

Niklas Loman, med dr, avdelningsläkare, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund (Niklas.Loman@onk.lu.se)

## BRCA1 och BRCA2 har nått kliniken

### Tioårigt fynd av genmutation ger nu möjlighet förebygga ärftlig bröstcancer

Att arvet påverkar risken att insjukna i bröstcancer har varit känt sedan lång tid [1]. För ungefär tio år sedan identifierades de båda ärftliga bröstcancer-generna BRCA1 och BRCA2, vilket var ett stort framsteg inom den kliniska onkogenetiken. Man kan nu bättre än tidigare identifiera högriskindivider och karakterisera en stor grupp ärftliga bröstcancertumörer. Den nya kunskapen har också betydelse för diskussionen kring tänkbara preventiva och riskreducerande åtgärder. Vilken nytta har vi av vår ökade kunskap om ärftliga mekanismer vid bröstcancer? Vilket vetenskapligt underlag har vi vid rådgivning till kvinnor med ärftlig risk att utveckla bröstcancer?

Ungefär en av tio svenska kvinnor kommer någon gång under livet att få bröstcancer, den vanligaste cancerformen hos kvinnor i västvärlden. En mindre andel av bröstcancerfallen har en tydligt ärftlig bakgrund. Efter ett systematiskt studium kunde man i slutet av 1980-talet visa att cirka 5–10 procent av det totala antalet bröstcancerfall inträffar i familjer med ett dominant autosomt nedärvningsmönster [2] (Figur 1).

Man utvecklade också statistiska modeller för att beräkna den individuella risken att insjukna i bröstcancer med hänsyn tagen till bl a familjehistorien. Den i bröstcancerfamiljer mest använda modellen, Clausmodellen, visar att risken för en kvinna att insjukna i bröstcancer är större ju fler och ju yngre släktingar med sjukdomen hon har. Risken ökar ju närmare släkt hon är med dessa kvinnor och om hon har en första-grads släkting med äggstockscancer [3, 4]. Clausmodellen är lätt att använda, men den har bl a nackdelen att ta hänsyn till sjukdom endast i den närmaste familjen. Den kan heller inte i en familj skilja ut exakt vilka individer som ärvt den ökade risken och vilka som inte gjort det.

#### Betydelsen av tumörsuppressorgener

Redan under tidigt 1970-tal föreslog den amerikanske barnläkaren Alfred G Knudson i ett klassiskt arbete att ärftlig cancersjukdom kan bero på medfödda mutationer i vissa gener [5]. Knudsen, som arbetade med barn med den ovanliga ögontumören retinoblastom, postulerade att man vid ärftligt retinoblastom har en medfödd genetisk skada som inaktiverar den ena kromosomens kopia av en viktig cellulär skyddsfaktor. För att en tumör ska utvecklas krävs också inaktivering av den andra kopian i en cell i näthinnan, vilket i fallet retinoblastom inträffar med nära 100 procent sannolikhet. Vid den sporadiska formen av sjukdomen måste båda kopiorna slumpmässigt inaktiveras i en och samma cell, en mycket osannolik händelse, vilket ger en högre insjuknandeålder än i de hereditära fallen.

Sedermera har man kunnat konstatera att ärftligt retinoblas-

#### Sammanfattat



De senaste årens framsteg inom bröstcancer-genetik har inneburit att man med större säkerhet än tidigare kan förutsäga en kvinnas framtida risk för bröstcancer.

I somliga familjer kan man erbjuda presymtomatisk testning avseende mutationer i vissa gener, vilket ger ytterligare differentierad riskbedömning.

Råd om kontroller och förebyggande åtgärder kan riktas till individer med den högsta risken att få cancer.

Förebyggande kirurgi leder på ett drastiskt sätt till en påtaglig reduktion av risken att insjukna i bröst- respektive äggstockscancer.

Värdet av kontroller hos högriskindivider är ofullständigt utrett.

Ytterligare studier behövs för att utröna om kemo-prevention kan reducera risken att insjukna i allvarlig cancersjukdom för dem med den högsta ärftliga risken, t ex bärare av mutationer i BRCA1 eller BRCA2.

tom vanligen beror på defekter i en tumörsuppressorgen som kommit att kallas »retinoblastomgenen«, RB1 [6]. Kanske kunde liknande mekanismer ligga bakom ärftlighet också av vanligare tumörformer, t ex bröstcancer. Efter ett ihärdigt arbete kunde en amerikansk forskargrupp under ledning av Marie-Claire King i Seattle 1990 lokalisera ett anlag till kromosom 17 [7]. Fyndet bekräftades av andra, och en association med en ökad äggstockscancerrisk kunde konstateras [8]. År 1994 publicerade Yoshio Miki och medarbetare sekvensen för den gen som kom att kallas BRCA1 [9]. Relativt snart lokaliserades ytterligare en gen till kromosom 13, och efter en intensiv kapplöpning kunde forskare i Storbritannien och USA 1995–1996 publicera DNA-sekvensen för BRCA2 [10, 11].

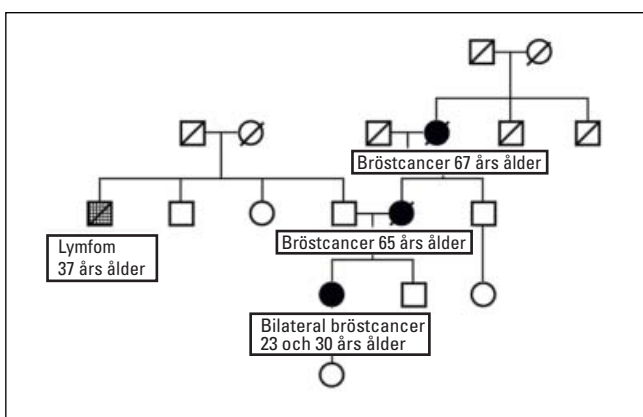
#### Penetrans avseende bröst- och äggstockscancer

Tidiga analyser av risken för mutationsbärare att insjukna i bröstcancer baserades på utvalda familjer med ett stort antal

FOTO: ROGER LUNDHOLM, UNIVERSITETSSJUKHuset I LUND



*Speciella onkogenetiska mottagningar som sköter utredning av hereditär cancerrisk finns numera på de flesta universitetsorter i Sverige; här är ärftlighet för bröstcancer den vanligaste frågeställningen. Vid mottagningen träffar en rådgivningsgrupp bestående av en klinisk genetiker, en onkolog och en genetisk vägledare (med bakgrund som onkologisjuksköterska) individer eller familjer som söker på grund av cancer i familjen. Det är vanligt att flera personer, ofta från olika generationer, kommer tillsammans till mottagningen. Samtalet vid konsultationen tar alltid sin utgångspunkt i familjens släktråd.*



**Figur 1.** Släktråd av en familj med en misstänkt autosomalt dominant ärftlighet av ökad risk att insjukna i bröstcancer. Kvinnor representeras av cirklar, män av kvadrater. Ett streck genom en individ indikerar att han/hon är avliden. Typiskt för denna arvs gång är att man finner fall av bröstcancer i varje generation i en släktgren. I denna familj identifierades initialt en mutation i BRCA1 hos den unga kvinnan med bilateral bröstcancer. Samma mutation påvisades sedermera hos hennes mor, som för övrigt insjuknade efter det att dottern opererats för sin första bröstcancer vid 23 års ålder. Att märka är att i denna familj har inget fall av ovarialcancer registrerats, dock bör man notera att familjen är relativt liten och antalet kvinnor lågt.

bröstcancerfall hos ofta relativt unga kvinnor. Detta ledde till att uppskattningen av sjukdomspenetransen blev mycket hög. Livstidsrisker på över 85 procent för bröstcancer och kring 60 procent för äggstockscancer redovisades hos bärare av BRCA1-mutationer [12, 13]. En likartad bröstcancer risk sågs hos bärare av BRCA2-mutationer, men lägre siffror angavs (i storleksordningen 25 procent) här för äggstockscancer [14].

I senare beräkningar, från mindre selekterade familjer, har lägre risksiffror redovisats, eller 50–65 procent risk att utveckla bröstcancer och 16–40 procent för äggstockscancer hos bärare av BRCA1-mutationer och 37–45 procent för BRCA2-bärare att få bröstcancer mot cirka 10 procent att få äggstockscancer [14–16]. Skillnaden kan bero på en effekt av selektion av familjer med många fall men skulle också kunna tyda på att det finns modifierande faktorer som höjer risken i vissa familjer med BRCA1- eller BRCA2-mutation. Således kan fortfarande de höga riskestimaten vara befogade i vissa familjer. Nyligen publicerade data stödjer detta [17].

### Andra tumörformer vid BRCA1- och BRCA2-mutationer

Förutom för äggstockscancer löper bärare av BRCA1-muta-

tioner ökad risk för två besläktade cancerformer, nämligen cancer i äggledare och sekundär primär peritoneal carcinomatosis. Däremot talar föga för att sekundär primär peritoneal carcinomatosis är överrepresenterade hos BRCA1-mutationsbärare [18]. Även andra tumörformer har diskuterats vara associerade med BRCA1-mutation, t ex tjocktarmscancer, prostatacancer hos unga män, pankreas-, uterus- och cervixcancer [19]. Data är emellertid inte entydiga, och den kliniska betydelsen av en eventuell riskökning avseende dessa diagnoser torde vara avsevärt mindre uttalad än bröst- och äggstockscancer risken.

När det gäller BRCA2 kan andra tumörformer ha en viktig roll för framför allt manliga mutationsbärare sjuklighet. I södra Sverige inträffar cirka 20 procent av de manliga fallen av bröstcancer hos bärare av BRCA2-mutationer [20], och i en stor studie hade 6,9 procent av männen med BRCA2-mutation fått bröstcancer vid 80 års ålder [21].

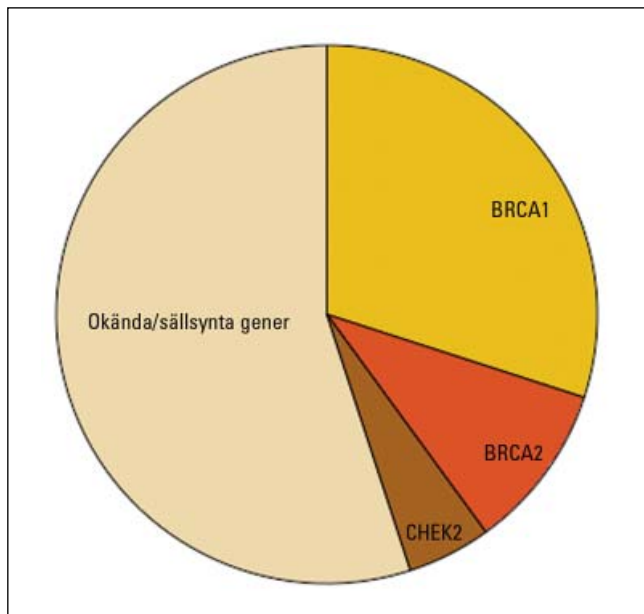
Flera studier antyder att risken för prostatacancer är påtaglig, i en retrospektiv studie så hög som 30 procent för bärare av vissa typer av BRCA2-mutationer [21, 22]. Cancer i bukspottkörtel och gallvägar torde vara överrepresenterade hos BRCA2-mutationsbärare, och även andra diagnoser har diskuterats [23].

### Fenotyp och prognos vid BRCA1- och BRCA2-bröstcancer

Medelåldern vid insjuknande i bröstcancer är omkring 65 år. Hos mutationsbärare anges den genomsnittliga insjuknandeåldern vanligen till mellan 40 och 50 år, men spridningen är stor, från ner emot 20 års ålder till över 70, och somliga bärare får inte alls bröstcancer. Histopatologiskt utmärker sig BRCA1-relaterad bröstcancer speciellt. Den »typiska« BRCA1-tumören är en invasiv duktal bröstcancer med en tydlig lymfocytinfiltration och ibland ett atypiskt medullärt växtsätt. Vidare kännetecknas den vanligen av en hög histologisk grad och avsaknad av uttryck av steroidhormonreceptorer [24, 25]. BRCA2-associerad bröstcancer skiljer sig i dessa avseenden inte på samma tydliga sätt från annan bröstcancer.

Det förefaller som om negativa prognostiska faktorer vid BRCA1-associerad bröstcancer ger sig till känna också i form av en något sämre prognos i jämförelse med andra patienter i samma ålder och med samma stadium [26–28]. För BRCA2 är skillnaden av allt att döma mindre, men föga talar för att prognosen skulle vara bättre än vid annan bröstcancer [29]. Både BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare med bröstcancer har kraftigt förhöjd risk att utveckla cancer i det andra bröstet.

Upp till 60 års ålder har man sett utveckling av bilateral sjukdom hos 50–60 procent av kvinnorna, något man måste



**Figur 2.** Ärftlig bröstcancer kan ha ett flertal olika molekylärgenetiska orsaker. I detta cirkeldiagram presenteras de dominerande grupperna. Den inbördes relationen mellan andelarna varierar mellan olika regioner och populationer. Figuren är modifierad efter Wooster och Weber [41] (Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339-47).

ta hänsyn till vid handläggningen av mutationsbärare med diagnostiserad bröstcancer [12].

**Andra bröstcancer gener**

BRCA1 och BRCA2 förklarar tillsammans en betydande andel av den ärftliga bröstcancer, i Sydsvetrike ungefär 1/3 av de testade familjerna. Andelen varierar inom landet och är störst i Syd- och Västsvetrike. Ytterligare ett antal identifierade gener kan i sällsynta fall leda till ärftligt ökad risk för bröstcancer [30-32]. Efter identifikationen av BRCA1 och BRCA2 under första halvan av 1990-talet trodde många att en tänkt »BRCA3« skulle kunna förklara en stor andel av de ännu okarakteriserade bröstcancerfamiljerna. Trots att ett stort antal kromosomala lokaliseringar har föreslagits [33-37] har ingen ännu lyckats identifiera och klona en tredje betydelsefull dominant högpenetrant bröstcancer gen.

Möjligen kan problemen att identifiera nya gener delvis bero på att en betydande andel av den kvarvarande bröstcancerherediteten orsakas av ett flertal samverkande gener, s k polygent arv, men man har också sett att vissa gener genom en måttlig riskökning torde kunna förklara en del av den kvarvarande bröstcancerherediteten [38, 39]. Till exempel tycks mutation i en gen kallad CHEK2 kunna medföra en fördubblad risk att få bröstcancer, vilket skulle kunna förklara upp till 5 procent av all bröstcancer [39, 40]. Denna gen skiljer sig principiellt från BRCA1 och BRCA2 genom att den individuella riskökning den leder till är tämligen modest. I Figur 2 illustreras ungefärliga andelar av hereditär bröstcancer som förklaras av olika molekylärgenetiska orsaker.

**Klinisk onkogenetisk rådgivning i Sverige**

Speciella onkogenetiska mottagningar som sköter utredning av hereditär cancer risk finns på de flesta universitetsorter i Sverige. Mottagningarna bemannas av läkare med klinisk genetisk och onkologisk kompetens samt vanligen en i genetisk vägledning specialutbildad sjuksköterska. Ärftlighet för bröstcancer är den vanligaste frågeställningen vid dessa mot-

tagningar. Molekylärgenetisk diagnostik erbjuds familjer med en minsta gemensam nämnare i släkthistorien avseende bröst- och/eller ovarialcancer. Som tumregel kan anges att familjer kan erbjudas testning avseende BRCA1 och BRCA2 vid något av följande kriterier:

- Minst tre förstagsradsläktingar med bröst- eller ovarialcancer, varav en yngre än 50 år vid diagnos.
- Minst två fall av bröst- eller ovarialcancer hos förstagsradsläktingar, varav den ena yngre än 40 år vid diagnos.
- Då kvinnlig familjemedlem fått diagnosen bröstcancer vid en ålder under 35 år.

Förutom detta krävs att det finns DNA tillgängligt från en familjemedlem som behandlats för cancer. Indikationerna för testning kan variera något i olika regioner beroende på att mutationsfrekvensen varierar inom olika landsändar.

**Uppföljning/åtgärder vid ärftligt ökad risk för bröstcancer**

**Självundersökning.** De extra kontroller som erbjuds kvinnor med hereditärt ökad risk för bröstcancer inkluderar regelbundna mammografier i kombination med läkarundersökningar och regelbunden självundersökning. 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 litet. I en kinesisk studie randomiserades en kvarts miljon kvinnor mellan noggrann undervisning i självundersökning och en kontrollgrupp. Man kunde efter upp till elva år inte visa på någon överlevnads-vinst i interventionsgruppen [42].

**Mammografiscreening.** Invitation till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder har under gynnsamma förhållanden visat sig kunna reducera mortaliteten i bröstcancer med upp till 30 procent [43]. För kvinnor med en ärftlig risk inställer sig en viktig fråga: Är effekten densamma när man screenar en högriskpopulation av kvinnor under 50 års ålder med en ärftlig benägenhet att utveckla sjukdomen? Några mycket små studier av mammografi hos mutationsbärare antyder att dessa kvinnor kan ha ett bröstparenkym som är relativt tätt, vilket skulle kunna tala för att metoden är mindre sensitiv i denna grupp [44-47].

Tills vidare erbjuds emellertid kvinnor med hereditärt ökad risk för bröstcancer i de flesta kontrollprogram årliga mammografiundersökningar från en lägre ålder än vad som är vanligt vid konventionell screening (t ex vid en ålder som är fem år lägre än yngsta fallet i familjen, eller tidigast vid 25 års ålder). Man söker inom ramen för bl a svenska studier öka kunskapen inom detta viktiga område. Systematisk uppföljning av kvinnor med hereditär risk talar för att man ofta upptäcker bröstcancer i ett tidigt stadium [48], men man måste betrakta de vetenskapliga beläggen för effektiviteten hos denna screening som svaga, eftersom invändningsfria överlevnadsdata saknas.

**Andra screeningmetoder.** Även andra screeningmetoder har föreslagits. Regelbunden ultraljudsundersökning av bröstet tycks ha ett visst tilläggs värde till mammografi avseende sensitivitet att finna cancer [49, 50]. Förhoppningar har även ställts till magnetresonanstomografi (MR) som screeninginstrument. Randomiserade data saknas, men de flesta studier ger vid handen att MR är en mycket känslig metod och att de tumörer som upptäckts i allmänhet varit små och körtelnegativa i axillen. Till nackdelarna med MR hör en hög frekvens falskt positiva undersökningsfynd och svårigheterna att göra MR-ledd punktion av misstänkta fynd [51-54]. Studier pågår i landet även inom detta område.

När det gäller ovarialcancer risk rekommenderas för bä-

**ANNONS**

**ANNONS**

rare av BRCA1- och BRCA2-mutationer i de flesta kontrollprogram regelbundna gynekologiska undersökningar inklusive vaginalt ultraljud och provtagning för tumörmarkören CA-125. Värdet av denna screening är oklart. Huruvida män med BRCA2-mutation bör rekommenderas prostatacreeening är också oklart.

**Riskreducerande kirurgi.** Ett alternativ till kontroller är riskreducerande kirurgi. Att operera bort ett friskt organ i syfte att undvika en cancer längre fram är inget lätt beslut för individen och heller inte okontroversiellt från medicinsk synpunkt. I BRCA1- och BRCA2-familjer handlar det om operationer av bröstet, men även av äggstockarna. Det senare kan ha implikationer för risken att få såväl äggstockscancer som bröstcancer. Profylaktiska operationer av bröstet har utförts åtminstone sedan 1960-talet. Man kan tänka sig ett riskreducerande ingrepp där en kvinna som tidigare är behandlad för bröstcancer på ena sidan låter utföra en »kompletterande» kontralateral operation av det friska bröstet, men även att en kvinna med en kraftigt ökad risk väljer att primärt låta operera bort sina friska bröst.

Det finns data som talar för att riskreduktionen avseende bröstcancerinsjuknande efter dessa båda ingrepp uppgår till minst 90 procent [55-57]. Sedan införandet av individuell molekylär genetisk presymtomatisk diagnostik har indikationerna för ingreppen kunnat skärpas.

Vid primär riskreducerande mastektomi tycks skyddseffekten inte skilja sig åt mellan kvinnor som är mutationsbärare av BRCA1 respektive BRCA2 och kvinnor med en hereditet som inte är associerad med mutation i någon av dessa gener [57, 58]. I absoluta tal är förstås vinsten av ingreppet relaterad till den risk individen faktiskt har att utveckla bröstcancer. På grund av minskat hormonellt inflytande minskar risken att få bröstcancer med i storleksordningen 20–35 procent efter avlägsnande av äggstockarna hos en premenopausal kvinna [59, 60]. I retrospektiva studier av mutationsbärare av BRCA1 och BRCA2 har den observerade skyddseffekten varit minst lika hög [61, 62].

Med tanke på svårigheterna vid äggstockscancerscreening och sjukdomens vanligen ogynnsamma förlopp rekommenderas hos BRCA1-mutationsbärare profylaktisk ooforektomi efter fullbordat barnafödande av somliga författare [63]. När det gäller bröstet är grundrådet vanligen utökade och tidigarelagda kontroller, men riskreducerande kirurgi kan också övervägas efter individuellt övervägande. Det vetenskapliga stöd man har beträffande effektiviteten hos den riskreducerande kirurgin är bättre än för bröstcancerscreening hos unga kvinnor, även om det av naturliga skäl saknas data från randomiserade prövningar.

**Kemoprevention.** I ett antal studier har man belyst möjligheten att reducera risken för kliniskt manifest cancer genom förebyggande medicinering. Den mest studerade substansen, tamoxifen, reducerar hos tidigare bröstcanceropererade inte bara risken för återfall hos kvinnor med östrogenreceptorpositiva bröstcancertumörer, utan medför också en ungefär halverad risk för kontralateral bröstcancer [64]. I fyra randomiserade kontrollerade studier har man gett tamoxifen och placebo till tidigare bröstfriska kvinnor [65-68], och i en studie har man studerat raloxifen [69], ett med tamoxifen besläktat antiöstrogen. I två av tamoxifenstudierna och i raloxifenstudien sågs en tydligt minskad incidens av bröstcancer i den experimentella armen, i de två andra studierna sågs ingen signifikant skillnad mot placebokontroller. Diskrepansen mellan studierna kan bero på att urvalet av kvinnor skilde sig åt beträffande grundrisken att insjukna i bröstcancer, t ex andelen med en ärftlig faktor.

De riskreduktioner man fick i de positiva studierna tycktes uppväga en del negativa konsekvenser av medicineringen (bl a ökad risk för endometrie cancer och tromboembolisk sjukdom). Ett problem är emellertid att antalet kvinnor som måste behandlas var högt för att förebygga ett fall av bröstcancer (i storleksordningen 60 kvinnor under fem års tid) och att man inte haft överlevnad utan bröstcancerincidens som effektmått.

I en subgruppsanalys i den stora amerikanska preventionsstudien, NSABP-P1, analyserades förekomsten av BRCA1- och BRCA2-mutationer i de inträffade bröstcancerfallen. Antalet mutationspositiva fall var litet, men utfallet skulle eventuellt kunna tala för en skyddseffekt av tamoxifen hos BRCA2-bärare som inte fanns hos BRCA1-bärare [70]. I kontrast till detta senare fynd står en retrospektiv genomgång av BRCA1- och BRCA2-bärare som fått tamoxifen adjuvant och som tycktes ha en halverad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med dem som inte fått tamoxifen [71]. Även reduktionen avseende bröstcancer risk efter ooforektomi av BRCA1-mutationsbärare kan tyda på att dessa tumörer är åtkomliga med hormonella preventionsåtgärder [72], och det finns författare som föreslagit att postmenopausala bärare av BRCA1-mutationer borde rekommenderas att ta tamoxifen i syfte att minska risken att utveckla bröstcancer [63].

Det är angeläget med fler studier som kunde belysa möjligheterna till kemoprevention för kvinnor med verkligt hög risk att insjukna i bröstcancer, t ex BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare.

**Molekylärgenetisk analys.** Tills vidare förlitar vi oss vid ärftligt ökad bröstcancer risk till utökade kontroller och riskreducerande kirurgi. Vi kan också konstatera att införandet av specifik molekylärgenetisk analys gett förbättrade möjligheter till individuell riskbedömning avseende bröstcancer risken i högriskfamiljer. En stor andel av de testade kvinnorna i bröstcancerfamiljer kan då få det lugnande beskedet att de inte har ärvt den riskökande mutationen och att de därmed inte har någon högre risk än andra jämnåriga kvinnor.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(4):820-3.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684-9.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-92.
- Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996;12(3):333-7.
- Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-6.
- Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998;58(7):1367-71.
- Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):410-9.
- Breast cancer linkage consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjäkoski K, Ojala S, Kilpivaara O, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71(2):432-8.

42. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1445-57.
65. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
66. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998;352(9122):93-7.
67. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101.
68. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360(9336):817-24.
69. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281(23):2189-97.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

Increased knowledge of breast cancer genetics has improved the possibilities to predict the future risk of a woman to be diagnosed with breast cancer. In certain families, presymptomatic testing of breast cancer susceptibility genes may be offered, leading to an even more accurate individual risk prediction. As a result, advice regarding follow-up and risk reducing measures may be given to the individuals with the highest risks of cancer. Preventive surgery drastically reduces the risk of having breast or ovarian cancer respectively. The value of increased controls in hereditary high risk women is insufficiently investigated. Further studies are warranted to elucidate the efficacy of chemoprevention in women at a very high risk of breast cancer, e.g. mutation carriers of BRCA1 and BRCA2.

### Niklas Loman

Correspondence: Niklas Loman, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden ([Niklas.Loman@onk.lu.se](mailto:Niklas.Loman@onk.lu.se))