröstcancer vid HRT-bruk både bland kvinnor som hade förstagsgradsanhöriga och bland sådana som saknade familjehistoria (Magnusson et al. 1998). Substitution efter riskreducerande SOE salpingooforektomi till cirka 50 års ålder har föreslagits (Eisen et al. 2000). Ooforektomin genomförs i första hand för att minska risken för äggstockscancer, men den leder även till en reduktion av bröstcancerrisken och data talar inte för att hormonsubstitutionen utsläcker hela denna gynnsamma effekt (Rebbeck, 199, 2005). Hormonbehandling bör därför erbjudas kvinnor som kommer i prematur menopaus i samband med riskreducerande salpingooforektomi upp till cirka 50 års ålder. HRT-bruk efter spontan menopaus under upp till fem års tid kan inte anses kontraindicerat hos kvinnor med hereditär bröstcancerrisk, men bör undvikas om det inte finns starka skäl.

## **Evidensgradering**

I många fall baseras kunskapen om ärftlig bröstcancer på epidemiologiska studier där evidensgradering inte kan göras baserat på kriterier avsedda för behandlingsinsatser. US Preventive Services Task Force (USPSTF) är en i USA verksam, oberoende organisation av ledande medicinska experter som arbetar med rekommendationer avseende förebyggande hälsovård. Organisationen har utvecklat evidensgraderingar som anger den grad av säkerhet som föreligger avseende nytta vid förebyggande hälsovårdsinsatser. Effekter av preventiva åtgärder har i föreliggande rekommendationer graderats med hjälp av denna organisations riktlinjer. Avseende terapiinsatser vid manifest cancer finns föga randomiserade data att luta sig mot, och i de flesta fall saknas data som anger att hereditär bröstcancer bör behandlas på annat sätt än icke-hereditär. Evidensgradering har här gjorts med hjälp av SBU:s grupperingar. Ytterligare vägledning avseende evidensläget finns i Socialstyrelsens riktlinjer för bröstcancersjukvård (Asplund, Ringbord & Ragnarsson-Tennvall 2007).

## Evidensgrader enligt USPSTF (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>):

Level of Certainty*	Description
High	The available evidence usually includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative primary care populations. These studies assess the effects of the preventive service on health outcomes. This conclusion is therefore unlikely to be strongly affected by the results of future studies.
Moderate	The available evidence is sufficient to determine the effects of the preventive service on health outcomes, but confidence in the estimate is constrained by such factors as: <ul style="list-style-type: none"><li>– The number, size, or quality of individual studies.</li><li>– Inconsistency of findings across individual studies.</li><li>– Limited generalizability of findings to routine primary care practice.</li><li>– Lack of coherence in the chain of evidence.</li></ul> As more information becomes available, the magnitude or direction of the observed effect could change, and this change may be large enough to alter the conclusion.
Low	The available evidence is insufficient to assess effects on health outcomes. Evidence is insufficient because of: <ul style="list-style-type: none"><li>– The limited number or size of studies.</li><li>– Important flaws in study design or methods.</li><li>– Inconsistency of findings across individual studies.</li><li>– Gaps in the chain of evidence.</li><li>– Findings not generalizable to routine primary care practice.</li><li>– Lack of information on important health outcomes.</li></ul> More information may allow estimation of effects on health outcomes.

### Cancerrisker för mutationsbärare:

- Kraftigt ökad risk hos BRCA1- och BRCA2 mutationsbärare att insjukna i bröst respektive äggstockscancer – level of certainty är ”high”. Det föreligger ett flertal samstämmiga epidemiologiska studier och systematiska uppföljningar som bekräftar detta i både familjer med släkthistoria som sökt cancerogenetisk vägledning och familjer som mutationstestats oavsett tidigare släkthistoria.

### Bilddiagnostik:

- Mammografi mellan 40 och 74 års ålder – level of certainty är ”high”. Bevisad nytta föreligger för kvinnor oavsett ärftlig belastning, men det finns inget som tyder på att den gynnsamma effekten avseende bröstcancerspecifik överlevnad vid mammografiscreening skulle skilja sig i denna kategori av kvinnor.

- Mammografi före 40 års ålder – level of certainty är ”low”. Det föreligger få data om nyttan av mammografiscreening hos kvinnor mellan 25 och 40 års ålder. Data från enstaka uppföljningsstudier visar emellertid att det finns tumörer som endast upptäcks med denna modalitet, effekten på överlevnad är däremot okänd.
- Tillägg av ultraljud i screeningsyfte – level of certainty är ”moderate”  
Uppföljningstudier visar att man med tillägg av screening med mammografi vinner ytterligare sensitivitet avseende upptäckt av bröstcancer. Tilläggsvärdet är störst hos kvinnor med mammografiskt täta bröst.
- Årlig MR mellan 25 och cirka 55 års ålder, level of certainty är ”high” avseende sensitivitet för bröstcancer, ”low” avseende effekt på bröstcancerspecifik överlevnad.

#### Riskreducerande kirurgi:

- Primär riskreducerande mastektomi – level of certainty är ”high” avseende reduktion av risk att insjukna i primär bröstcancer. Data från uppföljning avseende överlevnad talar för att det föreligger en begränsad effekt avseende överlevnad.
- Riskreducerande salpingooforektomi – level of certainty är ”high” avseende reduktion av risk att insjukna i primär ovarialcancer, ”high” avseende reduktion i risk att insjukna i bröstcancer, ”moderate” avseende reduktion i mortalitet.
- Kontralateral riskreducerande mastektomi – level of certainty ”high” avseende reduktion av risken för att insjukna i kontralateral bröstcancer. Det saknas evidens för att denna åtgärd leder till mortalitetsreduktion.

### Medicinsk terapi vid ärftlig bröstcancer

- Platinum som del i adjuvant terapi vid BRCA-associerad bröstcancer – evidens saknas.
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> x 4 som del i adjuvant terapi vid BRCA-associerad bröstcancer – evidensnivå III
- Platinum som led i palliativ kemoterapi vid återfall i BRCA-associerad bröstcancer – evidensnivå IV
- Olaparib singelterapi (400 mg × 2) vid metastaserad BRCA-associerad bröstcancer efter antracyklin- och taxanbaserad behandling – evidensnivå III.

## Referenser

- Aarnio, M. et al. (1999). Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*, 81:214–8.
- Abbott, D.W., Freeman, M.L. & Holt, J.T. (1998). Double-strand break repair deficiency and radiation sensitivity in BRCA2 mutant cancer cells. *J Natl Cancer Inst*, 90:978–85.
- Anderson, H. et al. (2000). Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. *Am J Epidemiol*, 152: 1154–63.
- Andrieu, N. et al. (2006). Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*, 24:3361–6.
- Anglian, B.C.S.G. (2000). Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*, 83:1301–8.
- Antoniou, A. et al. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with mutations in BRCA1 or BRCA2 detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72: 1117–30.
- Antoniou, A.C. et al. (2004). The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*, 91: 1580–90.
- Antoniou, A.C. et al. (2008). Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*, 82:937–48.
- Antoniou, A.C. et al. (2009). Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet*, 18: 4442–56.
- Arun, B. et al (2011). Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: A single-institution experience. *J Clin Oncol*, 29:3739-46
- Asplund, K., Ringborg, U. & Ragnarsson-Tennvall, G. (2007). *Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Audeh, M.W. et al. (2010). Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376:245–51.
- Bandera, C.A. et al. (1998). BRCA1 gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol*, 92: 596–600.
- Bane, A.L. et al. (2007). BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol*, 31:121–8.
- BCLC (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91:1310–6.

Ben David, Y. et al. (2002). Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol*, 20:463–6.

Berry, D.A. et al., (1997). Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst*, 89:227–38.

Birch, J.M. et al. (2001). Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*, 20:4621–8.

Bobo, J.K., Lee, N.C. & Thames, S.F. (2000). Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst*, 92:971–6.

Boice, J.D. Jr. et al. (1997). Cancer following breast reduction surgery in Denmark. *Cancer Causes Control*, 253–8.

Borg, A. et al. (2000). High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*, 92:1260–6.

Borresen, A.L. et al. (1992). Screening for germ line TP53 mutations in breast cancer patients. *Cancer Res*, 52 :3234–6.

Boyd, J. et al. (2000). Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *Jama*, 283:2260–5.

Brekelmans, C.T. et al. (1999). Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer*, 35:620–6.

Brekelmans, C.T. et al. (2001). Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*, 19:924–30.

Broeks, A. et al. (2007). Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res*, 9:26.

Brohet, R.M. et al. (2007). 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*, 25:3831-6.

Brose, M.S. et al. (2002). Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1365–72.

Brownstein, M.H., M. Wolf, and J.B. Bikowski, Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*, 41:2393–8.

Byrski, T. et al. (2009). Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 115:359–63.

- Byrski, T. et al. (2010). Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28:375–9.
- Callahan, M.J. et al. (2007). Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*, 25:3985–90.
- Casey, M.J. et al. (2005). Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*, 97:457–67.
- Cass, I. et al. (2003). Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*, 97:2187–95.
- Chabner, E. et al. (1998). Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 16:2045–51.
- Chang, J., Yang, W.T. & Choo, H.F. (1999). Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet*, 353:2070–1.
- Chappuis, P.O. et al. (2002). A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet*, 39:608–10.
- Chen, J. et al. (1998). BRCA2 germline mutations in Swedish breast cancer families. *Eur J Hum Genet*, 6:134–9.
- Chen, J., Lindblom, P. & Lindblom, A. (1998). A study of the PTEN/MMAC1 gene in 136 breast cancer families. *Hum Genet*, 102:124–5.
- Chen, S. & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 25: 1329–33.
- Chetrit, A. et al. (2008). Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 26:20–5.
- Claus, E.B. et al. (2005). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *Jama*, 293: 964–9.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1996. 347:1713–27.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350:1047–59.
- Collaborative, G.o.H.F.i.B.C. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358:138–99.

Couch, F.J. et al. (1996). BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet*, 13:123–5.

Cuzick, J. et al. (2003). Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*, 361:296–300.

Den Otter, W. et al. (1996). Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res*, 16: 3173–5.

Domchek, S.M. et al. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 304:967–75.

Domchek, S.M. et al. (2006). Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7:223–9.

Easton, D.F., D. Ford, and D.T. Bishop, Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 56:265–71.

Edwards, S.M. et al. (2002). Two Percent of Men with Early-Onset Prostate Cancer Harbor Germline Mutations in the BRCA2 Gene. *Am J Hum Genet*, 72:1.

Einbeigi, Z. (2004). *Hereditary breast and ovarian cancer in Western Sweden – with a special focus on BRCA1 3171ins5 mutation*, in *Dept of Oncology*. Gothenburg: Gothenburg University. S. 51.

Einbeigi, Z. et al. (2001). A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 37:1904–9.

Eisen, A. et al. (2000). Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 18:1980–95.

Eisen, A. et al. (2005). Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*, 23:7491–6.

Erkko, H. et al. (2007). A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*, 446:316–9.

Evans, D.G. et al. (2010). Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*, 47: 710-1.

Evans, D.G. et al. (2004). A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet*, 41: 474–80.

Fong, P.C. et al. (2009). Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 361:123–34.

Ford, D. et al. (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62:676–89.

- Ford, D., Easton, D.F. & Peto, J. (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*, 57: 1457–62.
- Foulkes, W.D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, 359:2143–53.
- Frank, T.S. et al. (2002). Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*, 20:1480–90.
- Friedman, L.S. et al. (1997). Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*, 60:313–9.
- Gaffney, D.K. et al. (1998). Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol*, 47:129–36.
- Gail, M.H. et al. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 81:1879–86.
- Garcia-Etienne, C.A. et al. (2009). Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*, 16:3380–7.
- Gentile, M. et al. (2001). Deletion mapping of chromosome segment 11q24-q25, exhibiting extensive allelic loss in early onset breast cancer. *Int J Cancer*, 92:208–13.
- Goffin, J.R. et al. (2003). Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma. *Cancer*, 97:527–36.
- Gotlieb, W.H. et al. (2005). Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 97:780–3.
- Grabrick, D.M. et al. (2000). Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama*, 284:1791–8.
- Graeser, M.K. et al. (2009). Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 27:5887-92.
- Granader, E.J., Dwamena, B. & Carlos, R.C. (2008). MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol*, 15:1590–5.
- Gronwald, J. et al. (2006). Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *Int J Cancer*, 118:2281–4.
- Gui, G.P. et al. (2001). The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: Does annual clinical examination add to mammography? *Eur J Cancer*, 2001. 37:1668–73.
- Haffty, B.G. et al. (2002). Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*, 359:1471–7.



- Håkansson, S. et al. (1997). Moderate frequency of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations in Scandinavian familial breast cancer. *Am J Hum Genet*, 60:1068–78.
- Haraldsson, K. et al. (1998). BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res*, 58:1367–71.
- Hartmann, L.C. et al. (1999). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 340:77–84.
- Hartmann, L.C. et al. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 93:1633–7.
- Hedenfalk, I. et al. (2001). Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*, 344:539–48.
- Hemminki, A. et al. (1998). A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*, 391:184–7.
- Hogg, R. & Friedlander, M. (2004). Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol*, 22:1315–27.
- Johannsson, O. et al. (1998). Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. An update. *J Clin Oncol, Classcial Papers and Current Comments*, 3:244–252.
- Johannsson, O.T. et al. (1997). Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 33:362–71.
- Kainu, T. et al. (2000). Somatic deletions in hereditary breast cancers implicate 13q21 as a putative novel breast cancer susceptibility locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:9603–8.
- Kaplan, S.S. (2001). Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*, 221:641–9.
- Kauff, N.D. & Barakat, R.R. (2007). Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, 25:2921–7.
- Kauff, N.D. et al. (2002). Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 346:1609–15.
- Kauff, N.D. et al. (2005). Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1382–4.
- Kaurah, P. et al. (2007). Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*, 297:2360–72.
- Kerangueven, F. et al. (1995). Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene*, 10: 1023–6.

- Kerlikowske, K. et al. (1995). Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *Jama*, 273:149–54.
- King, M.C. et al. (2001). Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama*, 286:2251–6.
- King, M.C., Marks, J.H. & Mandell, J.B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302:643–6.
- Kirova, Y.M. et al. (2005). Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*, 41:2304–11.
- Kolb, T.M., Lichy, J. & Newhouse, N.H. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 225:165–75.
- Kote-Jarai, Z. et al. (2006). Increased level of chromosomal damage after irradiation of lymphocytes from BRCA1 mutation carriers. *Br J Cancer*, 94:308–10.
- Kriege, M. et al. (2009). Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 27:3764–71.
- Kuhl, C.K. et al. (2005). Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*, 23:8469–76.
- La Vecchia, C. (2001). Oral contraceptives, cancer and vascular disease. *Eur J Cancer Prev*, 10:303–5.
- Laakso, M. et al. (2005). Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *Mod Pathol*, 18:1321–8.
- Lakhani, S.R. et al. (2002). The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*, 20:2310–8.
- Lakhani, S.R. et al. (2004). Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers Impact of BRCA1/BRCA2 Counseling and Testing on Newly Diagnosed Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*, 10:2473–81.
- Leach, M.O. et al. (2002). The UK national study of magnetic resonance imaging as a method of screening for breast cancer (MARIBS). *J Exp Clin Cancer Res*, 21:107–14.
- Leach, M.O. et al. (2005). Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 365:1769–78.
- Lehman, C.D. et al. (2007). Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*, 244:381–8.

- Levy-Lahad, E. et al. (1997). Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*, 60:1059–67.
- Liaw, D. et al. (1997). Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*, 16:64–7.
- Lichtenstein, P. et al. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343: 78–85.
- Liebens, F.P. et al. (2007). Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer*, 43:238–57
- Loman, N. et al. (2001). Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93: 1215–23.
- Lu, K.H. et al. (2000). Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*, 18:2728–32.
- Magnusson, C. et al. (1998). Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*, 9:259–67.
- Malandar, S. et al. (2004). One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer*, 2004. 40: 422–8.
- Malkin, D. et al. (1990). Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250:1233–8.
- Malone, K.E. et al. (2010). Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, 28:2404–10.
- Masciari, S. et al. (2007). Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet*, 44:726–31.
- McCormack, V.A. & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:1159–69.
- McDonnell, S.K. et al. (2001). Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*, 19:3938–43.
- McGuire, V. et al. (2000). Survival in epithelial ovarian cancer patients with prior breast cancer. *Am J Epidemiol*, 152:528–32.
- McLaughlin, J.R. et al. (2007). Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*, 8:26–34.

- Meijers-Heijboer, H. et al. (2001). Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 345:159–64.
- Metcalf, K. et al. (2011). Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*, 104:1384–92.
- Miki, Y. et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266:66–71.
- Mitchell, G. et al. (2006). Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res*, 66:1866–72.
- Moller, P. et al. (2001). Genetic epidemiology of BRCA1 mutations in Norway. *Eur J Cancer*, 37: 2428–34.
- Narod, S.A. et al. (1991). Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*, 338:82–3.
- Narod, S.A. et al. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94:1773–9.
- Newman, L.A. et al. (2001). A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*, 91:1845–53.
- Nyström, L. et al. (2002). Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 359:909–19.
- Olivier, M. et al. (2003). Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*, 63:6643–50.
- Parmigiani, G., Berry, D. & Aguilar, O. (1998). Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*, 62:145–158.
- Peralta, E.A. et al. (2000). Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg*, 180:439–45.
- Peto, J. et al. (1999). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91:943–9.
- Pharoah, P., Guilford, P. & Caldas, C. (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 121:1348–53.
- Pharoah, P.D. and Ponder, B.A. (2002). The genetics of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 16:449–68.
- Pierce, L.J. et al. (2000). Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*, 18:3360–9.

- Pierce, L.J. et al. (2006). Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*, 24:2437–43.
- Pierce, L.J. et al. (2010). Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 121:389–98.
- Prat, J., Ribe, A. & Gallardo, A. (2005). Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*, 36:861–70.
- Prosser, J. et al. (1992). Constitutional p53 mutation in a non-Li-Fraumeni cancer family. *Br J Cancer*, 65:527–8.
- Rebbeck, T.R. (2000). Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2000. 18:100–3.
- Rebbeck, T.R. et al. (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91:1475–9.
- Rebbeck, T.R. et al. (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 346:1616–22.
- Rebbeck, T.R. et al. (2005). Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 23:7804–10.
- Rijnsburger, A.J. et al. (2010). BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol*, 28:5265–73.
- Risch, H.A. et al. (2001). Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*, 68:700–10.
- Robson, M. et al. (1999). Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst*, 91:2112–7.
- Rubin, S.C. et al. (1996). Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med*, 335:1413–6.
- Salahshor, S. et al. (2001). Low frequency of E-cadherin alterations in familial breast cancer. *Breast Cancer Res*, 3:199–207.
- Sardanelli, F. et al. (2007). Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*, 242:698-715.
- Scheuer, L. et al. (2002). Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*, 20:1260–8.

- Scully, R. et al. (1999). Genetic analysis of BRCA1 function in a defined tumor cell line. *Mol Cell*, 1093–9.
- Seal, S. et al. (2006). Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 38:1239–41.
- Seitz, S. et al., (1997). Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22: linkage analysis in German breast cancer families. *Oncogene*, 14:741–3.
- Sekine, M. et al. (2001). Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population. *Clin Cancer Res*, 7:3144–50.
- Semiglazov, V.F. et al. (1999). [Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO)]. *Vopr Onkol*, 45:265–71.
- Semiglazov, V.F. et al. (2003). [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Vopr Onkol*, 49:434–41.
- Seynaeve, C. et al. (2004). Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*, 40:1150–8.
- Shahedi, K. et al. (2006). High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*, 106:1237–42.
- Shanley, S. et al. (2006). Acute chemotherapy-related toxicity is not increased in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers treated for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Cancer Res*, 12:7033–8.
- Shanley, S. et al. (2006). Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. *Clin Cancer Res*, 12:702–32.
- Shattuck-Eidens, D. et al. (1997). BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *Jama*, 278:1242–50.
- Sidransky, D. et al. (1992). Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*, 1992. 52:2984–6.
- Socialstyrelsen (2009). *Cancer Incidence in Sweden 2008*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Starink, T.M. et al. (1986). The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*, 29:222–33.
- Struewing, J.P. et al. (1997). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 336:1401–8.

- Szelei Stevens, K.A. et al. (2000). The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48: 943–9.
- Tai, Y.C. et al. (2007). Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 99:1811–4.
- Tavtigian, S.V. et al. (1996). The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet*, 12:333–7.
- Thomas, D.B. et al. (1997). Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*, 89:355–65.
- Thompson, D. & Easton, D. (2001). Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet*, 68:410–9.
- Thompson, D. & Easton, D.F. (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1358–65.
- Thorlacius, S. et al. (1997). Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet*, 60:1079–84.
- Tilanus-Linthorst, M. et al. (2002). A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer*, 102:91–5.
- Tilanus-Linthorst, M.M. et al. (2000). Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer*, 36:514–9.
- Tilanus-Linthorst, M.M. et al. (2000). First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat*, 63:53–60.
- Tonin, P.N. et al. (2007). A review of histopathological subtypes of ovarian cancer in BRCA-related French Canadian cancer families. *Fam Cancer*, 6:491–7.
- Tutt, A. et al. (2010). Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376:235–44.
- Vahteristo, P. et al. (2001). A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer*, 84: 704–8.
- Varley, J.M., Evans, D.G. & Birch, J.M. (1997). Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer*, 76:1–14.
- Verhoog, L.C. et al. (1998). Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*, 351:316–21.

- Warner, E. et al. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama*, 292: 1317–25.
- Werness, B.A. & Eltabbakh, G.H. (2001). Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. *Int J Gynecol Pathol*, 20:48–63.
- Werness, B.A. et al. (2000). Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol*, 31:1420–4.
- Whittemore, A.S. (1997). Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. *N Engl J Med*, 337:788–9.
- Whittemore, A.S. et al. (2004). Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*, 91:1911–5.
- Wooster, R. & Weber, B.L. (2003). Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*, 348:2339–47.
- Wooster, R. et al. (1994). Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 265:2088–90.
- Zelada-Hedman, M et al. (1997). A screening for BRCA1 mutations in breast and breast-ovarian cancer families from the Stockholm region. *Cancer Res*, 57:2474–7.
- Zuppan, P. et al. (1991). Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet*, 48:1065–8.
- Zweemer, R.P. et al. (2001). Survival analysis in familial ovarian cancer, a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 98:219–23.