Risiko-reducerende mastektomi

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. september 2024 (DBCG)
Administrativ godkendelse
26. september 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 9. september 2027

INDEKSERING
DBCG, Risikoreducerende mastektomi, høj risiko for brystkræft

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Bilateral risiko-reducerende mastektomi hos kvinder uden tidligere brystkræft. 2
Risikoreducerende mastektomi hos kvinder som har/har haft brystkræft. 2
Særligt vedrørende brystkræftpatienter ≤ 35 år 2
Risiko-reducerende mastektomi hos patienter med tidligere stråleterapi mod brystområdet, eksempelvis ved lymfombehandling 3
Rekonstruktion i forbindelse med risiko-reducerende mastektomi 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Bilateral risiko-reducerende mastektomi hos kvinder uden tidligere brystkræft. 5
Risikoreducerende mastektomi hos kvinder som har/har haft brystkræft. 7
Særligt vedrørende brystkræftpatienter ≤ 35 år 11
Risiko-reducerende mastektomi hos patienter med tidligere stråleterapi mod brystområdet, eksempelvis ved lymfombehandling 14
Rekonstruktion i forbindelse med risiko-reducerende mastektomi 16
4. Referencer 18
5. Metode 21
6. Monitorering 23
7. Bilag 24
8. Om denne kliniske retningslinje 25

1. Anbefalinger (Quick guide)

Bilateral risiko-reducerende mastektomi hos kvinder uden tidligere brystkræft.

1. **Kvinder som tilhører risikokategorien "væsentligt øget risiko for brystkræft"* skal tilbydes samtale om fordele og ulemper ved bilateral risikoreducerende mastektomi (BRRM), og skal - under hensyntagen til alder og comorbiditet - tilbydes operation, hvis det ønskes (A). Bærere af disponerende variant med høj penetrans i BRCA1 informeres om, at et nyere studie tyder på, at overlevelsen forbedres ved BRRM (A)**

Risikoreducerende mastektomi hos kvinder som har/har haft brystkræft.

2. **Kvinder med en brystkræft-disponerende genvariant med høj penetrans i BRCA1/2 (eller andre gener, hvori varianter medfører tilsvarende risiko), eller som estimeres at have en tilsvarende risiko, skal tilbydes samtale om fordele og ulemper ved risikoreducerende mastektomi, og skal - under hensyntagen til alder og comorbiditet- tilbydes operation, hvis det ønskes (A)**

3. **Kvinder som ikke opfylder kriterierne under punkt 2., og som efterspørger deres risiko for ny brystkræft og/eller efterspørger RRM: Risikoen skal estimeres individuelt, under hensyntagen til personlige risikofaktorer. Ved behov henvises patienten til genetisk udredning** og/eller drøftes i et multidisciplinært team*****

Særligt vedrørende brystkræftpatienter ≤ 35 år

4. **Hos brystkræftpatienter ≤ 35 år kan ønske om bilateral mastektomi imødekommes, hvis patienten efter risikovurdering, og grundig information om og diskussion af fordele og ulemper, fastholder dette (B)**

Risiko-reducerende mastektomi hos patienter med tidligere stråleterapi mod brystområdet, eksempelvis ved lymfombehandling

5. **Ved vurdering af den enkelt kvindes risiko for udvikling af brystkræft bør information om alder på debuttidspunkt for HL, adjuverede onkologisk behandling (herunder strålefelt og dosis i behandling af HL) og om evt. genetisk disposition foreligge. Den enkelt patients risiko bør estimeres ved stråleonkologisk afdeling, som har været involveret i den primære strålebehandling, og ved behov i samarbejde med genetiker (D)**

Rekonstruktion i forbindelse med risiko-reducerende mastektomi

6. **Ved risikoreducerende mastektomi tilbydes generelt primær rekonstruktion, såfremt patienten opfylder kriterierne herfor jf. anbefalingerne i Kirurgisk behandling af brystkræft (anbefaling 16, 17 og 18) (B)**

7. **Der bør foreligge en klinisk mammografi/ MR-skanning* med normalt resultat før operationen. Undersøgelsen bør være fortaget højst 3 måneder før operationen (D)**

* jf. retningslinje om arvelig brystkræft

2. Introduktion

En kvindes risiko for brystkræft kan estimeres ud fra en række faktorer, bl.a. om kvinden har fået påvist en højpenetrant genvariant (fx i *BRCA1, BRCA2* eller *PALB2*), om hun har fået påvist en variant med moderat penetrans (fx i *CHEK2* eller *ATM*), en polygen risikoscore (PRS), hendes familieanamnese (fx. om hun har nære slægtninge med c. mammae, c. ovarii, c. pancreatis eller c. prostatae), forhold hos hende selv (fx. BMI og brystvævets tæthed) og livsstil (fx om hun har fået børn eller hormonbehandling), eller har fået strålebehandling, f.eks. som led i behandling af mb. Hodgkin.

Behandling af brystkræft hos kvinder med høj risiko for brystkræft omfatter ofte mastektomi og i mange tilfælde (bl.a. afhængig af prognose, alder og co-morbiditet) drøftes kontralateral risiko-reducerende mastektomi med patienten.

En del patienter med brystkræft ønsker modsidig "forebyggende" mastektomi; men nogle af disse patienter har ikke en høj risiko for kontralateral brystkræft. Det er ikke altid muligt at estimere risikoen for at en given patient udvikler brystkræft validt, og endnu sværere at estimere risikoen for at patienten dør af brystkræft.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret forebyggende indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Ovenstående problemstillinger er ofte vanskelige, og patienten må rådgives individuelt og med behørig hensyntagen til livssituation, alder, komorbiditet, øvrige risici, ønske om graviditet, præferencer mv. Ønsket om risikoreducerende mastektomi kan være stort hos nogle patienter herunder patienter i højrisikogruppen og patienter, der har en lavere beregnet risiko. Herværende retningslinje skal bidrage til klarificering af risici og anbefalinger desangående.

Patientgruppe

Omfatter kvinder med en øget risiko for primær og/eller kontralateral brystkræft bl.a. på baggrund af arvelig disposition.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, herunder særligt læger og sygeplejersker i almen praksis, i brystkirurgien, i klinisk genetik, radiologi, plastikkirurgi mv.

3. Grundlag

Bilateral risiko-reducerende mastektomi hos kvinder uden tidligere brystkræft.

1. **Kvinder som tilhører risikokategorien "væsentligt øget risiko for brystkræft"* skal tilbydes samtale om fordele og ulemper ved bilateral risikoreducerende mastektomi (BRRM), og skal - under hensyntagen til alder og comorbiditet - tilbydes operation, hvis det ønskes (A). Bærere af disponerende variant med høj penetrans i BRCA1 informeres om, at et nyere studie tyder på, at overlevelsen forbedres ved BRRM (A)**

*) 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%, Gruppen indeholder både kvinder med og uden patogene genvarianter.
Se i øvrigt Arvelig mammacancer – Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi

Litteratur og evidensgennemgang

Effekt af risiko-reducerende mastektomi
Risikoen for at udvikle brystkræft angives i nyligt publicerede reviews at blive 90-95% reduceret ved forebyggende bilateral mastektomi (BRRM) (1, 2).

Effekten af risikoreducerende mastektomi er vurderet i et Cochrane review, der senest er opdateret i 2018 (3). I oversigten indgår 61 studier, der vurderer effekten af risikoreducerende bilateral mastektomi (BRRM) hos kvinder i risikogrupper og modsidig risikoreducerende mastektomi (CRRM) hos patienter, der har haft unilateral brystkræft. Der er tale om et review, der alene er narrativt uden meta-analyse.

Overordnet konkluderes (3), at BRRM er effektivt mht. at reducere såvel incidens som mortalitet hos kvinder med høj risiko for brystkræft, men det understreges, at evidensen ikke er høj, og at man skal reservere dette til kvinder i høj risiko fx på baggrund af en BRCA1/2-variant [2a].

BRCA1 og BRCA2
Der synes at være en højere mortalitet ved brystkræft hos patienter med en højpenetrant variant i BRCA1 eller BRCA2. Dette er blandt andet konkluderet i et norsk studium fra 2013, i en kohorte af 802 kvinder med påvist højpenetrant patogen variant i BRCA1 som løbende blev monitoreret med årlige MR-mammografier og klinisk mammografi (4). I en follow-up periode på mediant 4,2 år udviklede 68 patienter invasiv eller in-situ brystkræft. Hos patienter med en variant i BRCA1 og invasivt karcinom, var der tilsyneladende en dårligere overlevelse. Således var 5-års overall survival (OS) for patienter med stadium I karcinom 82% mod 98% for patienter, der var registreret i det norske brystkræftregister.

En meta-analyse fra 2016 (5), der byggede på 60 studier med 105.000 patienter, viste dårligere overlevelse ved brystkræft hos patienter med variant i BRCA1 (OS HR 1,30 [95% CI 1.11-1.52]; og dårligere brystkræftspecifik overlevelse (BCSS) HR 1,45 [95% CI 1,01-2,02]). (HR>1 indicerede et dårligere outcome for gruppen af patienter med variant). Hos patienter med variant i BRCA2 var der ikke signifikant forskel i OS, men den brystkræftspecifikke overlevelse var også dårligere hos de patienter, der havde variant i BRCA2 (BCSS HR 1,29 [95% CI 1,03-1,69]). Imidlertid var der et andet mønster hos patienter med triple-negativ brystkræft (TNBC). Hos disse patienter var den totale overlevelse bedst hos patienter med BRCA1/2-variant (OS HR 0,49 [95% CI 0,26-0,92]) [2a].

Der er i 2019 publiceret et retrospektivt, non-randomiseret arbejde, der bygger på Hereditary Breast and Ovarian Cancer Netherlands (HEBON) study (6). Der indgik 1712 og 1145 bærere af henholdsvis en BRCA1- eller BRCA2-variant i det hollandske studium. Blandt kvinder med en BRCA1-variant fik 42% udført BRRM. Blandt kvinder med en BRCA2-variant var andelen lidt lavere på 35%. I gruppen af kvinder, der ikke fik udført forebyggende mastektomi, var der tilbud om et kontrolprogram, der omfattede årlig klinisk undersøgelse og årlig MR-mammografi eller røntgen-mammografi op til 60-års alderen og fra 60-75 mammografi hvert eller hvert andet år. Der var follow-up på omkring 10 år i studiet. I observationsgruppen var forekomsten af brystkræft henholdsvis 27% og 19% hos kvinder med en BRCA1- eller BRCA2-variant. De tilsvarende tal var i BRRM grupperne 1% og 0%. Der fandtes også en markant lavere dødelighed efter BRRM hos BRCA1-variantbærere (OS HR 0,40 [95%CI 0,20-0,80]). Også for bærere af en BRCA2-variant observerede man en lavere dødelighed efter BMMR, men forskellen var ikke statistisk signifikant. (OS HR 0,45 [95% CI 0,15-1,36]). Der var kun en enkelt patient, der døde af brystkræft efter BRRM i BRCA1-gruppen, mens der ikke var nogen i BRCA2-gruppen. I observationsgrupperne var antallet af døde pga. brystkræft henholdsvis 20 og 7. De angivne 'hazard ratios' er justeret for bl.a. risikoreducerende salpingo-ooforektomi. Man estimerede at for en bærer af en BRCA1-variant der fik udført BRRM var sandsynligheden for at ikke dø af brystkræft inden 65 års-alderen 99,7%, mens sandsynligheden var 93% for de, som ikke fik udført BRRM. For bærere af en variant i BRCA2 var disse sandsynligheder hhv. 100% og 98%. Der lægges i det hollandske arbejde op til, at der anbefales BRRM til kvinder der bærer en patogen variant i BRCA1, men ikke nødvendigvis til bærere af en BRCA2-variant. [1a]. Publikationen indeholder dog ikke oplysninger om andre potentielle risikofaktorer (fx rygning, alkohol, vægt) og der er heller ikke oplysninger om, hvilke undersøgelser kvinderne i kontrolgruppen faktisk har fået udført. Det er ikke på baggrund af de foreliggende studier muligt at finde evidens for en aldersmodificeret graduering af den eventuelle gevinst ved risikoreducerende mastektomi hos kvinder med variant i BRCA1/2.

Et multicenterstudie publiceret i 2024 baseret på data fra the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group (7) har i et pseudo-randomiseret design med i alt 1654 kvinder med BRACA1/2 variantmutationer undersøgt risiko for udvikling af brystkræft. 827 kvinder, som havde fået foretaget risikoreducerende mastektomi blev matchet med 827 kvinder, som ikke var opereret, på fødselsår, variantmutation og land. Der var 568 par med BRCA1 -variant og 259 par med en BRCA2-variant. Gennemsnitsalderen var 42,3 år ved studiestart. Efter gennemsnitlig 6,3 års opfølgning var der i gruppen af de opererede 20 tilfælde af brystkræft (2,4%) (heraf 15 okkulte, konstateret i forbindelse med mastektomien) og heraf døde 2, mod 100 tilfælde af brystkræft i kontrolgruppen (12.1%); heraf 7 dødsfald. Risiko for udvikling af brystkræft udtrykt ved Hazard Ratio var 0,20

(95% CI 0,12-0,32; p<0,0001) i gruppen med risikoreducerende mastektomi og HR for at dø af brystkræft i denne gruppe var 0,26; 95% CI 0,05-1,35; p=0.11. For de mastektomerede patienter med en BRCA1-variant var hazardratio for død af brystkræft 0,30 (95% CI:0,06-1,61; p=0,16). Der var ingen døde bærere af en BRCA2-variant. Studiet konkluderer, at risikoreducerende mastektomi hos kvinder med patogen variant i BRCA1 eller BRCA2ter nedsætter risiko for brystkræft, og risikoen for at dø af brystkræft er lav efter risikoreducerende mastektomi.

Rationale

Ovenstående evidensgrundlag vedrører alene kvinder med variant i BRCA1/2. Der findes endnu ikke data, som belyser effekten af RRM for de bærere af øvrige højpenetrante sygdomsdisponerende genvarianter, beskrevet i retningslinjekapitlet "Arvelig mammacancer".

Væsentlig øget risiko hos kvinder uden højpenetrant sygdomsdisponerende genvariant

Kvinders risiko for brystkræft estimeres mere validt ved at anvende en multifaktoriel model end ud fra viden om genvarianter eller familieanamnese alene (8). Men indtil der er publiceret data om effekten af BRRM hos kvinder, hvor risikoen er estimeret på denne måde, må vi ekstrapolere fra studier, der alene har set på risiko bedømt ud fra forekomsten af højpenetrante genvarianter eller familieanamnese.

Kvinder som på baggrund af familieanamnese (evt. i kombination med genvariant eller lignende, som medfører moderat øget risiko for brystkræft), kommer i risikokategorien "Væsentlig øget risiko for brystkræft", tilbydes samtale om fordele og ulemper ved bilateral risikoreducerende mastektomi.

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer er individuelle; nogle foretrækker at få foretaget risiko-reducerende mastektomi, mens andre foretrækker at bevare brystet og i stedet deltage i årlig kontrol. Der mangler viden om, hvilke faktorer der påvirker disse valg udover, at den familiære historik lader til at være afgørende. Derudover er der individuelle forskelle i opfattelse – og accept – af risici.

Hvornår i livet den pågældende kvinde ønsker et eventuelt indgreb foretaget er også individuelt. Fra kirurgisk side anbefales, at man tidligst opererer fra 25-års alderen, svarende til den alder, hvor den systematiske screening opstarter ved betydende variant i BRCA1. I sjældne tilfælde er der anbefaling om tidligere opstart af screning. Mastektomi er et omfattende indgreb, som ikke kan omgøres, og da den øgede risiko er meget begrænset i de helt unge år, er det fornuftigt at have god tid til overvejelser om operation eller ej. Men der er ikke en fast aldersgrænse, og det mest hensigtsmæssige tidspunkt diskuteres med den enkelte patient, idet det må bero på en individuel vurdering.

Risikoreducerende mastektomi hos kvinder som har/har haft brystkræft.

2. Kvinder med en brystkræft-disponerende genvariant med høj penetrans i BRCA1/2 (eller andre gener, hvori varianter medfører tilsvarende risiko), eller som estimeres

at have en tilsvarende risiko, skal tilbydes samtale om fordele og ulemper ved risikoreducerende mastektomi, og skal - under hensyntagen til alder og comorbiditet- tilbydes operation, hvis det ønskes (A)

3. **Kvinder som ikke opfylder kriterierne under punkt 2., og som efterspørger deres risiko for ny brystkræft og/eller efterspørger RRM: Risikoen skal estimeres individuelt, under hensyntagen til personlige risikofaktorer. Ved behov henvises patienten til genetisk udredning** og/eller drøftes i et multidisciplinært team*****

**) Se Arvelig mammacancer- Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi

***) Se Multidiciplinær Team Konference - Bryskræft

Litteratur og evidensgennemgang

BRCA1 og BRCA2

Forekomsten af modsidig brystkræft hos patienter med en BRCA1/2-variant, der er behandlet for unilateral brystkræft, er høj. I et arbejde fra USA fra 2004 (9) er det beskrevet, at der efter en median observationsperiode på 9,2 år var 97 af 336 patienter, der udviklede modsidig cancer (29%). Disse patienter havde ikke fået udført operation af det modsidige bryst. En mindre gruppe på 146 havde fået foretaget CRRM, og i den gruppe var der kun observeret et enkelt tilfælde (0,7%) af brystkræft [1a].

Kvinder uden højpenetrant sygdomsdisponerende genvariant

Anbefalingerne bygger overvejende på resultater fra individuelle retrospektive kohortestudier over forekomsten af kontralateral brystkræft og af opgørelser over mortaliteten og meta-analyser på baggrund af studier, hvor der er rapporteret effekt af kontralateral risikoreducerende mastektomi. European Breast Cancer Council har netop publiceret *EBCC-13 manifesto* om kontralateral profylaktisk mastektomi med anbefalinger, som er i tråd med anbefalinger i herværende retningslinje (10).

Internationalt, primært i USA, har der været en tendens i retning af, at flere og flere kvinder, der behandles for ensidig, sporadisk brystkræft, efterspørger bilateral mastektomi, og altså dermed risikoreducerende modsidig mastektomi (CRRM). Dette ønske har fra patienterne været motiveret med et ønske om at reducere risikoen for ny cancer og en forventning om, at det vil føre til bedre overlevelse (11). I USA er det på baggrund af opgørelse af Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) materiale vist, at forekomsten af CRRM steg fra knapt 4% i 2002 til næsten 13% i 2012 (12). Tendensen har været specielt udtalt for de unge patienter, og blandt patienter under 45 år fik mere end en fjerdedel i USA udført CRRM. I Danmark har det også i en årrække været en anerkendt praksis, at yngre kvinder med ensidig brystkræft (op til 35-40 år) har fået mulighed for at vælge bilateral mastektomi.

Flere studier har belyst risikoen for modsidig brystkræft (CBC) hos patienter, der har haft kræft i et bryst. En metaanalyse publiceret i 2018 gennemgår 1.798 artikler og identificerer 68 arbejder der indgår i analysen (13). Metaanalysen præsenterer risikoestimater for en række risikofaktorer. Det konkluderes, at de vigtigste prædiktive faktorer for CBC er disponerende genvarianter og familiær forekomst, som øgede risikoen og systemisk behandling med kemoterapi og endokrin behandling, der nedsatte risikoen. Faktorer, der i mindre grad medførte forøget risiko var ung alder, høj BMI, lobulær histologisk type og hormonreceptor-negativ sygdom [2a].

Det største enkeltstående studie er publiceret i 2021 og inkluderer 812.851 kvinder med brystkræft fra SEER databasen (14). 25.958 kvinder udviklede kontralateral brystkræft sv. t. en årlig risiko på 0,37% og en 25 års kumuleret risiko på 9,9%. Risikoen er lineær således, at den øgede risiko fortsætter efter 25 års observation [1a]. Man har ikke haft adgang til familieanamnese og genetisk disposition i studiet, hvorfor der ikke er taget højde for det i estimatet. En lidt ældre undersøgelse, der bygger på 'Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) study' (15), har dog set nærmere på familieanamnese og vist en 10-års kumulativ risiko på knapt 15% hos patienter på 30 år med en afficeret 1.-grads slægtning og knapt 7%, hvis patienten er 50 år på diagnosetidspunktet [1b].

I 2016 har det amerikanske brystkirurgiske selskab (The American Society of Breast Surgeons [ASBrS]) udsendt en konsensusrapport med fokus på kontralateral risikoreducerende mastektomi (CRRM) (11). Den overordnede konklusion herfra var, at der som første valg bør anbefales brystbevarende operation (BCS) til alle patienter, hvor det er muligt, og at der bør anvendes neoadjuverende systemisk behandling og/eller onkoplastisk operationsteknik for at fremme muligheden for BCS. Hos patienter, der ikke har en monogen højpenetrant risiko kan CRRM overvejes i nogle situationer f.eks. pga. signifikant familieanamnese, hvis det vurderes, at det kosmetiske resultat bedres betydeligt, eller hvis opfølgning af patienten med mammografi vurderes vanskelig at gennemføre, men overordnet er det anbefalingen, at CRRM bør undlades hos patienter med sporadisk brystkræft uden øget risiko. Man understregede også, at CRRM ikke eliminerer risikoen for modsidig brystkræft, som angives at være op til 1,5% i restlevetiden.

ASBrS konsensuspanelet konkluderede på baggrund af gennemgang af den foreliggende evidens, at risikoen for ny modsidig brystkræft er af størrelsesordenen 0,2-0,5% per år. Det blev lagt til grund, at systemisk adjuverende behandling reducerer risikoen: kemoterapi 20%, tamoxifen 50% og aromatasehæmmere 60%. Hos patienter yngre end 30 år og patienter med familieanamnese uden påvist monogen disposition angives den årlige incidens til 0,4-1,3% (11).

Der findes ikke prospektive studier, der evaluerer effekten af CRRM i forhold til overlevelse. Evidensen er derfor primært baseret på retrospektive opgørelser. I 2016 konkluderede **ASBrS** konsensuspanelet, at CRRM ikke syntes at bedre overlevelsen hos patienter med brystkræft med undtagelse af patienter med BRCA-varianter (11). Denne konklusion understøttedes af Cochrane reviewet fra 2018, hvori det også konkluderedes, at CRRM reducerer risikoen for ny cancer, men evidensen for, at det fører til bedre overlevelse, var ringe (3). Der blev specielt peget på, at de foreliggende opgørelser var skæmmet af, at der var en tendens til, at det var unge og raske kvinder, der fik udført modsidig mastektomi, hvilket i sig selv trækker i retning af bedre overlevelse i denne gruppe [2a].

Thorat et al. (2) pointerer, at der ikke er fundet en overlevelsesgevinst af CRRM hos kvinder som havde væsentlig øget risiko for brystkræft, uden sygdomsdisponerende genvariant.

CRRM fordobler risikoen for komplikationer hos denne patientgruppe, hvor mastektomi oftest kombineres med rekonstruktion (11). Dermed opstår der også potentielt en forøget risiko for forsinket systemisk behandling efter den kirurgiske behandling. Et systematisk review fra 2015 baseret på 14 studier konkluderede, at mastektomi med primær rekonstruktion ikke var forbundet med klinisk relevant forsinkelse af kemoterapi [2a] (16). Et par nyere udenlandske undersøgelser konkluderer dog, at der efter mastektomi med umiddelbar rekonstruktion er flere, der først får kemoterapi senere end de anbefalede 6 uger efter operation [2c] (17, 18). I det første studie fra Finland (18) anvendtes primært autolog rekonstruktion, mens der er i det andet studie fra Holland generelt var tale om implantat-rekonstruktion. Europæiske guidelines anbefaler kemoterapi inden for 6 uger efter kirurgisk behandling, og forringet prognose er set efter 12 ugers forsinkelse (19). I det Hollandske studie (17) som var et stort populationsbaseret studie, var der dog ingen forskel i forekomst af forsinket adjuverende terapi, hvis man satte grænsen ved 9 eller 12 ugers forsinkelse.

Redskaber til at estimere risiko for modsidig brystkræft
Der er forskellige muligheder for at estimere risikoen for kontralateral brystkræft hos en patient med ensidig brystkræft.

Det er muligt at beregne en risiko for kontralateral brystkræft vha. The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) (20, 21). Redskabet er dog ikke valideret til beregning af risiko hos kvinder der har fået konstateret brystkræft, og må forventes at overestimere risikoen, fordi der ikke tages højde for betydningen af den behandling, som patienten får.

På baggrund af WECARE-studiet (et case-kontrolstudium med 1,521 cases og 2,212 kontroller, hvoraf hhv. 279 og 457 er fra Danmark) (22) har man fremstillet tabeller over kumulerede risici for kvinder, der fik konstateret brystkræft før 55 års-alderen, og som ikke har fået påvist en moderat-højpenetrant genvariant, stratificeret på visse former for familieanamnese.

I den såkaldte Manchester-guideline anbefales, at den individuelle risiko for kontralateral brystkræft estimeres ved at kombinere information om den relative risiko, der knytter sig til en række risikofaktorer hos patienten, fx alder ved brystkræft og alder ved menopause, histologi inkl. receptorstatus i tumor, antiøstrogen behandling, og om patienten har fået kappefeltsbestråling for Hodgkins lymfom (23). Se også contralateral-mastectomy-abs-summary-document.pdf (associationofbreastsurgery.org.uk)).

Med baggrund i amerikanske registerdata fra Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) og SEER har man udviklet et redskab, med hvilket man kan estimere hyppigheden af kontralateral brystkræft hos en patient, der har fået konstateret ensidig brystkræft, og hvor der ikke er en kendt genetisk disposition (CBCRisk) (24). Der indgik mere end 77.000 patienter i det materiale, hvorfra modellen udvikledes. Man har inkorporeret en række kendte risikofaktorer i modellen: alder, endokrin behandling, fam. disp., forekomst af atypisk duktal hyperplasi og LCIS før cancerdiagnosen, brystdensitet, ER-status, type: ren invasivt, blandet, DCIS alene og

alder ved første fødsel. Med dette redskab beregnes risikoen for, at en 48-årig kvinde med ensidig duktal invasiv østrogen receptor positiv brystkræft senere udvikler kontralateral brystkræft at være 1,5% efter 5 år og 4,5% efter 15 år. I dette eksempel var der ikke viden om følgende variabler, som indgår i modellen: antiøstrogen behandling, familieanamnese, brystdensitet, neoplasi-status før cancer, eller alder ved første fødsel [2c].

Et andet redskab, PredictCBC, er udviklet ud fra data fra 132.756 patienter med invasiv non-metastatisk brystkræft, 4.682 tilfælde af kontralateral brystkræft og en median follow-up på 8,8 år. Data stammer fra 3 hollandske studier, 16 studier fra BCAC-samarbejdet og fra det hollandske cancerregister (25). Med den seneste version (PredictCBC-2.0) kan man udnytte information om patientens brystkræft (alder, lymfeknudestatus, tumorstørrelse, - grad, -morfologi, og østrogen/HER-receptorstatus), behandling (kemoterapi, antiøstrogen, trastuzumab og stråling), familieanamnese og genstatus (både varianter i BRCA1/2, og variant(er) med lavere penetrans). Selvom validiteten stadig ikke er meget høj (AUC: 0,65, 95%CI: 0,56-0,74) (26), synes den bedre end for CBCrisk og Manchester-guideline (27). Modellen kan testes her https://www.evidencio.com/models/show/2949

Særligt vedrørende brystkræftpatienter ≤ 35 år

4. Hos brystkræftpatienter ≤ 35 år kan ønske om bilateral mastektomi imødekommes, hvis patienten efter risikovurdering, og grundig information om og diskussion af fordele og ulemper, fastholder dette (B)

Yngre patienter med unilateral brystkræft

De yngste patienter med brystkræft har en øget risiko for at udvikle modsidig brystkræft. Det understreges dog, at man skal tolke opgørelser angående dette varsomt, da der oftest ikke er redegjort for forekomsten af BRCA1/2-varianter (12). I SEER-opgørelsen fra 2021 (14), hvor der ikke er taget hensyn til familieanamnese og genetisk disposition, fandt man stort set samme årlige risiko for CBC på omkring 0,4%, og på baggrund af dette studium, kan livstidsrisikoen op til 80 år estimeres til 20%, 18% og 16% for kvinder, der var henholdsvis 30, 35 og 40 år, da de fik brystkræft første gang (14). Da disse estimater er opnået i en kohorte, der må formodes at rumme kohorter af patienter både med og uden genetisk disposition, må estimaterne opfattes som i overkanten, for patienter uden denne disposition [2c].

I en undersøgelse fra Syd Korea fra 2019 nåede man frem til en anden konklusion (28). Studiet tog udgangspunkt i en retrospektiv kohorte af patienter fra et stort center der var henholdsvis under 35 år gamle eller 35 år eller ældre. Medianalderen i de to populationer var henholdsvis 32 og 47 år. Der var lige stor forekomst af patienter med en familieanamnese med brystkræft, henholdsvis 9% og 8%. Der foreligger ikke oplysninger om varianter i BRCA1/2 eller i andre gener. Median opfølgning var omkring 130 mdr. I den unge aldersgruppe var den justerede HR 2,48 (1,70-3,63) for udvikling af kontralateral brystkræft. Man stratificerede også for familieanamnese, og for patienter uden familieanamnese var HR 2,08 (1,37-3,18). Der var øget forekomst af kontralateral brystkræft for alle subtyper på basis af hormon- og HER2-receptorer [2b].
Selvom evidensen er begrænset, så er der data, der peger på, at CRRM hos yngre patienter har gunstig effekt på overlevelsen. I et arbejde af Bedrosian et al. fra 2009 analyseredes SEER-data på mere end 100.000

kvinder med primær unilateral brystkræft, hvoraf 8.902 havde fået foretaget CRRM (29). Den mediane opfølgning var på kun 47 måneder. Man fandt her en lille overlevelsesgevinst i aldersgruppen under 50 år, idet hazard ratio for død var 0,84 i en justeret analyse [2c]. Som i andre SEER-studier, savnes specifikke oplysninger om familieanamnese og sygdomsdisponerende genvariant. Det må også pointeres, at den rapporterede opfølgningsperiode er meget kort for den aktuelle problemstilling.

Lazow et al. har publiceret en opgørelse fra den amerikanske NDBC på patientgruppen yngre end 40 år begrænset til T1N0M0 (30). I deres opgørelse var 10-års overlevelsen 33% (HR 1,33 [1,04-1,69]) bedre i gruppen af kvinder, der havde fået udført bilateral mastektomi (N=4.139) end hos dem, der kun var unilateralt opereret med mastektomi (N=2.646) [2c]. I opgørelsen er der heller ikke justeret for familieanamnese eller sygdomsdisponerende variant eller andre confoundere, og det er også bemærkelsesværdigt, at BCS var korreleret med bedre overlevelse i forhold til såvel unilateral som bilateral mastektomi, HR henholdsvis 2,40 og 2,30.

Der er flere større undersøgelser, der ikke finder nogen overlevelsesgevinst efter CRRM hos unge patienter. Chen et al. (31) publicerede i 2019 en opgørelse, som også var baseret på SEER-data, med mere end ni tusinde patienter yngre end 40 år, hvoraf knapt 35% var yngre end 35. Denne undersøgelse viste, i modsætning til Lazow, ikke bedre overlevelse efter bilateral mastektomi i forhold til unilateral mastektomi, men fandt også bedre overlevelse efter BCS [2c]. Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser gevinsten hos yngre kvinder, der har en høj risiko estimeret med et mere moderne redskab.

Det tidligere omtalte CBCRisk redskab (24) kan også anvendes specifikt til at estimere den forøgede risiko for modsidig brystkræft hos yngre patienter. Benyttes den model, kommer man frem til meget forskellige estimater for risiko for CBC hos yngre patienter. Af appendix tabel 1 fremgår det således, at en 30-årig nullipara patient med hormonreceptor positiv brystkræft og uden familieanamnese eller andre risikofaktorer har en risiko på 13% for senere, op til 80-års alderen, at pådrage sig brystkræft. Tilsvarende estimater for patienter på 35 og 40 år er henholdsvis 9 og 7%. Disse estimater tager udgangspunkt i de mest gunstige omstændigheder. Ved forekomst af øvrige risikofaktorer øges risikoen væsentligt. F.eks. er meget afhængig af, om der sammen med det invasive karcinom er DCIS. Er det tilfældet, estimeres risikoen næsten fordoblet, og benyttes de mest ugunstige parametre, kommer risikoen for patienter med brystkræft på henholdsvis 30, 35 og 40 år op på 48%, 45% og 47%. En førstegradsslægtning med brystkræft øger risikoen med omkring 5-10 procentpoint [2c]. Med tiden vil risikoen kunne estimeres mere validt med modeller, der anvender flere variable, og i takt med at den prædiktive værdi af disse øges. Allerede nu synes modellen PredictCBC-2.0 (26) at give mere valide estimater end CBCRisk (8).

Dårligere overlevelse efter mastektomi skyldes måske øget risiko for komplikationer?

Et svensk registerbaseret kohortestudie af over 57.000 brystkræftpatienter har fundet, at der var ringere overlevelse efter operation for brystkræft hos patienter, som oplevede alvorlige postoperative komplikationer, end hos dem, som ikke var registreret med tilsvarende komplikationer (32) [2b]. Det gjaldt både for ptt. som blev opereret med brystbevarende kirurgi, mastektomi og mastektomi med rekonstruktion, og risikoen var størst ved sidstanførte. Risikoen for alvorlige komplikationer steg som forventet også med stigende kirurgisk kompleksitet; 2,3% ved brystbevarende kirurgi, 4,3 % ved mastektomi og 7,3 % ved primær rekonstruktion.

Efter omfattende justering for demografiske, socio-økonomiske og cancerrelevante variabler var overdødelighed kun at finde blandt pt. med mastektomi [2b] (32). Et parallelarbejde fra den sammen gruppe fandt, at der var større effekt af disse mekanismer blandt de ældre end hos yngre patienter, og man anbefaler om muligt at anvende brystbevarende kirurgi hos ældre patienter [2b] (33). Der foreligger nogle få andre studier, som tyder på, at forekomsten af komplikationer, måske særligt infektion og vævsnekrose, kan påvirke det onkologiske outcome efter mastektomi [2c] (34), og efter mastektomi og primær brystrekonstruktion (PBR) (35, 36). Se i øvrigt retningslinje om kirurgisk behandling af brystkræft, vedr. anbefaling 15. Samlet set understreger ovenstående forhold, at kontralateral mastektomi generelt kun kan anbefales ved væsentlig øget risiko for brystkræft.

Patientværdier og præferencer

Ikke helt få patienter udtrykker på diagnosetidspunktet et ønske om CRRM, og andelen synes stigende. Dette begrundes med, at man som patient ønsker at modtage den behandling, der bedst muligt sikrer en varig overlevelse, eller at det er en for stor psykisk belastning at leve med risikoen for en ny brystkræftdiagnose. At CRRM ikke nødvendigvis giver en bedre overlevelse kan umiddelbart være vanskeligt at forstå for den enkelte patient, og det kræver en grundig information om de komplekse sammenhænge der er, og specielt, at et forebyggende indgreb ikke nedsætter risikoen for fjernrecidiv og død som følge af den foreliggende primære brystkræft. Det påhviler behandlerne at sikre, at patienterne får denne information. Den enkelte patients præferencer vil bl.a. være påvirket af individuel opfattelse og accept af risiko.

Rationale

Der er ikke publiceret evidens for at CRRM bedrer i overlevelsen hos patienter med ensidig brystkræft, som ikke har en væsentlig øget risiko for at udvikle brystkræft. CRRM reserveres derfor fortrinsvis til patienter, hvor der er en betydelig øget risiko for ny brystkræft og dermed, at patienten skal igennem yderligere et behandlingsforløb.

Bemærkninger og overvejelser

DBCG har udarbejdet et beslutningsstøtteredskab vedrørende risikoreducerende mastektomi, tilgængelig på Sundhed.dk. Redskabet kan være relevant for kvinder, der har fået at vide at de har en væsentligt øget risiko for brystkræft, og har specielt fokus på kvinder der ikke har haft brystkræft. Men værktøjet kan også være relevant for kvinder med væsentligt øget risiko for brystkræft, der allerede har fået konstateret brystkræft"
Med henblik på individuel rådgivning, må det anbefales at bruge et risikoberegningsværktøj, der kan inkludere data for den enkelte kvinde. Der findes flere af den slags redskaber. På nuværende tidspunkt synes The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) at være det mest pålidelige for kvinder der ikke har haft brystkræft (20, 21). BOADICEA anbefales i henhold til DBCG´s retningslinje for arvelig brystkræft. For kvinder der har haft brystkræft, findes der ud over risikoberegningsværktøjet CBCRisk (24) også Manchester formula (23) og PredictCBC-2.0 (26). Blandt disse synes PredictCBC-2.0 at performe bedst. PredictCBC forventes at blive integreret i BOADICEA i nær fremtid.

Risiko-reducerende mastektomi hos patienter med tidligere stråleterapi mod brystområdet, eksempelvis ved lymfombehandling

5. Ved vurdering af den enkelt kvindes risiko for udvikling af brystkræft bør information om alder på debuttidspunkt for HL, adjuverede onkologisk behandling (herunder strålefelt og dosis i behandling af HL) og om evt. genetisk disposition foreligge. Den enkelt patients risiko bør estimeres ved stråleonkologisk afdeling, som har været involveret i den primære strålebehandling, og ved behov i samarbejde med genetiker (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Hodgkins lymfom

Der diagnosticeres årlig ca. 140 patienter med Hodgkins lymfom (HL). Siden 60´erne er patienter med supradiafragmatisk sygdom primært behandlet med kappefeltsbestråling, som overlappede den perifere del af øvre laterale kvadrant (ØLK) og nedre mediale kvadrant (NMK) samt øvre mediale kvadrant (ØMK) i brystet bilateralt. Dosis har varieret omkring 40 Gy.

Siden midten af 90´erne er behandlingen ændret således, at kemoterapi er den primære behandling efterfulgt af strålebehandling af et mere lymfeknudespecifikt område med 2 Gy x 10 doser eller 1,8 Gy x 17 doser. Herved er bestrålingen af brystet betydeligt formindsket.

Det er vist, at der ved 1.1 Gy afsat i mamma på pt <40 år gammel er RR øget risiko for ny mammacancer på 2,5 (37). Alle lymfom/mamma patienter, hvor brystkirtlen er med i feltet, har fået over 1.1 Gy. Dertil kommer den øgede risiko på baggrund af eventuel familieanamnese med brystkræft og/eller gen-mutation. Hvis relevant kan sidstnævnte risiko estimeres af genetiker jf. Arvelig mammacancer – Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi

Et internationalt studie, publiceret i 2021, har valideret en risikoberegning for udvikling af brystkræft efter strålebehandling mod thorax for cancer i barndommen. I en amerikansk kohorte, som lå til grund for algoritmeudviklingen, fandt man, at 242 ud af 1120 kvinder (22%) fik brystkræft og i valideringskohorten, hvor kvinderne havde kortere follow-up tid og var diagnosticeret med børnecancer i nyere tid end den første kohorte, fandt man at 105 ud af 1027 kvinder (10%) udviklede brystkræft. Der var generelt god overensstemmelse mellem de to kohorter. Kvinder, som havde modtaget strålebehandling mod thorax i barndommen, havde stor risiko for senere at udvikle brystkræft.

Der forelå tilsyneladende ikke oplysninger om kvindernes genstatus, men det konkluderes, at den højeste risiko for udvikling af brystkræft sås hos præmenopausale kvinder, som havde fået kappefeltsbestråling under puberteten, som havde modtaget antracyklinbehandling og som havde mindst en 1. gradsslægtning med brystkræft (38) [2b].

Et amerikansk studie fra 2010 med 166 brystkræfttilfælde blandt 2645 inkluderede patienter med HL før 35-års-alderen, som fik kappefeltsbeståling mellem 1973-2000 og med mindst 5 års overlevelse, fandt en 6-fold øget forekomst af brystkræft i forhold til baggrundsbefolkningen, og risikoen for triple negativ brystkræft var 9 gange forøget i forhold til baggrundsbefolkningen. Fordelingen mellem lokaliseret og dissemineret sygdom ved diagnosen adskilte sig ikke fra kontrolgruppens. Det konkluderes, at tidligere radioterapi medvirker til udvikling af negative prognostiske træk i brystcancer hos unge Hodgkin lymfom-overlevere (39) [2b].

En anden undersøgelse fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA, publiceret i 2011, undersøgte i et matchet kohortestudie brystkræft-karakteristika og overlevelse blandt brystkræftramte kvinder tidligere behandlet for HL (n=253) og matchede kvinder uden HL anamnese. De blev matchet i forholdet 1:3. Median tid til udvikling af brystkræft fra HL-diagnose var 18 år og median alder ved brystkræftdiagnosen 42 år. Kvinder med tidligere HL havde tidligere debut af brystkræft, mindre tumorer ved diagnosen og større forekomst af bilateral brystkræft: HR: 4,3 (95% CI 1.7-11,0). De havde også en næsten fordoblet total mortalitet, og forhøjet brystkræftspecifik mortalitet, om end forskellene ikke var statistisk signifikante (HR 1,6 95% CI 0,7-3,4) (40) [3b].

I et stort nationalt kohortestudie af kvinder fra England og Wales, publiceret i 2012 og med 5002 inkluderede patienter med alder under 35 år ved debut af HL fulgt i perioden 1956-2003 og med 97% follow-up, udviklede 373 kvinder brystkræft eller DCIS. Standard incidensratio (SIR): 5,0 (95% CI 4,5 til 5,5). Den øgede risiko fandtes størst hos de unge, som blev behandlet før 14-års alderen for HL, og forblev høj de følgende 40 år. Alkylerende kemoterapi og ovariel bestråling nedsatte risikoen, dog kun for kvinder, der fik HL-behandling før 20-års-alderen. Den kumulative risiko med mere end 40 års follow-up efter kappefeltsbestråling med mere end 40 Gy fandtes at være på 48%.

Screening af disse kvinder blev tilrådet over en periode på mindst 40 år (41) [2b].

En metaanalyse fra 2013 inkluderede 34 studier med i alt 24.505 kvinder behandlet for HL. 957 udviklede brystkræft. Gennemsnitlig follow-up var 14,5 år og man fandt en medianalder på 23,7 år ved HL-debut, 35,0 år ved brystkræft og median latenstid på 17,7 år. Den samlede relative risiko for brystkræft var 8,23 (95% CI, 5,43-12,47); højere ved ung alder, indtil risikoen lignede normalbefolkningens ved alder over 40 år (42)(2a)

I en dansk Ph.D.-afhandling fra 2013 fremgår det, at med modernisering af behandlingen af HL nedsættes risikoen for brystkræft signifikant. Dog behandles der meget individuelt og store stråledoser kan stadig finde anvendelse (43).

Kvinder behandlet for HL efter det gamle regime, har således betragtelig øget risiko for at udvikle brystkræft i de bestrålede områder af brystet. De største risikofaktorer er alder for debut af HL, strålefeltets størrelse og den samlede dosis samt forekomst af brystkræft i familien og endelig ovariel funktion.

- Kvinder der har fået strålebehandling for HL som unge, har højere risiko.
- Dosis over 4 Gy øges risikoen med en faktor 3,2, mens dosis over 40 Gy øger med en faktor 8,0

- Kvinder der er behandlet for HL efter det gamle regime, hvor genstatus er ukendt, og som har en førstegradsslægtning med brystkræft, har formentlig en fordoblet risiko for brystkræft i forhold til dem, som ikke har en familieanamnese, og også en øget risiko for bilateral brystkræft.
- Kirurgisk, aktinsk, eller kemoterapeutisk behandling med alkylerende stoffer nedsætter den ovarielle funktion og dermed risikoen for brystkræft. Dette tyder på at hormonstimulering fremme tumorgenesen, og pågående studier med behandling med Tamoxifen kan være lovende.

Ved vurdering af den enkelt kvindes risiko for udvikling af brystkræft, bør information om følgende foreligge: Alder på debuttidspunkt for HL, adjuverede onkologisk behandling, herunder strålefelt og dosis i behandling af HL og om hun har en genetisk disposition, herunder hendes familieanamnese. Den enkelt patients risiko bør diskuteres/estimeres ved MDT før evt. intervention.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke os bekendt viden specifikt om denne ret lille patientgruppes præferencer.

Rekonstruktion i forbindelse med risiko-reducerende mastektomi

6. Ved risikoreducerende mastektomi tilbydes generelt primær rekonstruktion, såfremt patienten opfylder kriterierne herfor jf. anbefalingerne i Kirurgisk behandling af brystkræft (anbefaling 16, 17 og 18) (B)

7. Der bør foreligge en klinisk mammografi/ MR-skanning* med normalt resultat før operationen. Undersøgelsen bør være fortaget højst 3 måneder før operationen (D)

* jf. retningslinje om arvelig brystkræft

Litteratur og evidensgennemgang

Brystrekonstruktion i forbindelse med risikoreducerende mastektomi adskiller sig ikke fra rekonstruktion i forbindelse med behandling for in situ-cancer eller invasiv cancer. Dog foretages næsten altid primær rekonstruktion, dvs. rekonstruktion i samme operation som mastektomien, og da der oftest er behov for bilateral rekonstruktion, er implantatrekonstruktion langt den hyppigste metode.

Mastektomi kan udføres som 1) total mastektomi, hvor brystkirtlen og en bred kile af hud inklusive papil-areola komplekset ('nipple-areolar complex' [NAC]) bortopereres, 2) som hudbesparende mastektomi (SSM), hvor man kun bortopererer kirtelvævet og huden i en smal bræmme sammen med NAC-komplekset eller 3) som papil-areolabesparende mastektomi (NSM), hvor NAC bevares, og der ikke bortopereres hud. Ved de hudbesparende teknikker (sSM og NsM) efterlades mere subkutant væv med minimale rester af brystkirtelvæv sv.t. de cooperske ligamenter (44), og teoretisk kan der derfor være øget risiko for et senere lokalrecidiv.
To Cochrane reviews har gennemgået litteraturen (45, 46)[3a][3a], og finder ikke højere forekomst af lokalrecidiv eller dårligere overlevelse, hverken for DCIS eller invasiv cancer. Men de tilgrundliggende studier er ret små, meget heterogene, biased og generelt derfor af dårlig kvalitet, og det tillader ikke metaanalyser.

Det konkluderes derfor vedr. NSM for invasiv cancer, at fundene er inkonklusive pga. høj risiko for selektionsbias (46)[3a] og for SSM til in situ- og invasiv cancer, at det ikke er muligt at drage endelige konklusioner vedrørende effektivitet og sikkerhed ved proceduren (45)[3a]. Det anbefales at behandlingen individualiseres, og at der foretages fælles beslutningstagen.

Relative kontraindikationer for brystrekonstruktion er bl.a. rygning, BMI over 30 og betydende komorbiditet. Der henvises til Retningslinje for kirurgisk behandling af brystkræft – anbefaling 16, 17 og 18 i Kirurgisk behandling af brystkræft

Patientværdier og – præferencer

Det er en klinisk erfaring, at mange kvinder, som efterspørger risikoreducerende mastektomi, også efterspørger samtidig rekonstruktion. Såfremt der er kontraindikationer for rekonstruktion f.eks. pga. rygning eller overvægt vil patienten kunne tilbydes rekonstruktion senere, når risiko er mindsket. Nogle kvinder ønsker ikke rekonstruktion, men blot mastektomi; og skulle behovet opstå senere kan kvinden tilbydes vurdering mhp. sekundær rekonstruktion.

Der findes ikke evidens for tidsfrist for tilbud om operation. Patienten med væsentlig øget risiko for brystkræft, som ønsker at undgå udvikling af brystkræft, bør opereres så snart som muligt efter godkendelse af operation.

4. Referencer

1. Alaofi RK, Nassif MO, Al-Hajeili MR. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: Review of the literature. Avicenna J Med. 2018;8(3):67-77.
2. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;65:18-31.
3. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4(4):Cd002748.
4. Møller P, Stormorken A, Jonsrud C, Holmen MM, Hagen AI, Clark N, et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. Breast Cancer Res Treat. 2013;139(1):155-61.
5. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(40):e4975.
6. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(3):723-33.
7. Metcalfe K, Huzarski T, Gronwald J, Kotsopoulos J, Kim R, Moller P, et al. Risk-reducing mastectomy and breast cancer mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant: an international analysis. Br J Cancer. 2024;130(2):269-74.
8. Yang X, Eriksson M, Czene K, Lee A, Leslie G, Lush M, et al. Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. J Med Genet. 2022;59(12):1196-205.
9. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2004;22(12):2328-35.
10. Schmidt MK, Kelly JE, Brédart A, Cameron DA, de Boniface J, Easton DF, et al. EBCC-13 manifesto: Balancing pros and cons for contralateral prophylactic mastectomy. Eur J Cancer. 2023;181:79-91.
11. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Additional Considerations and a Framework for Shared Decision Making. Ann Surg Oncol. 2016;23(10):3106-11.
12. Teoh V, Tasoulis MK, Gui G. Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women with Unilateral Breast Cancer Who Are Genetic Carriers, Have a Strong Family History or Are just Young at Presentation. Cancers (Basel). 2020;12(1).
13. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardiello D, van den Broek AJ, et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2019;44:1-14.
14. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. Br J Cancer. 2021;125(4):601-10.
15. Reiner AS, John EM, Brooks JD, Lynch CF, Bernstein L, Mellemkjær L, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. J Clin Oncol. 2013;31(4):433-9.
16. Xavier Harmeling J, Kouwenberg CA, Bijlard E, Burger KN, Jager A, Mureau MA. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(2):241-51.
17. Heeg E, Harmeling JX, Becherer BE, Marang-van de Mheen PJ, Vrancken Peeters M, Mureau MAM. Nationwide population-based study of the impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on the timing of adjuvant chemotherapy. Br J Surg. 2019;106(12):1640-8.

18. Huttunen T, Leidenius M, Jahkola T, Mattson J, Suominen S, Meretoja T. Delay in the initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer with mastectomy with or without immediate breast reconstruction. BJS Open. 2022;6(4).
19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
20. Li SX, Milne RL, Nguyen-Dumont T, English DR, Giles GG, Southey MC, et al. Prospective Evaluation over 15 Years of Six Breast Cancer Risk Models. Cancers (Basel). 2021;13(20).
21. Pal Choudhury P, Brook MN, Hurson AN, Lee A, Mulder CV, Coulson P, et al. Comparative validation of the BOADICEA and Tyrer-Cuzick breast cancer risk models incorporating classical risk factors and polygenic risk in a population-based prospective cohort of women of European ancestry. Breast Cancer Res. 2021;23(1):22.
22. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Mellemkjær L, et al. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. J Clin Oncol. 2018;36(15):1513-20.
23. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. World J Surg Oncol. 2015;13:237.
24. Chowdhury M, Euhus D, Onega T, Biswas S, Choudhary PK. A model for individualized risk prediction of contralateral breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017;161(1):153-60.
25. Giardiello D, Steyerberg EW, Hauptmann M, Adank MA, Akdeniz D, Blomqvist C, et al. Prediction and clinical utility of a contralateral breast cancer risk model. Breast Cancer Research. 2019;21(1):144.
26. Giardiello D, Hooning MJ, Hauptmann M, Keeman R, Heemskerk-Gerritsen BAM, Becher H, et al. PredictCBC-2.0: a contralateral breast cancer risk prediction model developed and validated in ~ 200,000 patients. Breast Cancer Res. 2022;24(1):69.
27. Giardiello D, Hauptmann M, Steyerberg EW, Adank MA, Akdeniz D, Blom JC, et al. Prediction of contralateral breast cancer: external validation of risk calculators in 20 international cohorts. Breast Cancer Res Treat. 2020;181(2):423-34.
28. Yoon TI, Kwak BS, Yi OV, Kim S, Um E, Yun KW, et al. Age-related risk factors associated with primary contralateral breast cancer among younger women versus older women. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(3):657-65.
29. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2010;102(6):401-9.
30. Lazow SP, Riba L, Alapati A, James TA. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: National trends and potential survival implications. Breast J. 2019;25(4):578-84.
31. Chen H, Zhang P, Zhang M, Wang M, Bai F, Wu K. Growing Trends of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Reconstruction in Young Breast Cancer. J Surg Res. 2019;239:224-32.
32. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Major surgical postoperative complications and survival in breast cancer: Swedish population-based register study in 57 152 women. Br J Surg. 2022;109(10):977-83.
33. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Medical and surgical postoperative complications after breast conservation versus mastectomy in older women with breast cancer: Swedish population-based register study of 34 139 women. Br J Surg. 2023;110(3):344-52.
34. Murthy BL, Thomson CS, Dodwell D, Shenoy H, Mikeljevic JS, Forman D, Horgan K. Postoperative wound complications and systemic recurrence in breast cancer. Br J Cancer. 2007;97(9):1211-7.
35. Beecher SM, O'Leary DP, McLaughlin R, Sweeney KJ, Kerin MJ. Influence of complications following immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence rates. Br J Surg. 2016;103(4):391-8.

36. Lee KT, Jung JH, Mun GH, Pyon JK, Bang SI, Lee JE, Nam SJ. Influence of complications following total mastectomy and immediate reconstruction on breast cancer recurrence. Br J Surg. 2020;107(9):1154-62.
37. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Jr., Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(4):1021-30.
38. Moskowitz CS, Ronckers CM, Chou JF, Smith SA, Friedman DN, Barnea D, et al. Development and Validation of a Breast Cancer Risk Prediction Model for Childhood Cancer Survivors Treated With Chest Radiation: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study and the Dutch Hodgkin Late Effects and LATER Cohorts. J Clin Oncol. 2021;39(27):3012-21.
39. Dores GM, Anderson WF, Beane Freeman LE, Fraumeni JF, Jr., Curtis RE. Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. Br J Cancer. 2010;103(7):1081-4.
40. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. J Clin Oncol. 2011;29(18):2466-73.
41. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. J Clin Oncol. 2012;30(22):2745-52.
42. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. BMC Cancer. 2012;12:197.
43. MV M. Reduced risk of late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. 2013.
44. Tramm T, Christiansen P, Offersen BV, Madsen KB, Poortmans P, Kaidar-Person O. Superficial margins in skin sparing and nipple sparing mastectomies for DCIS: A margin of potential concern. Radiother Oncol. 2021;161:177-82.
45. Mota BS, Bevilacqua JLB, Barrett J, Ricci MD, Munhoz AM, Filassi JR, et al. Skin-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):Cd010993.
46. Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah Á N, Bevilacqua JL. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):Cd008932.

5. Metode

Litteratursøgning

Peer Christiansen har været primus motor på dette arbejde, som har været meget grundigt diskuteret i arbejdsgruppen. Litteratursøgning er foretaget primo 2022, og nærlæsning og referering af litteraturen er primært foretaget af Peer Christiansen; mens indarbejdelse af rettelser er foretaget af Lisbet Rosenkrantz Hölmich.

Litteraturgennemgang

Anbefalingerne er formuleret af arbejdsgruppen i fællesskab og efter grundig diskussion.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret i fællesskab i arbejdsgruppen efter mange diskussioner, og undervejs har der været høring i både kirurgisk udvalg og i genetisk udvalg, som har afstedkommet ændringsforslag, hvorefter ved fælles konsensus er opnået.

Anbefalingerne er udformet således, at der ikke er tvivl om, at patienten skal informeres grundigt om muligheder, og kvinden har krav på individuel risikovurdering. Der er lagt vægt på, at valg af risikoreducerende mastektomi i høj grad bestemmes af patientreferencer, men kvinden skal være så grundigt informeret som muligt, for at kunne tage beslutning om den behandling, som hun måtte ønske.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientdeltagelse i udarbejdelsen af denne retningslinje, men i høringsprocessen.

Høring

Retningslinjen godkendes først i kirurgisk udvalg og i genetisk udvalg, og dernæst godkendes den af DBCGs retningslinjeudvalg. Der er ikke høring udenfor DBCG.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt i henholdsvis det Kirurgiske udvalg, i det Genetiske udvalg og i det fælles Retningslinje udvalg.

Administrativ godkendelse:
26. september 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der skønnes ikke at være merudgifter forbundet med denne retningslinje.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for mere viden om, hvilke patienter, som i Danmark efterspørger risiko-reducerende mastektomi, incl. kontralateral mastektomi. Der mangler også viden om, hvordan kvinder med væsentlig øget risiko for brystkræft håndterer viden om denne risiko; hvor stor en andel, der foretrækker operation eller observation, og hvad disse valg har af betydning for kvinderne.

Forfattere og habilitet

Teksten er primært forfattet af Peer Michael Christiansen og Lisbet Rosenkrantz Hölmich med grundig gennemlæsning og tilretning fra øvrige medforfattere, og har været diskuteret på flere møder.

- Peer Michael Christiansen, brystkirurg, professor, overlæge, dr. med. afdeling for bryst- og plastikkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Charlotte Lanng, brystkirurg, overlæge, afdeling for brystkirurgi, Københavns universitetshospital, Herlev og Gentofte hospital. Ingen interessekonflikter.
- Lone Sunde, klinisk genetiker, professor, overlæge, Klinisk Genetisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Lone Krøldrup Kristensen, klinisk genetiker, overlæge, afdeling for klinisk genetik, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Niels Kroman, brystkirurg, professor, overlæge, dr. med. afdeling for brystkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Helle Hvid, brystkirurg, overlæge, afdeling for brystkirurgi, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Lisbet Rosenkrantz Hölmich, plastikkirurg, professor, overlæge, dr. med. Afdeling for plastikkirurgisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Monitorering af risiko-reducerende mastektomi og kontralateral mastektomi ville være optimal for at følge udviklingen i Danmark. Imidlertid er der aktuelt ingen registrering i den kliniske kvalitetsdatabase af kvinder, som ikke har haft brystkræft, hvorfor kun kontralateral mastektomi potentielt kan overvåges. Det ville kunne opgøres ved LRP-udtræk.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.