



10HBRAD

Veronika Sutterud Bjørneng

Ove Christer Sundsdal

Bacheloroppgave RAD3911

Vil kvinner i alderen 25-50 år med BRCA 1/2 mutasjon dra nytte av spesifisiteten og sensitiviteten av MRI screening i forhold til konvensjonell mammografi screening?

Will women from the age 25-50 with BRCA ½ mutation take advantage of the specificity and sensitivity of MRI screening compared to conventional mammography screening?

Avdeling for helse, omsorg og sykepleie (HOS)

Mai 2013

Antall ord: 9438

## Forord

Denne bachelor oppgaven er skrevet av to radiografstudenter ved høgskolen i Gjøvik. Dette er en avsluttende oppgave ved radiografiutdannelsen våren 2013.

Oppgaven er skrevet og formulert slik at den er relevant og forståelig for radiografer og faghelsepersonell. Gjennom perioden fikk vi et godt innblikk i temaet og fikk økt innsikt i ny læring.

Vi vil rette en takk til Eva Nergård som våres veileder under oppgaven. Vil også rette en takk til Ingunn som hjalp oss litt på riktig vei. Vi takker også Bjørn Hofman for hjelp ved viktige standpunkter.

Gjøvik, Våren 2013

Veronika Sutterud Bjørneng og Ove Christer Sundsdal

## Sammendrag

Tittel:	“Vil kvinner i alderen 25 - 50 år med BRCA ½ mutasjon dra nytte av spesifisiteten og sensitiviteten av MRI screening i forhold til konvensjonell mammografi screening?”	Dato: 16.05.13
Deltakere	Veronika Sutterud Bjørneng, 100771 Ove Christer Sundsdal, 100783	
Veileder	Eva Nergård	
Stikkord/nøkkelord	BRCA ½ , Mammografi, MRI, Sensitivitet, Spesifisitet	
Antall sider/ord:	36/9438	
<p>Kort beskrivelse av bacheloroppgaven:</p> <p>Hensikt: Denne studien vil prøve å komme fram til om MRI er bedre ved sensitivitet og spesifisitet samt det beste alternativet for kvinner mellom 25-50 år med BRCA ½ mutasjon. Oppgaven tar for seg syv studier fra Europa, Australia og USA der vi har sammenlignet og analysere resultatene av 4419 kvinner mellom mammografi og MRI med høy risiko og BRCA ½ mutasjon (38 prosent av kvinnene).</p> <p>Metode: Dette er et litteraturstudie med kvalitativ analysering av sekundærkilder.</p> <p>Resultater: Alle kvinnene gjennomgikk 9785 screening runder og det ble oppdaget totalt 216 tilfeller av brystkreft, 168 Invasive brystkreft og 64 DCIS. Sensitiviteten ved MRI var 61 prosent og 40 prosent ved mammografi, en forskjell på 21 prosent. Spesifisiteten var 90 prosent ved MRI og 91 prosent ved mammografi.</p> <p>Konklusjon: Vår studie viser at MRI har en bedre sensitivitet og en tilnærmet lik spesifisitet i forhold til mammografi. MRI er like bra om ikke bedre på å fremstille og diagnostisere invasiv brystkreft og ductale carsinomer in situ. Vi viser til at MRI er bedre på tette bryst ved yngre alder og at mammografi har en bedre diagnostikk ved mindre tette bryst etter menopause. Det kunne være til nytte for kvinnene i vår gruppe med BRCA ½ å starte med MRI ved 25 års alderen til fylte 50 år da MRI har en bedre kvalitet og er en ikke-ioniserende modalitet.</p>		

## Abstract

Title:	"Will women aged 25 - 50 years with BRCA ½ mutation take advantage of the specificity and sensitivity of MRI screening compared to conventional mammography screening?"	Date: 16.05.13
Participants	Veronika Sutterud Bjørneng, 100771 Ove Christer Sundsdal, 100783	
Supervisor	Eva Nergård	
Keywords	BRCA ½, Mammography, MRI, specificity, sensitivity	
Number of pages/words: 36/9438		
<p>Short description of the bachelor thesis:</p> <p>Purpose: This study will try to find answers if MRI is better in sensitivity and specificity as well as the best option for women between 25-50 years with BRCA ½ mutations. This thesis is based on seven studies from Europe, Australia and the United States where we have compared and analyze the results of 4419 women between mammography and MRI in high risk and BRCA ½ mutation woman (38 percent of women).</p> <p>Method: This is a literature study with a qualitative analysis method of secondary sources.</p> <p>Results: All women underwent 9785 screening rounds and a total of 216 cases of breast cancer were found, 168 Invasive breast cancer and 64 ductal carcinomas in situ. The sensitivity of MRI was 61 percent and 40 percent at mammography, a difference of 21 percent. The specificity was 90 percent at the MRI and 91 percent with mammography.</p> <p>Conclusion: Our study shows that MRI has a better sensitivity and an approximate equal specificity compared to mammography. MRI is as good if not better at making diagnoses of invasive carcinomas and ductal carcinomas in situ. We demonstrate that MRI is better in dense breasts at a younger age and that mammography has a better diagnosis of less dense breast after menopause. It could be beneficial for the women in our group with BRCA ½ to start with MRI at 25 years of age to the age of 50 when MRI has a better quality and is a non-ionizing modality.</p>		

## Innholdsfortegnelse

1. Innledning.....	1
1.1 Problemstilling.....	1
1.2 Begrunnelse for valg av problemstilling.....	2
1.3 Oppgavens begrensninger.....	3
1.4 Oppgavens oppbygging.....	3
1.5 Forkortelser.....	4
2. Metode.....	5
2.1 Litteraturstudie.....	5
2.2 Litteratursøk.....	6
3. Teori.....	10
3.1 Bakgrunn for tema.....	10
3.2 Brystkreft.....	10
3.3 BRCA 1/2- mutasjon.....	11
3.3.1 Kort om BRCA 1- genfeil og BRCA 2- genfeil.....	12
3.4 Screening.....	12
3.5 MRI som brystundersøkelse.....	12
3.6 Mammografi.....	13
3.7 Sensitivitet og spesifisitet.....	14
4. Resultater.....	15
4.1 Utvalg av kvinner.....	15
4.2 Funn ved screening.....	17
4.3 Funn i form av tabeller.....	19
5. Diskusjon.....	22
5.1 Diskusjon rundt bruk av MRI.....	22
5.2 Diskusjon rundt funn i studiene.....	23
5.3 Oppdagelsen av brystkreft.....	25
5.4 Aldersgruppen til kvinnene.....	26
5.5 Mangler i artiklene.....	27
5.6 Ulempen mammografi kan gi BRCA1/2- mutasjonsbærere.....	29
5.7 Metodekritikk.....	29
6. Konklusjon.....	31

7. Forslag for videre arbeid .....	32
8. Litteraturliste .....	33

Antall ord: 9438

## 1. Innledning

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner i Norge. Det regnes med at 5-10 prosent av tilfellene skyldes arv i nær familie (mor, søster, datter) (Naume 2012). 2 prosent av brystkreft tilfellene i Norge skyldes BRCA genfeil og en tredel av familiære brystkreft tilfeller har BRCA1/2- genfeil påvist ved å undersøke begge genene, både BRCA 1 og BRCA 2 (Naume 2013).

Kvinner med BRCA1/2- genfeil har 85 prosent sjans for å utvikle brystkreft dersom de ikke utfører profylaktisk mastektomi. Det sies at det er fordeler med MRI (magnetic resonance imaging) screening for oppdagelse av brystkreft hos kvinnene grunnet den høye sensitiviteten (Warner et al. 2004).

Det er gjort en del studier på screening av kvinner med sammenligninger av de mest brukte modalitetene. Studiene går inn på om MRI, mammografi/ultralud eller klinisk undersøkelse er best på å oppdage brystkreft tidlig hos de med BRCA ½-genfeil, annen type genfeil eller kvinner med høyrisiko for brystkreft (Warner et al. (2004), Kriege et al. (2004), Kuhl et al. (2005), Hagen et al. (2006), Leach et al. (2004), Riedl et al. (2007).

### 1.1 Problemstilling

I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft beskrives det at " Ved påvist BRCA1/2 genfeil anbefales MRI fra 25 års alder. Siden sensitiviteten ved MRI ved DCIS er lav bør det i tillegg til MRI tas et skråbilde(MLO) av hvert bryst " (Wist, Naume et al. 2007). Price (2012) mener at MRI har en vesentlig høyere sensitivitet enn mammografi.

Vi har valgt følgende problemstillingen:

*"Vil kvinner i alderen 25 - 50 år med BRCA 1/2 mutasjon dra nytte av spesifisiteten og sensitiviteten av MRI screening i forhold til konvensjonell mammografi screening?"*

## 1.2 Begrunnelse for valg av problemstilling

Modalitetene vi ønsker å se nærmere på er MRI og om den kan gi en bedre eller like god diagnostisk verdi for kvinner i alderen 25-50 år med kjent BRCA ½- genfeil enn med konvensjonell mammografi. Vi vil gjerne analysere modalitetene opp mot hverandre i sammenheng med hvilken som oppdager brystkreft på kvinnene i tidligst fase og hvilken som har flest fordeler ved alderen 25-50 år. I tillegg hvilken av de som egner seg best som et screeningtilbud til kvinnene. Formålet er at helsepersonell, radiografer og de som temaet står relevant for skal kunne øke bevisstheten rundt hvilken av modalitetene; MRI og mammografi som kan gi kvinnene i høyrisiko-gruppen det beste diagnostiske grunnlaget og om MRI kan gi visse fordeler for kvinnene.

Det som vil bli vektlagt i denne oppgaven er resultater fra tall som viser til sensitiviteten og spesifisiteten ved MRI og Mammografi screening som er publisert i vitenskapelige artikler. Det er gjort tidligere studier på sensitiviteten og spesifisiteten rundt MRI og mammografi og hvilket alternativ som er bedre for de med BRCA 1/2 – genfeil, samt hvilken modalitet som kan fremstille brystkreft i tidligst fase. Det er skrevet en del studier på dette temaet, med forskjellige vinklinger rundt kvinner i høyrisiko for brystkreft og hvilken screening modalitet som er foretrukket i form av mammografi, ultralyd, klinisk bryst undersøkelse og MRI. Formålet vi setter oss med denne oppgaven er å komme frem til en konklusjon ved å analysere resultatene fra tidligere studier i Europa, USA og Australia. Grunnen til at vi valgte tre kontinenter er at de har forskjellige aspekter på hvilken modalitet som gir best utgangspunkt, men vi valgte å dra inn flest studier fra Europa da vi ønsket å fokusere på at Norge kan innføre et bedre screeningprogram for BRCA1/2- mutasjonsbærere. Vi valgte å dra inn sensitivitet og spesifisitet ved begge modaliteter, da dette ville gi en god oversikt over hvilke goder MRI og mammografi hadde for oppdagelsen.

Det er derfor interessant og finne ut om MRI kan gi en bedre screening for yngre kvinner fra 25 års alderen frem til tidspunktet de når menopause (50 år).

Det vi bestemte oss for var å ta for oss var hvorfor mammografi fremdeles er en modalitet som brukes for oppdagelse av brystkreft hos de yngre kvinnene i høyrisiko-gruppen med



fokuset rettet på de med BRCA ½ -genfeil, og hvorfor den nye forskningen ikke har gjort at MRI er den mest brukte modaliteten ved denne gruppen kvinner. Vi velger å sette fokus på punkter som viser til rask oppdagelse av brystkreft rundt de med BRCA 1/2- genfeil. Det er beregnet at 1 av 397 har mutasjon i BRCA1/2 genet. Det finnes mer en tusen mutasjoner i BRCA1/2- genene. BRCA 1 har 58 prosent sannsynlighet for å utvikle brystkreft før fylte 70 år (Røttingen, J.-A. 2008).

### 1.3 Oppgavens begrensninger

Vi velger å avgrense til kvinner i alderen 25-50 år med BRCA ½ genet. Grunnen til at vi velger kvinner er at hver 10–11 kvinne får brystkreft i Norge og det er mindre enn 20 menn som får brystkreft hvert år (Naume 2012).

Vi har valgt å ikke ta for oss de samfunnsøkonomiske aspektene i oppgaven vår, siden dette vil kunne gi en annen fremstilling av oppgaven. Vi har ekskludert klinisk brystundersøkelse fra studiet vårt, oppgaven vil heller ikke ta for seg strålefysikk, kun strålevern da mammografi er en ioniserende undersøkelse som utføres på kvinner som trenger oppfølging gjennom flere år dersom de har en oppdaget BRCA1/2- mutasjon. I oppgaven vil vi utelukke eggstokkreft, prostatakreft og brystkreft hos menn, selv om det er en forekomst av dette ved BRCA 1/2- mutasjon (Kåresen 2012).

Vi vil avgrense oppgaven vår i forhold til temaet vårt og derfor kun holde oss innenfor modalitetene mammografi og MRI, grunnen til dette var at de to modalitetene er de mest velkjente rundt screening av brystkreft. Det er derfor viktig for oss å finne ut hvilken av modalitetene som kan gi kvinnene tidligst oppdagelse av brystkreft, samt vil være mest skånsomt og i helhet gir kvinnene en god oppfølging.

### 1.4 Oppgavens oppbygging

Bacheloroppgaven tar for seg BRCA 1/2-mutasjonsbærere, og hvilken fordeler MRI kan gi som screening mulighet for oppdagelse av brystkreft, med sammenligning av mammografi, samt hvilken alder som gir fordeler av MRI og mammografi. Oppgaven går på forståelsen

rundt hva kvinnen kan få best utbytte av, derfor er MRI tatt opp som hoved modalitet, siden denne gir en høyere sensitivitet (Price 2012).

Vi vil se på sensitiviteten og spesifisiteten, hvilke av modalitetene som oppdager brystkreften først og hvilke år kvinnene drar en nytte av oppfølgingen rundt MRI og mammografi. Oppgaven blir delt opp i både kapitler og underkapitler, som gir en mer ryddig oversikt. Oppgaven er delt opp i seks kapitler: innledning, metode, teori, resultater, diskusjon og konklusjon. Innledningen vil ta for seg problemstillingen og begrunnelse for valget av problemstillingen, i tillegg vil det nevnes begrensninger i oppgaven, oppgavens oppbygning og forkortelser som er brukt. Teoridelen vil ta for seg modalitetene som er en del av temaet, forklaring på BRCA1/2 og forklaringer på hva screening, sensitivitet og spesifisitet betyr. Resultatene blir presentert fra alle artiklene vi har brukt, i form av tekst og tabeller. Diskusjonen vil ta for seg mangler, funn i studiene, oppdagelsen av brystkreft, aldersgruppene og metodekritikk. Konklusjonen vil vi forklare om vi kom frem til et svar på problemstillingen og om oppgaven ga oss resultater som vi kunne konkludere med og videre arbeid som kan vurderes i nærmere fremtid som kan iverksettes for kvinnene med BRCA 1/2- mutasjoner.

## 1.5 Forkortelser

I oppgaven er det benyttet en del forkortelser, som brukes i teksten, for at forkortelsene skal gjøres rede for skal oppsummeres her.

MRI	Magnetic resonance imaging	DCIS	Ductal Carcinoma In Situ
BRCA 1	Breast Cancer 1	BRCA 2	Breast Cancer 2
NPV	Negative predictive value		

## 2. Metode

I dette kapittelet vil vi se nærmere på de metodiske valgene vi har benyttet oss av i innsamlingsfasen av litteratur og forskningsartikler.

### 2.1 Litteraturstudie

Kildene vi benytter oss av vil bestå av fagbøker, kunnskapsrelaterte nettsider og vitenskapelige artikler. Litteraturstudiet vi benytter oss av er av kvalitativ metode. Problemstillingen til oppgaven er løst ved å bruke et litteraturstudium, der vi analyserer artikler som av nyere vitenskapelig forskning. Et litteraturstudie er en av flere metoder som kan gi oss god data og gi oss den informasjonen vi trenger for å besvare problemstillingen på en god måte. Dalland (2012) siterer Aubert at "en metode er en fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder".

Oppgaven vår vil basere seg på tidligere vitenskapelige studier som inneholder sider av temaet vi vil besvare. Litteraturen vi velger vil være av systematisk søkeprosess som overveies ved kildekritikk om det er troverdig og egnet. Der litteraturen er overveiet om den er relevant og ideell for en god fremgangsmåte til en besvarelse av temaet. En del av litteraturen som blir valgt er av både primær- og sekundærlitteratur. Det beste for oppgaven ville vært å bruke bare primærlitteratur, siden sekundærstudier baserer seg på vurderinger og kritisk gjennomgang av primærstudier (Dalland 2012). Vi har hentet ut litteratur fra en del engelske kilder, siden mye av temaet er belagt på engelske forskninger og fagbøker. Ved å bruke engelsk litteratur, går det utenfor morsmålet vårt og det kan derfor oppstå feiltolkninger av data, og feil oversettelser (Dalland 2012). Det er for det meste blitt gjort databasesøk fra biblioteket på høgskolen i Gjøvik, i tillegg har vi brukt den internasjonale siden google scholar for å hente frem artikler. Fagbøkene som er brukt som litteratur, er valgt utfra relevans til oppgaven. Fagbøkene som er brukt er fra nyere publikasjon, 2012 og har forfattere som er både radiolog på brystscreening på mammografi og professor i brystkirurgi.

## 2. 2 Litteratursøk

Valget av litteratur er basert på relevans for oppgaven, samt publiseringsdatoer som går i at vi har grunnlag fra nyere og eldre tid. Artikkene vi benytter oss av er skrevet på engelsk, siden det er en internasjonal utvikling for MRI forskning. Artikkene er valgt ut fra titlene og relevansen artikkene hadde etter gjennomlesning. Innsamlingsfasen av data ba på noen utfordringer rettet til problemstillingen, da de ikke i alle artikler velger å dele opp gruppene av kvinner i alder og risikofaktor. Utfordringen ble derfor å velge ut artikler som kunne hjelpe til med å besvare problemstillingen. Artikkene er hentet ut fra Høgskolen i Gjøvik sine databaser, som ScienceDirect og Proquest, samt den internasjonale søkemotoren Google scholar. Vi brukte for det meste systematiske søk, men den ene artikkelen fant vi gjennom et usystematisk søk som er nevnt i tabellen 1 under. Databaser, som PubMed og academic search elite ble brukt ved innsamlingsfasen, men siden artikkene vi fant ikke gikk inn i fagområdet vi hadde, valgte vi å ikke bruke dem. Alle artikkene vi satt igjen med etter å ha lest gjennom de mest relevante abstraktene, sjekket vi over om var kvalitetssikret. Vi leste gjennom artikkene og valgte å bruke de med IMRaD-struktur, siden dette er den mest brukte normen for oppbygning av en artikkel. Noe som forteller oss om artikkene inneholder innledning, metode, resultater og diskusjon (Dalland 2010).

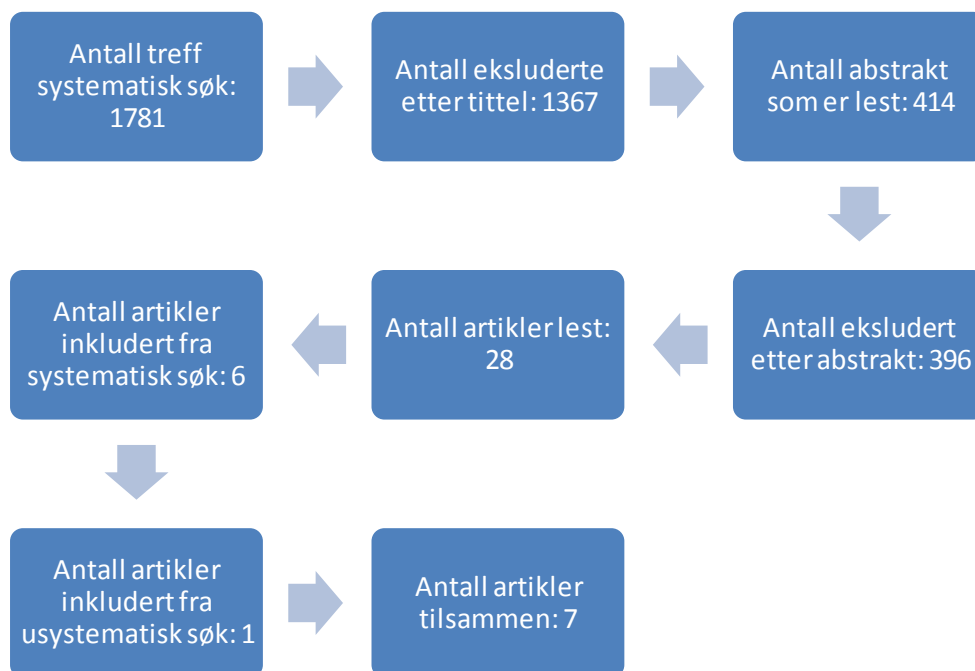
Det ble valgt ut vitenskapelige artikler av både originale artikler som er primærstudier, review artikler som er oversiktsartikler og kohortstudier som følger kvinnene og ser om de har sykdom (Stoltenberg 2013). Alle artikkene er gått igjennom til å være peer-reviewed journaler og at de er en del av de autoriserte publiseringskanaler, med høy vitenskapelig nivå, i grad 1 og 2. Vi brukte sjekklister for vurdering av forskningsartikler av kunnskapsenteret.no for å vurdere artikkene våre, vi brukte sjekklister til oversiktsartikkel og kohortstudie, som er et studie som følger en gruppe mennesker over tid (Stoltenberg 2013). Vi har brukt en del nettsider som har god kunnskap og er kjente for gode og pålitelig data. Nettsider vi brukte var både nettbaserte oppslagsverk, nettleksikon og medisinsk institutt. Vi benyttet fagbøker som var relevante for oppgaven og som har forfattere med kompetanse innen feltet. En forfatter som er radiolog på brystscreening ved mammografi og en professor i brystkirurgi (Price 2012, Kåresen 2012).

Tabell 1. Søkehistorikk

<b>Artikkel:</b>	<b>Database:</b>	<b>Begrensninger:</b>	<b>Søkeord:</b>	<b>Antall treff/ Nr. på listen:</b>	<b>Dato for funn:</b>
Efficacy of MRI and mammography for breast- cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, Kriege et al. (2004).	Proquest	År: 2004-2013 Peer reviewed	mammography AND MRI AND (Breast cancer) AND surveillance AND efficacy AND Screening	286/1	09.04.13
Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series, Hagen et al. (2006)	Sciencedirect	År: 2004- 2013 Journals Fjernet: Ovarian cancer, gentic testing, gastric cancer, euro, fallopian tube og family history	MRI AND mammography AND breast cancer AND screening AND BRCA mutation AND early diagnosis AND surveillance	195/3	24.01.13
Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer, Kuhl et al. (2005)	Google Scholar	År: 2004- 2013	magnetic resonance AND mammography AND breast detection AND Breast cancer AND Surveillance AND BRCA	1300/ 1	26.04.13
Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination, Warner et al. (2004)	Proquest	År: 2004- 2013 Peer reviewed	mammography AND MRI AND (Breast cancer) AND surveillance AND efficacy AND Screening	286/7	09.04.13

Multicenter Comparative Multimodality Surveillance of Women at Genetic-Familial High Risk for Breast Cancer (HIBCRIT Study): Interim Results <sup>1</sup> , Sardanelli et al. (2007)	-	Et usystematisk søk fra artikkelen Riedl et al. (2007). I litteraturlisten til Riedl et al(2007) nr. 9	-	-	02.05.13
Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) Leach et al. (2004)	Sciencedirect	År: 2004- 2013 Journals Fjernet: Ovarian cancer, gentic testing, gastric cancer, euro, fallopian tube og family history	MRI AND mammography AND breast cancer AND screening AND BRCA mutation AND early diagnosis AND surveillance	195/2 5	24.01.13
Magnetic Resonance Imaging of the Breast Improves Detection of Invasive Cancer, Preinvasive Cancer, and Premalignant Lesions during Surveillance of Women at High Risk for Breast Cancer, Riedl et al. (2007)	Google scholar	År: 2004- 2013	Magnetic resonance AND mammography AND breast detection AND Breast cancer AND Surveillance AND BRCA	1300/ 3	26.04.13

Tabell 2. Inkluderings, ekskluderings, systematiske og usystematiske søk.



### 3. Teori.

I dette kapitlet skal vi presentere teori som er relevant for å avgrense oppgavens helhet.

#### 3.1 Bakgrunn for tema

MRI har blitt brukt siden 2007 som overvåking på de med risiko på 20-25 prosent eller mer. Sensitivitet ved invasiv brystkreft har alltid blitt sagt å være den beste ved MRI og studier viser til alt fra 40-100 prosent sensitivitet ved DCIS (Ductal Carcinoma In Situ). Tidligere ble det sagt at MRI ikke var like god som mammografi på DCIS, men i nyere tid viser det seg at MRI finner DCIS bedre enn mammografi (Price 2012).

Bruken av MRI med gadolinium basert kontrast blir mer brukt for å oppdage brystkreft tidlig hos de med genetisk feil. Der den diagnostiske verdien ikke er like god på sensitivitet ved bruk av MRI hos kvinner som har kommet i menopause i motsetning til de yngre kvinnene (Sardanelli 2010).

NGAK-retningslinjer skriver at de med BRCA1/2- genet og som er påvist som friske mutasjonsbærere følges med MRI og mammografi årlig fra fylte 25 år. Der mutasjonsbærere tilbys profylaktisk mastektomi(fjerning av bryst) som alternativ til årlig MRI (Møller 2009).

#### 3.2 Brystkreft

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. Hver 10-11 kvinne utvikler brystkreft, som oftest etter fylte 50 år. Brystkreft kan raskt vokse til tumorer med fjernmetastasering, de kan også være langsomme og oppholde seg i brystkjertlene uten å metastasere. Man vil anslå at under halvparten er aggressive tumorer. De fleste tumorer er av typen karsinomer (Naume 2012).



Invasiv brystkreft- En ondartet svulst i epitelvev, hud, slimhinner eller kjertler. Kreftsvulster som vokser gjennom vevet rundt kjertelgangene (Danielsen 2012).

Ductalt carcinoma in situ (DCIS)- Et forstadium til brystkreft, der det er endret cellekontroll i kjertelgangene i brystet, med økt cellevekst. DCIS har ikke gått gjennom basalmembranen og er i et tidlig stadium av celleforandringen (Danielsen 2012).

### 3.3 BRCA 1/2- mutasjon

BRCA 1/2 genet er et autosomalt dominant gen med 50 prosent sannsynlighet for å arve genet dersom en mor, søster, eller en av nærmeste familie som er mutasjonsbærer av BRCA 1/2-genet. BRCA 1/2- genet utgjør 5-10 prosent av brystkrefttilfellene i populasjonen (Price 2012). I tillegg skyldes 2 prosent av brystkreft tilfellene i Norge, BRCA 1/2-genfeil (Naume 2013). Kvinnene med BRCA1/2-genfeil har en lavere levealder og høyere forekomst av bilateral sykdom enn andre brystkreftpasienter (Kåresen 2012).

Risikoen for brystkreft hos de med BRCA mutasjon er ganske høy, til og med for unge kvinner. Det er en 10 prosent risiko for BRCA 1 etter fylte 30 år og 20 prosent ved fylte 40 år. For kvinner med BRCA mutasjon som har diagnostisert brystkreft før 35 år, er sjansen for å utvikle brystkreft i det andre bryst innen 10 år på en 30 prosent og 3 prosent på et år. Sjansen for at en kvinne som er diagnostisert med brystkreft i alderen 30-35 år har en 15 prosent sjanse for å bære BRCA 1 mutasjonen. Det er større sannsynlighet for kvinner å utvikle BRCA 1 enn BRCA 2 i både ung og eldre alder. Mesteparten av BRCA- genfeil tilfellene er BRCA 1 (Price 2012).

Det anbefales årlig MRI og mammografi av kvinner med BRCA1/2, der det i tillegg diskuteres om kvinnen ønsker profylaktisk mastektomi som gir en 90 prosent sjanse for å ikke utvikle brystkreft. Profylaktisk ooforektomi anbefales etter fylte 35 år eller da de har født ferdig sine barn, som vil redusere sjansen for brystkreft med om lag 50 prosent (Kåresen 2012).

### 3.3.1 Kort om BRCA 1- genfeil og BRCA 2- genfeil

Breast cancer 1- genet er et protein som reparerer feil i DNA- teksten, brystkreft oppstår av en feil i et av de to BRCA 1-gener. Mutasjoner gjør at man mister den normale celledelingen og brystkreft oppstår. Sjansene er økt ved en feil i et av to BRCA-gener dersom man er født med genfeil. Det er mer enn 50 prosent sjanse å utvikle brystkreft før fylte 50 år.

Beste utfallet for kvinner oppdaget med BRCA 1- genet er å oppdage det så tidlig som mulig (Undlien 2005). Det er lik sykdomsrisiko for BRCA 2-genfeil som for BRCA1- genfeil.

Sykdomsstart er noe tidligere ved BRCA2- genfeil og trengs like rask oppdagelse (Møller 2005). BRCA 1- genet er feil på 17 kromosom og oppstår som brystkreft hos kun kvinner, mens BRCA 2- genet er feil på 13 kromosom og kan også oppstå som brystkreft hos menn. Størst andel BRCA 1- mutasjoner i landet, ikke så mange BRCA 2- mutasjons tilfeller (Kåresen 2012).

### 3.4 Screening

Screening, er en type undersøkelsesmetode som påviser en bestemt, men ikke oppdaget sykdom eller risiko for sykdom. Screening kan være med å påvise at det er noe som trengs å gjøres videre konkrete undersøkelser på. Viktigheten til en screening er at modaliteten som utføres har en god nok sensitivitet og spesifisitet slik at den prediktive verdien blir høy nok. Det er viktig at det blir minst mulig falsk-positive svar, noe som vil gi mer trygghet for personen som har sykdommen, og at det gir en mer sikkerhet for at personen har sykdommen. Screening bør startes på personen før de selv kan oppdage noe, slik at man kan iverksette behandling før sykdommen gir symptomer. det er viktig for en screening modalitet at oppmøte prosenten er høy, slik at den kan være til noe hjelp for pasienten (Braut 2013).

### 3.5 MRI som brystundersøkelse

MRI av bryst er en god måte å kombinere bløtvev kontrast og gir utsøkte bilder av anatomiske detaljer. MRI har en dobbel så høy sensitivitet i forhold til mammografi. De

fleste studier viser til at sensitiviteten til MRI er over dobbel så høy som på konvensjonell mammografi og oppdager invasive brystkreft. MRI på tett bryst som hos de yngre kvinner, vil de stjerneformede kreftene bli hvite på en hvit bakgrunn og er derfor svært vanskelig å oppdage i forhold til brystets vevstetthet, dette er noe MRI enkelt kan få frem. Leksjoner i tett brystvev er vanskelig å oppdage på mammografi, og sensitiviteten minker drastisk ved mammografi i tette bryst. Alle invasive krefttyper vises som kraftig hvitt ved bruk av MRI og kontrast uavhengig av tettheten av vevet rundt (Price 2012).

MRI oppdager kreften som mammografi ikke oppdager, samt at den oppdager kreften mye tidligere, som gir en bedre kirurgisk mulighet. Nøkkelordet for MRI er at den har høy sensitivitet og NPV (Negative predictive value) på 97-99 prosent. NPV er kvinnene som testes til å være negative og er det (Price 2012).

### 3.6 Mammografi

Wist, Naume et al.(2007)sier i sine retninger at kvinner med BRCA genfeil anbefales å starte med MR fra 25 års alder, men siden sensitiviteten til MRI på DCIS er noe lavere burde det tas et skråbilde/mediolateral-oblique(MLO) av hvert bryst i tillegg.

Mammografi på et fettete bryst kan enkelt oppdage forandringer, siden den stjerneformede kreften ses som hvite stjerner på svart bakgrunn, men dersom brystet er tett, som på yngre kvinner, vil de stjerneformede kreftene bli hvite på en hvit bakgrunn og er derfor svært vanskelig å oppdage i forhold til brystets vevstetthet, dette kan MRI gjøre mye bedre enn mammografi.

Mammografi kan fremstille små tetthetsforskjeller i vevet, skille hud, underhud, kjertelvev, melkeganger, bindevev og sykdomsprosesser i vevene. Mammografi identifiserer mye lettere postmenopausale (ferdig med menstruasjoner) kvinner siden nesten alt av tett vev er blitt til fettvev. Hos pre-menopausale (like før siste periode av tiden man har menstruasjonsperioder) kvinner er det både rikt med kjertel- og bindevev og vanskeligere å tolke ved mammografi (Brekke 2012).

### 3.7 Sensitivitet og spesifisitet

Sensitivitet er muligheten for at en test eller undersøkelsesmetode kan påvise en sykdom hos personen som har sykdommen. Sensitivitet gir mindre falsk negative prøveresultater (Malt 2013).

Spesifisitet er muligheten en test eller undersøkelsesmetode har for å klassifisere personen som frisk og at personen virkelig ikke har sykdommen. Større spesifisitet gir mindre falsk positive prøveresultater, som indikerer på at man er sikker på at personen ikke har sykdommen (Braut 2013).

## 4. Resultater

**Artikkel 1:** Warner et al. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination.

**Artikkel 2:** Kriege et al. (2004). Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition.

**Artikkel 3:** Kuhl et al. (2005). Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer.

**Artikkel 4:** Hagen et al. (2006). Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series.

**Artikkel 5:** Leach et al. (2004). Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS).

**Artikkel 6:** Riedl et al. (2007). Magnetic Resonance Imaging of the Breast improves Detection of Invasive Cancer, Preinvasive Cancer, and Premalignant Lesions during Surveillance of Women at High Risk for Breast Cancer.

**Artikkel 7:** Sardanelli et. al. (2007). Multicenter Comparative Multimodality Surveillance of Women at Genetic-Familial High Risk for Breast Cancer (HIBCRIT Study): Interim Results

### 4.1 Utvalg av kvinner

Kriege et al. (2004) tok for seg 1909 kvinner som gjennomførte hele studiet. Blant de 1909 kvinnene hadde 358 gen mutasjon, der 276 kvinner hadde BRCA 1 mutasjon, 77 hadde BRCA 2 mutasjon, 2 hadde TP53 mutasjon og 2 hadde PTEN mutasjon. Blant kvinnene med mutasjon var 244 i premenopause og 5 i menopause. De tok for seg kvinner i alderen 19-72

år, der gjennomsnittsalderen var 40 år.

Warner et al. (2004) Studerte totalt 236 kvinner i alderen 26,4- 64,8 år, med gjennomsnittsalder på 46,6 år.

Hagen et al. (2006) studerte 867 kvinner fra fire institusjoner i Norge, der 445 hadde en BRCA 1 mutasjon og 46 hadde en BRCA 2 mutasjon. Gjennomsnittsalder for kvinnene i studiet var 41 år, der de hadde med kvinner i alderen 18-79 år. 16 av 21 kvinner som var i alderen 34-47 år ble diagnostisert med MRI og mammografi, der de resterende var i alderen mellom 55-67 år.

Leach et. al. (2004) tar for en studie basert på høy risiko kvinner fra alderen 35-55 år, der en kvinne var over 50 år(55 år). Gjennomsnittsalderen var 40 år.

Kuhl et. al. (2005) denne studien tar for seg kvinner som har en sjanse med 20 prosent eller mer for å få brystkreft i løpet av livet. Kvinnene er delt inn i tre grupper: kvinner med moderat sjanse for brystkreft 20 prosent, kvinner med høy risiko 20-40 prosent og mutasjonsbærere. Totalt antall kvinner studert var 529, med en gjennomsnittsalder på 42 år. Tok for seg kvinner i alderen 27-59 år, der aldersgruppen kun for de som var mutasjonsbærere var 27-51 år.

Ved Sardanelli et. al. (2007) var alderen studiet tok for seg var 25-79 år.

Gjennomsnittsalderen for hele studiet var på 46 år.

278 kvinner var med i studiet, der det var to runder med screening. Alle deltakerne fra dette studiet ble beskrevet som høyrisiko kvinner, der 175 av kvinnene hadde BRCA ½ genet og/eller har bærer av genet i første ledd av nærmeste familie. 9 av dem hadde genet som første ledd i nærmeste familie og 103 hadde sterk familiær bryst eller eggstokkreft. Det var 11 kvinner som hadde BRCA ½ genmutasjon og oppdaget funn av brystkreft, 6 av de kvinnene er registrert i studien, kvinnene hadde en alder fra 33-56 år, mens gjennomsnittsalderen var 46 år.

Reidl et. al. (2007) hadde 327 kvinner i dette studiet gikk igjennom 672 screeningrunder fordelt utover syv år. Alderen til kvinnene varierte fra 20-80 år med en gjennomsnittsalder på 41 år.

## 4.2 Funn ved screening

Kriege et al. (2004) fant totalt 51 tilfeller av brystkreft ble oppdaget i dette studiet. 44 av dem var invasive brystkreft tilfeller, 6 DCIS og en kvinne med non-hodgins lymfom (som senere døde). Sensitiviteten av de ulike modalitetene i dette studiet var: MRI 71,1 prosent, mammografi 40,0 prosent, Klinisk brystundersøkelse 17,8 prosent.

Spesifisiteten av de ulike modalitetene var: MRI 89,9 prosent, Mammografi 95,0 prosent og Klinisk brystundersøkelse 98,1 prosent. 22 av disse krefttilfellene ble funnet ved første screening, og 16 av kvinnene hadde gjennomført screening tidligere. Ved første screening var sensitiviteten, MRI 79,2 prosent og ved sekundær screening 61,9 prosent, mammografi første screening: 37,5 prosent og sekundær screening 42,9 prosent.

Hos Warner et al. (2004) hadde 205 kvinner (87 prosent) har før denne studien hatt mammografi i et 15 måneders tidsrom.

Alle kvinnene hadde gjennomført en runde med screening, deretter ble 136 kvinner med på andre screening (58 prosent) og 85 av kvinnene fullførte alle tre screening rundene.

I denne retrospektive studien ble det oppdaget 22 tilfeller av brystkreft, 17 av disse var invasiv brystkreft og 6 var av typen DCIS. En av kvinnene i studiet fikk bilateral brystkreft. Gjennomsnittsalderen til de kvinnene som det ble oppdaget brystkreft hos var 47,4 år.

17 av tilfellene ble oppdaget ved MRI, 11 av disse var mellom alderen 33-50 år, 8 av diagnosene ble funnet med mammografi og 5 var under alderen 50 år (33-50 år).

Warner fant ut at sensitiviteten og spesifisiteten til alle modalitetene ved de 22 tilfellene av kreft, som er videre presisert i tabell 5.

Hos Hagen et al. (2006) var det 491 av de 867 kvinnene ble det utført MRI og mammografi og det ble oppdaget 21 tilfeller av brystkreft. Størrelsen på utviklingen av brystkreft og tumor er forskjellig fra kvinne til kvinne uavhengig av alderen i følge resultatene. 16 av 21 kvinner som var i alderen 34-47 år ble diagnostisert med MRI og mammografi, der de resterende var i alderen mellom 55-67 år. 3 av krefttilfellene hos de 21 kvinnene var DCIS og de resterende 18 var invasive brystkreft tilfeller. Størrelsen på tumor varierte mellom 2-35 mm.

Ved Leach et al. (2004) ble det screenet 649 kvinner over en 7 års periode ved bruk av

konvensjonell mammografi og kontrast injisert MRI. Studiet deler opp sensitiviteten og spesifisiteten hos alle kvinnene i de ulike gruppene som vist i Tabell 4. Det er delt opp i kvinner med BRCA 1 genmutasjon, samt de kvinnene med mutasjon i nærmeste familie (139 kvinner). Denne inndelingen har de også foretatt seg av ved de kvinnene med BRCA 2 mutasjon med mutasjon i nærmeste familie (86 kvinner).

Det ble funnet 35 tilfeller av brystkreft ved studiet og av dem var det 29 invasive brystkreft tilfeller og 6 DCIS.

Reidl et. al. (2007) hadde ved denne studien ble det funnet 28 forekomster av brystkreft. 90 (27,5 prosent) av 327 kvinner var mutasjonsbærere. Antall screeninger gjennomført tilsammen på kvinnene var 672. Sensitiviteten var høyere på MRI enn ved mammografi i denne studien med 85 mot 50 prosent. Sensitiviteten var derimot mindre ved MRI enn ved mammografi med 98 mot 92 prosent (tabell 5). 3 av de 90 mutasjonsbærere hadde en et annet gen enn BRCA 1/2, hvilket gen er ikke nærmere beskrevet i artikkelen. Det ble funnet 24 tilfeller av brystkreft under denne studien.

Kuhl et al. (2005) viser til at vi de 43(8 prosent) mutasjonsbærerne er det blitt screenet tilsammen 1452 ganger og at det ble funnet 43 tilfeller av brystkreft på 41 av kvinnene. Av de 43 tilfellene av brystkreft var 34 av typen invasiv brystkreft og 9 av typen DCIS. Resultatene som fra Kuhl et al. er delt opp i to tabeller, resultatene fra kvinner med mutasjon (tabell 4) og kvinner med 21-40 prosent risiko (tabell 5). Resultatene ved mutasjonskvinnene viser til at det var en høyere sensitivitet ved MRI og lavere ved mammografi og at spesifisiteten var høy og skiller med et prosent (tabell 4). Sensitiviteten ved MRI og mammografi hos høyrisiko kvinne var lik den ved mutasjonsbærerne 25 og 100 prosent. Det var en høy og lik spesifisitet ved begge modalitetene 97 prosent (tabell 5).

Det fantes hos Sardanelli et al. (2007) blant de totalt 278 kvinner ved første screening 11 tilfeller av brystkreft der alle kvinnene var med. Andre screening runde var det 99 kvinner som fulgte og av disse 99 ble det funnet 7 tilfeller av brystkreft. Av disse tilfellene var 14 invasive og 4 DCIS. Det ble tilsammen utført 377 screeninger av kvinnene som deltok. MRI hadde en høyere prosentandel enn mammografi ved sensitiviteten med 94 mot 59



prosent (tabell 5). Dette er en forskjell med 35 prosent. Spesifisiteten var høy og ved MRI 97 prosent mot 96 hos mammografi, noe som gjør at det faller en av to studier der MRI har en større spesifisitet enn mammografi. Den patologiske størrelsen på brystkreften var større ved mutasjonkvinnene i motsetning med de andre høy-risiko kvinnene. BRCA ½ kvinnene hadde gjennomsnittlig størrelse på 14,1 mm i motsetning med 12,1 hos høyrisiko kvinnene.

Det totale resultatet fra alle studiene gav mammografi en mindre sensitivitet på 40 prosent og 61 prosent ved MRI, dette er en forskjell på 21 prosent.

Spesifisiteten var høyere totalt sett med 91 ved mammografi og 90 prosent, denne prosentandelen tar ikke for seg Hagen et al. (2006).

I Tabell 5 ved våre resultater er basert på Riedl et al. (2004) sin tabell som fremviser resultater fra de ulike studiene.

### 4.3 Funn i form av tabeller

Tabell 4. Oversikt over kvinner med mutasjonsgener og sensitiviteten og spesifisiteten ved mammografi og MRI.

Studie	Kvinner med mutasjon	Sensitivitet Mammografi %	Sensitivitet MRI %	Spesifisitet Mammografi %	Spesifisitet MRI %
Warner 2004	236	36	77	99	95
Kuhl 2004	43	25	100	96	97
Hagen 2006	491	50	86	IT*	IT*
Leach 2004	225	23§, 50¶	92§, 58¶	92§, 50¶	79§, 82¶

§ BRCA 1 mutasjon og kvinner med familiær BRCA 1 i første familieled.

¶ BRCA 2 mutasjon og kvinner med familiær BRCA 2 i første familieled.

\* Ikke tilgjengelig

Tabell 5. Sensitivitet og spesifisitet av høyrisikokvinner ved mammografi og MRI.

Studie	Sensitivitet Mammografi %	Sensitivitet MRI %	Spesifisitet Mammografi %	Spesifisitet MRI %
Kriege 2004	40	71	95	89
Leach 2005	40	77	93	81
Kuhl 2004	25	100	97	97
Sardanelli 2007	59	94	96	97
Riedl 2007	50	85	98	92

Tabell 3. Oversikt, kvinner, alder, antall mutasjonsbærere, tilfeller av oppdaget brystkreft og screening per pasient.

Studie	Antall kvinner	Gjennomsnittsalder	Mutasjonsbærere	Funn av brystkreft	Screeningrunder per Pasient
Warner 2004	236	47	236 (100%)	22	457
Krige 2004	1909	40	358 (19%)	45	4169
Leach 2005	649	40	120 (18%)	35	1881
Kuhl 2004	529	42	43 (8%)	43	1452
Sardanelli 2007	278	46	175 (63%)	18	377
Reidel 2007	327	41	90(27,5%)	28	672
Hagen 2006	491	41	491 (100%)	25	867
Totalt	4419	42	1513/4419 (34%)	216	9875

Tabell 6. Krefttyper ved funn av brystkreft.

Studie	Invasiv brystkreft	DCIS	Andre typer brystkreft
Warner 2004	16	6	0
Kriege 2004	44	6	1
Leach 2005	27	24	2
Kuhl 2004	34	9	0
Sardanelli 2007	14	4	0
Reidl 2007	12	11	5
Hagen 2006	21	4	0
Totalt	168	64	8

Tabell 7. Den totale prosentandelen av sensitiviteten og spesifisiteten ved MRI og mammografi ved mutasjonskvinner og kvinner med høy risiko for brystkreft.

Sensitivitet Mammografi %	Sensitivitet MRI %	Spesifisitet Mammografi %	Spesifisitet MRI %
40	81	91*	90*

*\*Hagen et al. (2006) er ikke fremstilt da studien ikke ga noen svar på spesifisiteten.*

## 5. Diskusjon

I kapittelet diskusjon vil vi diskutere rundt funnene i artiklene, samt svakheter de måtte ha. Sluttprosenten vil vi prøve å tolke, og oppsettet de hadde av hvordan de kom frem til resultatene.

### 5.1 Diskusjon rundt bruk av MRI

MRI har blitt brukt som overvåkning siden 2007 på de med risiko på 20-25 prosent eller mer (Price 2012). Kuhl et al. (2004) konkluderer med at mammografi alene og kombinert med ultralyd virker utilstrekkelig for tidlig diagnostikk av kvinner med forhøyet familiær risiko både med dokumentert BRCA- mutasjon og de uten. Warner et al. (2004) konkluderer med at MRI har høyest sensitivitet på oppdagelsen av brystkreft, høyere enn både mammografi, ultralyd og klinisk bryst undersøkelse. Warner et al. (2004) nevner at dersom kvinnen ikke utfører profylaktisk mastektomi har de en 85 prosent sjans å utvikle brystkreft, samt høyere risiko for å utvikle brystkreft før fylte 25 år sammenlignet med de andre i høyrisiko gruppen for brystkreft.

Vi valgte å sammenligne MRI og mammografi og ikke ultralyd, og klinisk bryst undersøkelse. Noe man kanskje kan tenke over er hvorfor mammografi fremdeles gjøres i et plan(MLO) av begge brystene, siden dette kan bidra til økt sjans for å utvikle brystkreft eller utvikle bilateral sykdom hos kvinnene. BRCA1/2-mutasjonsbærere har en feil på DNA genet sitt og tar derfor større skade av ioniserende stråling (Price 2012). Stråling kan gi forekomst av bilateral sykdom og vi ser en stor fare rundt det med å gi stråling til kvinnen for å avdekke mangler MRI måtte ha.

Ved at MRI blir mer kjent for kvinnene og at teknologien når nye høyder, både at det blir mye mer kapasitet for modaliteten på de forskjellige sykehusene og en mer komplett undersøkelsesmetode, kan vi tenke oss at MRI kan bli mer optimalt. Vi kan se for oss at i tiden fremover som MRI blir mer og mer brukt, kan denne modaliteten alene gi nyttig informasjon for kvinnene. Det sies at profylaktisk mastektomi diskuteres med kvinnene, noe som kan gi en livsforlengelse for kvinnene, men utføres i svært få tilfeller (Wist, E. et al. 2007). Vi kan tenke oss at kvinner ønsker å bevare sine kvinnelige sider, som i dette tilfellet

er brystene. Derfor kan vi tenke oss at profylaktisk mastektomi er et inngrep kvinnene helst vil unngå og at det derfor er viktig at kvinnene har mulighet til å få andre muligheter de føler seg trygge ved, og sjansen til å få en undersøkelse som gir sikre svar på både sensitivitet og spesifisiteten rundt oppdagelsen av brystkreft.

## 5.2 Diskusjon rundt funn i studiene

Artiklene som ble valgt ut og brukt i resultatene, viser studier rundt bruk av MRI sammenlignet med mammografi med eller uten bruk av ultralyd og klinisk undersøkelse. Studiene vurderer kvaliteten på diagnostikk ved både MRI og mammografi, og kvinnene som er valgt ut til å overvåkes er de som er mutasjonsbærere eller i høyrisikogruppen for brystkreft. Studiene tar for seg høyrisiko kvinner og mutasjonsbærere sammen, grunnen til dette kan vi se at ligger i at det er de kvinnene som har høyeste prevalensen for å utvikle brystkreft i løpet av livet. Kun to av studiene, Warner et al.(2004) og Hagen et al.(2006) tar for seg kun mutasjonsbærere. Kvinnenes gjennomsnittsalder i artiklene er 41 år, som vist i tabell 5. Alderen strekker seg fra 18 år i Hagen et al.(2006) til 80 år i Riedl et al. (2007), der Hagen et al.(2006), Warner et al.(2004) og Kuhl et al. (2004) er de eneste artiklene som tar for seg mutasjonsbærere utenom å legge sammen resultatene av funn sammen med de i høyrisiko gruppen. Leach et al. (2005) hadde i sine studier kvinner med BRCA 1/2 genfeil, men inkluderte resultatene sammen med kvinner som har nære familiemedlemmer i første ledd med mutasjon i genet, som vist i tabell 4.

I denne oppgaven ville vi i hovedsak ta for oss resultater rundt kvinner i alderen 25-50 år som er mutasjonsbærere av BRCA ½- genen, med sammenligning av MRI og mammografi som vist i tabell 4. Fortrinnsvis vil man ikke kunne skille mutasjonsbærerne og de andre kvinnene i resultatene, grunnen til dette ligger i at studiene ikke tar for seg sensitiviteten og spesifisiteten basert på kun mutasjonsbærere. Warner et al. (2004) og Hagen et al. (2006) er to av studiene som har ekskludert høyrisiko kvinner i studiene sine og som bare har fokusert på kvinner som har en mutasjon i enten BRCA 1 eller BRCA 2- genen. Hagen et al. (2006) hadde i sin studie utelukket spesifisiteten til MRI og mammografi, noe som gjorde at vi satt igjen med litt ufullstendige tall over spesifisiteten til modalitetene fra studiene deres.

Kvinner med BRCA 1/2 har en større sannsynlighet for å utvikle brystkreft tidligere enn andre kvinner med en 50 prosent sjans før fylte 50 år (Undlien 2005). Det er vanlig at kvinnene starter sin menopause i gjennomsnittsalder av 52 år, dette er noe vi vet gir brystene en forandring fra tett brystvev til fett brystvev (Norsk Helseinformatikk 2013). Da brystene først har forandret seg til fett brystvev, vil ikke MRI ha en like god oppdagelse av brystkreft lengre, og mammografi har en bedre egenskap med å oppdage brystkreft tilfellene. Mammografi kan derfor gi en noe bedre diagnostikk for kvinnene etter de har fylt 50 år og ikke like god siden kvinnene fremdeles har tett brystvev der MRI er mest egnet til å oppdage brystkreft. (Price 2012).

Warner et al. (2004) tar for seg å utelukke kvinner med annen type høyrisiko faktor enn mutasjon, som gir mer fullstendige opplysninger på kvinnene med BRCA1/2- mutasjoner, det samme gjør Hagen et al. (2006). Det virker som artiklene vi har valgt ut i resultatene er noe uenige om hvorvidt spesifisiteten er best på mammografi eller MRI, men at sensitiviteten kommer tydelig frem at er best ved MRI. Hagen et al.(2006) gir uttrykk for at sensitiviteten er lavere ved mammografi enn MRI med en 50 prosent over 86 prosent, mens spesifisiteten ikke er definert i studiet. Warner et al.(2004) har sensitivitet på 36 prosent for mammografi og 77 prosent for MRI, spesifisiteten ligger på 99 prosent for mammografi og 95 prosent for MRI. Kuhl et al.(2004) har oppdelt sine studier i kun de som er mutasjonsbærere og de i høyrisiko gruppen på 21-40 prosent, sensitiviteten mellom gruppene var like med en sensitivitet på 25 prosent på mammografi og 100 prosent på MRI. Spesifisiteten var det ikke mye forskjell på i de to gruppene de oppdelte i heller, der de med mutasjon hadde spesifisitet på 96 prosent for mammografi og 97 prosent for MRI, høyrisikogruppen var mammografi med 97 prosent og MRI med 97 prosent. Kuhl et al.(2004), Hagen et al.(2006) og Warner et al.(2004) tar for seg de kvinner som er mutasjonsbærere og vi ser at sensitiviteten er mye lavere ved mammografi enn MRI. Vi ser at det også er små forskjeller ved spesifisiteten mellom de forskjellige studiene.

De resterende tre studiene, Reidl et al. (2007), Sardanelli et al. (2007) og Leach et al. (2005) tar for seg alle høyrisiko kvinner og mutasjonsbærere sammenlagt i resultatene sine. Vi sitter derfor ikke igjen med egne prosent over bare de med mutasjon, prosentene vi finner i artiklene kan vi tenke oss at trolig er en tredel av de familiære brystkrefttilfellene av typen

BRCA-genfeil (Naume 2013). Sardanelli et al. (2007) fikk resultater ved at MRI hadde en høyere sensitivitet enn mammografi på 94 prosent mot de 59 prosent mammografi hadde, her er sensitivitet på hele 35 prosent forskjell. De hadde nesten lik prosentandel på spesifisiteten på 96 prosent ved mammografi og 97 prosent ved MRI (tabell 5). Leach et al. (2005) viser til at spesifisiteten er mindre ved MRI enn mammografi med 92 prosent mot 98 prosent. 90 kvinner fra dette studiet var kvinner med mutasjons gener BRCA ½ og tre av disse var andre genmutasjoner, ikke nevnt hvilke i studiet, men vi kan heller ikke trekke de ut fra studiene med egne tall for spesifisitet og sensitivitet. Reidl et al.(2007) hadde en sensitivitet på 85 prosent på MRI og 50 prosent på mammografi, og en spesifisitet på 92 prosent på MRI og 98 prosent på mammografi. MRI har en fordel med at den har en 97-99 prosent for å finne ut om kvinnene er helt sikkert negative (NPV).

Sardanelli et al. (2007) og Kuhl et al. (2004) er de to studiene der spesifisiteten er høyere ved MRI enn mammografi, og dette utgjør en forskjell på en prosent, som kanskje kan fortelle oss at spesifisiteten ikke utgjør en stor forskjell fra modalitetene. Vi ser at et av studiene Leach et al. (2005) er det eneste som tar for seg i sine resultater at det er en stor prosentforskjell mellom spesifisiteten for MRI og mammografi i forskjell med de noe lavere prosentforskjellene de resterende seks studiene viser til. Spesifisiteten kan man kanskje derfor si at er noe misforstått selv om spesifisiteten er nevnt i alle artiklene som dårligere ved MRI enn mammografi (Price 2012). Dette kan vi tenke oss at er et grunnlag til at man bruker MLO projeksjon ved mammografi som tilleggsundersøkelse for å øke spesifisiteten til kvinner med BRCA1/2 (Wist, Naume et al. 2007). Vi ser at sensitiviteten til MRI sammenlagt fra alle artiklene ligger på 81 prosent og spesifisiteten ligger på 90 prosent, presenten kan fortelle oss at MRI har mye høyere sensitivitet enn mammografi med 40 prosent ved sensitiviteten. Spesifisiteten kan vi se sammenlagt at MRI har en 90 prosent som skiller seg fra 9i prosent ved mammografi, som vist i tabell 7.

### 5.3 Oppdagelsen av brystkreft

Det er sagt at MRI har en bedre oppdagelse av både DCIS og invasiv brystkreft sett opp mot mammografi, selv om det var invasiv brystkreft MRI gikk for å være best på til og begynne

med(Price 2012). I forhold til studiet til Sardanelli et al.(2007) kommer det frem i resultatene at de med BRCA1/2 har flere tilfeller av invasiv brystkreft enn de resterende kvinnene i høyrisikogruppen. I Warner et al.(2004) ble det funnet 16 invasive brystkreft tilfeller og 6 DCIS. Kriege et al. (2004) fant 44 invasive brystkreft tilfeller og 6 DCIS. Kuhl et al.(2004) fant 34 invasive brystkreft tilfeller og 9 DCIS. Reidl et al.(2007) fant 12 invasive brystkreft tilfeller og 11 DCIS. Hagen et al.(2006) fant 21 tilfeller av invasiv brystkreft og 4 DCIS. Leach et al.(2005) fant 27 invasive brystkreft og 24 DCIS. Vi ser at alle studiene har funnet flest tilfeller av invasive brystkreft, noe MRI sies å ha en ganske høy sensitivitet på. Totalt sett har studiene funnet 168 invasive brystkreft tilfeller og 64 DCIS (tabell 6). Tallene viser til at det er flest funn av invasive brystkreft tilfeller sammenlagt, og langt under halvparten så mange tilfeller av DCIS. Sensitiviteten til MRI på DCIS varierer fra studier med 40-100 prosent og har kommet frem i nyere tid at er mye høyere enn ved mammografi. Vi kan tenke oss at bruk av mammografi i sin helhet ikke vil gi noen høyere oppdagelse for kvinner i alderen 25-50 år (Price 2012). Noe grunnlag på dette er at MRI vil oppdage de aller fleste type brystkrefttilfeller, mammografi har derimot noe høyere sensitivitet ved DCIS enn ved MRI. Mammografi kan vi derfor kanskje se på som noe unødvendig bruk av ressurser, i tillegg til den ekstra strålingen det gir kvinnen som kan bidra til utvikling av kreft eller bilateralt sykdom (Price 2012).

#### 5.4 Aldersgruppen til kvinnene

Vi kan se at studiene tar for seg noe forskjellige aldersgrupper, der Leach et al.(2005) tar for seg kvinner i alderen fra 35 år og opp til 50 år(unntatt et tilfelle på 55 år). Sardanelli et al.(2007) tar for seg kvinner fra fylte 25 år og til 79 år. Kriege et al.(2004) tar for seg kvinner fra 19 år og frem til 72 år Warner et al.(2004) tok for seg kvinner i alderen 26,4-64,8 år(26-65 år), Kuhl et al. (2004) hadde med kvinner i alderen 27- 59 år og alderen på kun de med mutasjon var 27-51 år. Reidl et al. (2007) tok med kvinner i alderen 20- 80 år, noe som spriker fra litt fra de andre seks studiene som tok litt kortere aldersmellomrom og ved å ta med så mange aldere kan studiet vise til sider som ikke får frem viktigheten rundt modalitetene, i form av at den tar for seg kvinner før 30 år som har en lav risiko for å utvikle brystkreft. I tillegg tar den med kvinner som har nådd menopause alderen, og som derfor ikke vil gi god oversikt for hvilken modalitet som best kan ta for seg kvinner opp til 50 år.



De andre studiene som tok for seg kvinner over 50 år, holdt seg somregel innenfor ti år, unntatt Sardanelli et al.(2007) som tok med kvinner opp til 79 år. I helhet kan vi se for oss at det å ta med kvinner over 50 år, kan gi et dårligere utgangspunkt for hvilken modalitet som vil gi best oppdagelse for kvinnene i yngst alder og frem til kvinnen når menopause alder og MRI mister noen av sine kvaliteter ved å kunne oppdage brystkreft. Vi ser at mange av artiklene tar for seg å starte ved en tidligere alder enn 25 år som vi valgte oss, og det sies å være sjeldent at kvinner med BRCA1/2 blir syke før 30 års alderen, det er først da sjansen øker (Møller 2005).

Vi vet at kvinner når menopause i 50 årene og at brystene forandrer seg fra sin opprinnelige tette vevsform til et bryst bestående av mer fettete brystvev. Denne tilstanden kan gjøre det vanskeligere for MRI å oppdage alle funn like godt som hos kvinner før de fyller 50 år og får tett kjertel- og brystvev. Vi kan med dette kanskje se at studiene utenom Leach et al. (2005) som tar for seg i hovedsak kvinner opp til 50 år, vil gi et mer spredt utgangspunkt for at vi kan hente ut relevante tall og prosenter rundt kun kvinner i fra 25 år og opp til kvinnen når menopause alder (50 år). Det anbefales å starte mammografi screening ved fylte 20-25 for de med BRCA1 og 25-30 år ved BRCA2 (Price 2012). Sensitiviteten til MRI minker for kvinnene når de når menopause og er derfor ikke av like høy diagnostisk verdi som før, men det vi kan se er at omlag 50 prosent av kvinnene som bærer et mutasjons gen utvikler brystkreft før fylte 50 år. NGAK-retningslinjer sier at det anbefales at kvinnene starter MRI og mammografi screening årlig etter fylte 25 år og at det vil diskuteres med de som ønsker det om profylaktisk mastektomi (Møller 2009).

## 5.5 Mangler i artiklene

Det er blitt observert forskjeller i et av studiene, Leach et al.(2005) studien har et annet resultat i tabellene sine enn det som står skriftlig i artikkelen under resultatene. Leach et al. (2005) ser vi store forskjeller mellom spesifisiteten ved mammografi og MRI under gruppen kvinner med BRCA 1 og har familiær slektning i første ledd med mutasjonen. Under sensitivitet på mammografi er det 23 prosent, men hos MRI gir det en sensitivitet på hele 92 prosent som gir en prosentforskjell på 69.

Under tabellen finner vi at BRCA 2 og kvinner med familie i første ledd som bærer mutasjonen at sensitiviteten er 50 prosent, som er generelt mye lavere enn de andre studiene og at sensitiviteten er på 58 prosent, som er relativt ulik den de andre syv studiene. Dette er informasjon som er plukket ut av tabellen i resultatene, i den skriftlige delen gir Leach et al.(2005) uttrykk for at sensitiviteten er enda lavere ved 33 prosent ved mammografi og 67 ved MRI.

Det er fortsatt et lavt tall for MRI i sammenligning med de andre studiene. Det finnes ingen indikasjon som vi har funnet for at tallene i resultatdelen og tabellen er forskjellige.

Vi tror at det kan være at det er få kvinner i resultatene som har gjort at tallene er så forskjellige i forhold til de andre studiene. Det er blant annet kun 4 kvinner med BRCA 2 som hadde påvist kreft og 2 av 86 personer med BRCA 2 som tallene er basert på.

Kuhl et al.(2004) har relativt få kvinner med mutasjon i studiet sitt på 43 kvinner, og det ble oppdaget 8 brystkreft tilfeller hos kvinnene (tabell). De har også tatt for seg høyrisiko kvinner men, de har valgt å dele dem opp i 4 grupper; kvinner med en 20 prosent livsrisiko for brystkreft, 21-40 prosent livsrisiko for brystkreft, kvinner med en historie med brystkreft og kvinner uten historie med brystkreft.

I våre resultater har vi delt kvinnene med mutasjon i en tabell og kun tatt for oss de kvinner med en 21-40 prosent høyrisiko, dermed har vi ikke inkludert kvinner med eller uten historie for brystkreft for seg selv da det er vanskelig å estimere hvilke av disse to gruppene som har mutasjon eller er en del av gruppen for 21-40 prosent høyrisiko. Det kan se ut som at dette kan endre resultatene noe og dette gir en svakhet i deres studie, dermed kan man ikke skille disse kvinnene og finne ut om det er noen korrelasjon mellom tidligere brystkreft og kvaliteten ved modalitetene. Vi har ikke inkludert de kvinnene med 20 prosent risiko fordi vi mener at de har en mye mindre sjanse for å få brystkreft enn de med 21-40 prosent risiko og de med mutasjonsgener. Kvinner overvåkes dersom de har en 20-25 prosent risiko eller mer(Price 2012). Det var hovedsakelig de kvinnene med høy prevalensen vi ville ha med i resultatene samt de med positiv test for mutasjonsgenet, fordi vi mente at det ikke ble tilstrekkelig med resultater for dem kun med mutasjonsgener i de tre studiene vi fant, Warner et al.(2004) Kuhl et al (2004) og Hagen et al. (2006).

## 5.6 Ulempen mammografi kan gi BRCA1/2- mutasjonsbærere

I følge S. Alonso Roca et al. (2011) mener "the european work grup" (EUSOMA) at det er bevis på at høyrisiko pasienter er mer strålesensitive enn andre pasienter, og at pasienter under 35 burde unngå mammografi på grunn av manglete bevis for at godene overveier stråledosen.

S. Alonso Roca et al (2011) forteller videre at flere amerikanske retningslinjer (ACS, ACR, SBI, NCCN) vil bruke mammografi på pasienter under 35 år. Dette begrunnes at pasienter med BRCA 1/2 hovedsakelig BRCA 1 har tre til seks ganger større sjanse for å utvikle brystkreft enn den vanlige populasjonen og at mammografi er derfor nødvendig for å diagnostisere brystkreft.

Brystkreft økes betraktelig ved stråling, og siden kvinner med BRCA1/2-genfeil har en feil ved sitt DNA reparerings gen, kan denne lettere ta skade av ioniserende stråling, det er derfor mest trolig ikke den beste kombinasjonen til kvinner i risiko for brystkreft å utsettes for den slags bruk av unødvendig stråling som mammografi gir (Price 2012).

Vi mener på grunnlag av at mammografi har en lav sensitivitet av ALARA (As Low As Reasonably Achievable) spiller en viktig rolle. Dersom vi kan unngå å bruke ioniserende stråling vil dette være det beste for pasientene uten å påvirke den diagnostiske verdien (Statens strålevern 2009).

## 5.7 Metodekritikk

Valget for bruk av kvalitativ metode kan begrunnes på grunnlag at vi ville finne resultater som kan være med på å styrke vår problemstilling ved å gå dypere rundt diskusjon av funn og forskjeller.

Ved bruk av kvalitativ metode kan vi prøve å få dypere innsikt i tallene og forstå hvordan forfatterne har kommet fram til de ulike resultatene. I søk ville vi finne de artiklene som ga oss flest tall og de artiklene som ga størst relevans for vår undersøkelsesgruppe. Det kan imidlertid være at sekundærlitteratur kan ha blitt utelukket ved søk og bruken av andre databaser. Det har ikke blitt foretatt søk på andre språk enn engelsk, som kanskje kunne gitt

oss flere relevante artikler. Ved bruken av engelske publikasjonskanaler mener vi at vi får de mest relevante og de største reviderte studiene som blir publisert.

De studiene som har blitt analysert har ofte referert til de andre artiklene som brukes i oppgaven vår. Noe av dette kan styrke grunnen til at de har funnet relativt like resultater, det har imidlertid ikke blitt brukt noen artikler som motsier hverandre eller gir uttrykk for at det er heterogenitet blant resultatene. Dette er noe som kan gi oppgaven vår økt validitet og hjelpe til å svare på problemstillingen. Gruppen vi ønsket å finne resultater om var kvinner med BRCA ½, det ble funnet resultater ved kvinnene i alle studiene, men det var kvinner med høy risiko for brystkreft som var majoriteten. Dette kan gi et skjevt resultat og vil påvirke hvordan vi analyserer resultatene og i forhold til svaret på problemstillingen. Det ble valgt å dele inn i to høyrisiko grupper som ville gi oss et mer homogent resultat av kvinnene.

Alderen for kvinnene innad i studiene hadde store forskjeller som skilte seg fra vår problemstilling. Alderen for disse kvinnene var under og over 25-50 år, dette endrer hvordan vi må analysere resultatene og svekker validitet ved oppgaven fordi dette gjør det vanskeligere å svare på problemstillingen.

## 6. Konklusjon

Våre resultater og funn ved kvaliteten til modalitetene gav indikasjoner for at MRI hadde en bedre sensitivitet og at spesifisiteten var så å si lik, men i favør for mammografi.

Dette kan bety at det er bedre å foreta screening med MRI for kvinner mellom 25-50 år som har en BRCA ½ mutasjon. Kvinnene i denne alderen med BRCA ½ mutasjon har en større sjanse for å utvikle brystkreft i motsetning til de over 50 år, Price (2012) forteller at kvinner under 50 år har en 50 prosent sjanse for å utvikle brystkreft av de som har BRCA ½- genet. Det kunne også være å foretrekke å bruke MRI ved screening før fylte 50 år på grunn av brystets endringer ved menopause som arter seg ved og etter 50 års alderen (Price 2012, Brekke 2013). MRI vil kunne gi et bedre bilde ved tettere bryst og mammografi vil gi et bedre bilde ved fettete bryst, derfor kan MRI før fylte 50 år gi et bedre diagnostisk bilde (Price 2012). Det blir gitt uttrykk for at MRI er den modaliteten som kan være bedre ved funn av invasiv brystkreft samt DCIS, noe som vil gi MRI en bedre oppdagelse av tidlig og utviklet brystkreft (Price 2012).

Vi mener at årlig screening ved mammografi vil kunne gi en stråledose som kan påvirke utviklingen av brystkreft, MRI er en ikke-ioniserende modalitet og vil skjerme kvinnene for stråling (Roca et al. 2011). I denne oppgaven fikk vi imidlertid ikke skilt ut kvinnene over og under 25- 50 år, men vi mener at det fortsatt finnes gyldige standpunkter for at man kan bruke MRI som screeningsmetode i vår aldersgruppe 20-50 år, da det ble vist at MRI kan gi en høyere sensitivitet også utenfor denne aldersgruppen 25 til 50 år. Vi mener for at kvinnene skal få et best mulig utgangspunkt burde muligheten rundt alle omstendigheter bli tatt til betraktning, uten at kvinnene som utvikler brystkreft i ung alder trenger å utføre profylaktisk mastektomi.

## 7. Forslag for videre arbeid

Kvinner som utvikler brystkreft som har påvist BRCA1/2 -genfeil, har opphopet livsrisiko for brystkreft(Hagen et al. 2007), de vil derfor være avhengig av en god oppfølging for tidlig oppdagelse. Med dette kan vi tenke oss at det vil være en større sannsynlighet for tidlig oppdagelse av brystkreft dersom man overveier halvårig screening hos kvinner med BRCA1/2 ved fylte 40 år. Grunnen til dette kan vi se at ligger til at brystkreft tilfeller oppstår oftest etter fylte 40 år, og med en 50 prosent sjanse før fylte 50 år (Price 2012). Vi kan tenke oss at det kan være interessant og fortsette å forske på temaet, og finne en enda bedre utvikling for oppfølgingen av kvinnene. Vi tror at lengre oppfølgingsperioder og mer konkrete valg av aldersgrupper kan vise til at MRI vil gi en bedre diagnostisk verdi for kvinner i ung alder.

## 8. Litteraturliste

### Bøker:

Kåresen, R., Wist, Erik (2012). *Kreft sykdommer*. Oslo, Gyldendal akademisk AS.

Price, J. (2012). *Handbook of breast MRI*, Cambridge university press.

Undlien, D. (2005). *Din unike arv*. Oslo, Aschehoug & Co.

### Internett:

Braut, G. S. (2013). *Screening*: Store Norske Leksikon

[online]URL:[\(http://snl.no/.sml\\_artikkel/screening\)](http://snl.no/.sml_artikkel/screening).(04/05/13)

Braut, G. S. (2013). *Spesifisitet*: Store Norske Leksikon

[online]URL:[\(http://snl.no/.sml\\_artikkel/spesifisitet\)](http://snl.no/.sml_artikkel/spesifisitet).(08/05/13)

Braut, G. S. (2013). *Spesifisitet*: Store Norske Leksikon [online]URL:

[http://snl.no/.sml\\_artikkel/spesifisitet](http://snl.no/.sml_artikkel/spesifisitet) (08/05/13)

Brekke, M. (2012). *Mammografi*: Store Norske Leksikon [online]URL:

[\(http://snl.no/.sml\\_artikkel/mammografi\)](http://snl.no/.sml_artikkel/mammografi).(22/12/12)

Danielsen, H. L., Janie Heien (2012). *Utredning av brystkreft*: Kreftlex

[online]URL:<http://www.kreftlex.no/layouts/omKreftlex.aspx>(02/05/13)

Malt, U. (2013). *Sensitivitet*: Store Norske Leksikon

[online]URL:[\(http://snl.no/.sml\\_artikkel/sensitivitet\)](http://snl.no/.sml_artikkel/sensitivitet).(08/05/13)

Møller, P., Mæhle, Lovise, Apold, Jaran (2005). *Arvelig brystkreft*: Tidsskriftet [online]URL:

<http://tidsskriftet.no/article/1295810/>(08/05/13)

Møller, P. (2009). *Arvelige syndromer med bryst- eller eggstokk-kreft*  
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXub3J3Z2FrdmVkbGVnZ3xneDozN2ZkM2E1ZDZjZjc1M2Ni> (02/05/13)

Naume, B. (2012). *Brystkreft: Oncolex* [online]URL:<http://www.oncolex.no/Bryst>.(20/12/13)

Naume, B. (2012). *Brystkreft: Oncolex*  
[online]URL:<http://www.oncolex.no/no/Bryst/Bakgrunn/Arsaker>(05/02/13)

Norsk Helseinformatikk (2013). *Overgangsalderen: Norsk Helseinformatikk*[online]URL:  
<http://nhi.no/sykdommer/kvinne/hormonbehandling/overgangsalderen-1398.html>(10/05/13)

Røttingen, J.-A. (2008). *Gentester for brystkreft og eggstokkreft: Kunnskapssenteret*  
[online]URL:  
<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/465.cms?threepagenor=1>.(03/05/13)

Statens strålevern (2009). *Berettigelse og optimalisering*[online]URL:  
[http://www.nrpa.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Center\\_6304&LeftMiddle\\_6254=6264:0:&CenterAndRight\\_6254=6304:0:27,4922:1:0:0::0:0&Center\\_6304=6312:80512::1:6321:2::0:0](http://www.nrpa.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Center_6304&LeftMiddle_6254=6264:0:&CenterAndRight_6254=6304:0:27,4922:1:0:0::0:0&Center_6304=6312:80512::1:6321:2::0:0) (14/05/13)

Stoltenberg, C. (2013). *Kohortestudie: Store norske leksikon*[online]URL:  
[http://snl.no/sml\\_artikkel/kohortstudie](http://snl.no/sml_artikkel/kohortstudie).(14/05/13)

Wist, E., et al. (2007). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft: Helsedirektoratet* [online]URL:  
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft/Publikasjoner/handlingsprogram-brystkreft.pdf> (02/03/13)



#### Artikeler Primærkilder

S. Alonso Roca et al (2011) *Breast cancer screening in high risk populations*: Radiología (English Edition) Vol. 54, 6, 2012, 490–502 [online]URL: [http://ac.els-cdn.com/S2173510713000037/1-s2.0-S2173510713000037-main.pdf?\\_tid=61a2e4ae-bccc-11e2-b2ba-00000aacb362&acdnat=1368559857\\_4dfb2608c20e83cbb1e28e2dec46c670](http://ac.els-cdn.com/S2173510713000037/1-s2.0-S2173510713000037-main.pdf?_tid=61a2e4ae-bccc-11e2-b2ba-00000aacb362&acdnat=1368559857_4dfb2608c20e83cbb1e28e2dec46c670)(13/04/13)

Sardanelli, F. (2010). *Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group*: European Journal of Cancer Vol. 46, Issue 8, 1296–1316 [online]URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804910001188>(02/05/13)

#### Artikeler Sekundærkilder

Hagen et al. (2006). Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *The Breast* Vol. 16, 4, [online]URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977607000240>(24/01/13)

Kriege et al. (2004). *Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition*. *Utgiver N Engl J Med* 2004; 351:427-437 [online]URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa031759>(09/04/13)

Kuhl et al. (2005). *Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer*. *JCO* vol. 23 no. 33 8469-8476 [online]URL: <http://jco.ascopubs.org/content/23/33/8469.full> (26/04/13)

Leach et al. (2004). *Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)*. *The Lancet* Volume 365, Issue 9473, [2005, 365(9473):1769-1778][online]URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605664811>(24/01/13)

Riedl et al. (2007). *Magnetic Resonance Imaging of the Breast Improves Detection of Invasive Cancer, Preinvasive Cancer, and Premalignant Lesions during Surveillance of Women at High Risk for Breast Cancer*. Clin. Cancer Res 13; 6144Cancer [online]URL:

[http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/20/6144.full\(26/04/13\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/20/6144.full(26/04/13))

Sardanelli 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.[online]URL:[http://radiology.rsna.org/content/242/3/698.full\(24/01/13\)](http://radiology.rsna.org/content/242/3/698.full(24/01/13))

Warner et al. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. JAMA. 2004;292(11):1317-1325[online]URL:

[http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=199438\(09/04/13\)](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=199438(09/04/13))