

Gentester for brystkreft og eggstokkreft

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 5-2008

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Brystkreft og eggstokkreft er blant de hyppigste kreftformene som rammer kvinner i Norge. Man regner med at 5–10 prosent av disse krefttilfellene skyldes arv. Rapporten tar for seg tester for å påvise feil i BRCA-genene som forårsaker brystkreft og eggstokkreft. **Metode:** Vi søkte i databasene til Health Technology Assessment og Cochrane etter nyere systematiske oversikter som har vurdert gentesting av BRCA1 og BRCA2 for bryst- og eggstokkreft. **Resultater:** **Analytisk og klinisk validitet av BRCA-gentester:** Det er ikke mulig å trekke klare konklusjoner om hva som er den mest analytisk gyldige testen for å påvise genfeil i BRCA1- og BRCA2-genene. Full mutasjonsundersøkelse vil være den sikreste måten å fange opp en genfeil på, og det gjøres ved en kombinasjon av flere teknikker. I Norge finnes det egne prediktive tester med høy sensitivitet og spesifisitet, disse testene vil fange opp kjente norske mutasjoner. De vil identifisere mange, men ikke alle familier med mutasjoner i BRCA1/2-genene. **Forebyggende tiltak for bærere av BRCA1/2-mutasjoner:** Genetisk testing vil kunne identifisere bærere av BRCA-1/2-genfeil. Tett oppfølging *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavsplass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-193-3 ISSN 1890-1298

nr 5–2008

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) med hyppige mammografiundersøkelser og/eller MRI er et aktuelt tiltak for bærere av BRCA1- og BRCA2-mutasjoner. MRI er mer sensitiv enn mammografi, særlig hos yngre kvinner. Forebyggende fjerning av friske organer reduserer kreftrisikoen vesentlig, men fjerner den ikke helt. Forebyggende fjerning av eggstokker kan redusere risikoen for eggstokkreft med 85 til 100 prosent og brystkreft med 53 til 68 prosent. Forebyggende fjerning av bryst kan redusere risikoen for brystkreft med 85 til 100 prosent. **Etikk:** Genetisk testing har følger også for andre enn den personen som testes, og det stiller betydelige krav til informasjon og genetisk veiledning før testing skjer. **Konklusjon:** Mutasjoner i BRCA1/2-genene er assosiert med økt risiko for bryst- og eggstokkreft. Det foreligger tester for de vanligste mutasjonene i den norske befolkningen. Flere genetiske testinger trengs for å utelukke en genmutasjon. Det er fortsatt et behov for flere studier om ulike strategier for oppfølging og forebygging av kreftutvikling hos BRCA1/2-mutasjonsbærere.

Tittel Gentester for brystkreft og eggstokkreft
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*
Forfattere Lene Kristine Juvet, *forsker*
Inger Natvig Norderhaug, *forskningsleder*
ISBN 978-82-8121-193-3
ISSN 1890-1298
Rapport nr 5–2008
Prosjektnummer 424
Rapporttype Kunnskapsopsummering
Antall sider 43
Oppdragsgiver Sosial- og helsedirektoratet
Sitering Juvet LK, Norderhaug IN. Gentester for bryst og eggstokkreft.
Rapport nr 5–2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for
helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, februar 2008.

INNHOOLD

FORORD	3
SAMMENDRAG	5
EXECUTIVE SUMMARY	8
ORDLISTE	8
INNLEDNING	11
Genetisk utredning og veiledning	12
<i>BRCA1</i> - og <i>BRCA2</i> -genene	13
Analytisk og klinisk validitet	15
Oppfølging av kvinner med høy risiko for arvelig brystkreft	15
METODE	17
RESULTATER	18
BRCA gentesters analytiske validitet	19
Prevalensen av <i>BRCA1/2</i> -mutasjoner	20
Penetransen av <i>BRCA1/2</i> -mutasjoner	21
Betydning for klinisk praksis	23
DISKUSJON	25
Etiske aspekter	27
Kriterier for innføring av gentester i helsetjenesten	27
KONKLUSJON	29
REFERANSER	30
VEDLEGG	35

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i juni 2007 en forespørsel fra strategidirektøren for krefthandlingsprogrammene i Sosial- og helsedirektoratet om å utføre en kunnskapsoppsummering over dokumentasjonsgrunnlaget for BRCA-gentester.

Vi valgte å svare på forespørselen ved å gi en oversikt over den internasjonale litteraturen basert på kunnskapsoppsummeringer fra våre internasjonale samarbeidspartnere (HTA-rapporter og andre systematiske oversikter). I tillegg har vi også lagt vekt på informasjon fra norske studier fordi ulike populasjoner kan ha ulike mutasjoner og ulik forekomst av mutasjoner.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Lene Kristine Juvet (prosjektleder)
- Inger Natvig Norderhaug (forskningsleder)

Følgende har kommet med faglig innspill til rapporten: professor Rolf Kåresen (UUS), overlege Torunn Fiskerstrand (Haukeland US) og seniorrådgiver i Bioteknologinemnda Grethe Foss.

Hanne Thürmer
Avdelingsdirektør

Inger Norderhaug
Forskningsleder

Lene Kristine Juvet
Forsker

Oppsummering

Brystkreft og eggstokkreft er blant de hyppigste kreftformene som rammer kvinner i Norge. Man regner med at 5–10 % av disse krefttilfellene skyldes arv. Rapporten tar for seg tester for å påvise feil i BRCA-genene som forårsaker brystkreft og eggstokkreft.

Analytisk og klinisk validitet av BRCA-gentester:

Det er ikke mulig å trekke klare konklusjoner om hva som er den mest analytisk gyldige testen for å påvise genfeil i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene. Full mutasjonsundersøkelse vil være den sikreste måten å fange opp en genfeil på, og det gjøres ved en kombinasjon av flere teknikker. I Norge finnes det egne prediktive tester med høy sensitivitet og spesifisitet, disse testene vil fange opp kjente norske mutasjoner. De vil identifisere mange, men ikke alle familier med mutasjoner i *BRCA1/2*-genene.

Forebyggende tiltak for bærere av BRCA1/2-mutasjoner:

Genetisk testing vil kunne identifisere bærere av *BRCA1/2*-genfeil. Tett oppfølging med hyppige mammografiundersøkelser og/eller MRI er et aktuelt tiltak for bærere av *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner. MRI er mer sensitiv enn mammografi, særlig hos yngre kvinner. Forebyggende fjerning av friske organer reduserer kreftrisikoen vesentlig, men fjerner den ikke helt. Forebyggende fjerning av eggstokker (profylaktisk ooforektomi) kan redusere risikoen for eggstokkreft med 85 til 100 % og brystkreft med 53 til 68 %. Forebyggende fjerning av bryst (profylaktisk mastektomi) kan redusere risikoen for brystkreft med 85 til 100 %.

Etiske betraktninger

Genetisk testing har konsekvenser også for andre enn den personen som testes, og reiser derfor mange etiske spørsmål. Det bør derfor stilles betydelige krav til informasjon og genetisk veiledning før genetisk testing skjer.

Konklusjon

Mutasjoner i *BRCA1/2*-genene er assosiert med økt risiko for bryst- og eggstokkreft. Det foreligger tester for de vanligste mutasjonene i den norske befolkningen. Testene vil kunne gi verdifull informasjon til medlemmer av familier med kjent mutasjon. Flere genetiske testinger trengs for å utelukke en genmutasjon. Det er fortsatt et behov for flere studier om ulike strategier for oppfølging og forebygging av kreftutvikling hos *BRCA1/2*-mutasjonsbærere.

Sammendrag

Bakgrunn

Årlig rammes i underkant av 3000 kvinner av brystkreft. Eggstokkreft forekommer ikke like hyppig, og rammer rundt 400 kvinner i Norge. Man regner med at fem til ti prosent av disse krefttilfellene skyldes arv. Med arvelig brystkreft eller eggstokkreft forstås kreft som i hovedsak er forårsaket av medfødte arvelige egenskaper. Klinisk er det ofte vanskelig å skille pasienter med arvelig brystkreft eller arvelig brystkreft fra pasienter med brystkreft eller eggstokkreft av annen årsak. Ofte vil utvikling av brystkreft og eggstokkreft i ung alder gi mistanke om en arvelig komponent. Det er identifisert to gener, *BRCA1* og *BRCA2*, der kjente mutasjoner er knyttet til utvikling av bryst- eller eggstokkreft.

En genetisk test vil gi informasjon som berører andre medlemmer av familien. Det er et spørsmål om genetisk testing kan redusere forekomst og sykkelighet ved arvelig brystkreft mer enn eksisterende strategi basert på vurdering av familiehistorie. Kunnskapssenteret har på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet utarbeidet en kort oversikt over dokumentasjonsgrunnlaget for *BRCA*-gentester.

Metode

Vi søkte i databasene Health Technology Assessment (HTA) og Cochrane etter nyere systematiske oversikter som har vurdert gentesting av *BRCA1* og *BRCA2* for bryst- og eggstokkreft.

Resultater

Vi inkluderte fire systematiske oversikter som har sammenfattet studier om ulike typer *BRCA*-gentester. Vi sammenfattet også forekomsten av *BRCA1/2*-mutasjoner i forskjellige populasjoner (prevalens) og sannsynlighet for å utvikle kreft når *BRCA*-mutasjon er til stede (penetrans). I tillegg så vi på effekten av forebyggende tiltak for *BRCA*-mutasjonsbærere.

BRCA-gentesters analytiske og kliniske validitet:

- Det finnes en rekke tester for disse mutasjonene, men ingen test kan påvise alle mutasjoner i *BRCA1/2*-genene. Det er ikke mulig å trekke klare konklusjoner om hva som er den mest analytisk gyldige testen for å påvise mutasjoner i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene.
- Full mutasjonsundersøkelse vil være den beste genetiske testen, og det gjøres ved bruk av en kombinasjon av flere teknikker.
- Egne prediktive tester er de mest brukte for å finne de vanligste mutasjonene i en populasjon. Testene vil kunne identifisere mer enn 50 % av mutasjonsbærerne.

- I Norge finnes det egne prediktive tester med høy sensitivitet og spesifisitet. Testene vil kunne fange opp mange, men ikke alle familier med mutasjoner i *BRCA1/2*-genene.

Forekomst av *BRCA1/2*-mutasjon i populasjoner (prevalens)

- Det er store variasjoner i utbredelsen av mutasjoner i forskjellige populasjoner. Det vil derfor være vanskelig å overføre resultater fra én populasjon til en annen populasjon.
- Det er gjort få studier på hele populasjoner for å kunne angi prevalensen til *BRCA1/2*-mutasjoner. I en gjennomgang av mange forskjellige populasjoner er beregningen at 1 av 397 har mutasjon i *BRCA1/2*-genet.
- Det finnes flere populasjoner som har høyere prevalens for *BRCA1/2*-mutasjoner (såkalte founder-mutasjoner¹). De fleste studier er gjort på disse populasjonene.
- I Norge er det fire *BRCA1*-mutasjoner som blir klassifisert som founder-mutasjoner.

Sannsynligheten for å utvikle kreft ved *BRCA*-mutasjon (penetrans):

- Mer enn tusen mutasjoner i *BRCA1/2*-genene er funnet, men den kliniske effekten for mange av disse mutasjonene er ikke tilstrekkelig karakterisert.
- Resultater fra studier i forskjellige populasjoner viser en høyere beregnet penetrans for å utvikle kreft) ved fylte 70 år for *BRCA1*-mutasjoner enn for *BRCA2*-mutasjoner (65 mot 45 % for brystkreft og 39 mot 11 % for eggstokkreft).
- En høyere penetrans er observert i familier med *BRCA*-mutasjon og mange krefttilfeller (penetrans opptil 87 %).
- Norske studier viser at bærere av de fire vanligste *BRCA1*-mutasjonene har penetrans på 58 % (51-66 %) for å utvikle brystkreft eller eggstokkreft før fylte 70 år.
- Vi har ikke identifisert studier som har estimert penetrans for *BRCA2*-mutasjoner i den norske befolkningen.

Forebyggende tiltak for bærere av *BRCA1/2*-mutasjoner:

- Tett oppfølging med hyppige mammografiundersøkelser og/eller MRI er et aktuelt tiltak for dem som har *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner. MRI er mer sensitiv enn mammografi, særlig hos yngre kvinner.
- Kjemoprevensjon reduserer risiko for bryst- og eggstokkreft, men har til dels alvorlige bivirkninger (økt risiko for endometriskancer og trombose).
- Resultater fra kohort- og kasus-kontroll-studier har vist at forebyggende fjerning av eggstokker (profylaktisk ooforektomi) kan redusere risikoen for eggstokkreft med 85 til 100 % og brystkreft med 53 til 68 %.
- Resultatene i studiene viste at forebyggende fjerning av bryst (profylaktisk mastektomi) reduserte risikoen for brystkreft med 85 til 100 %.

Etiske betraktninger

Genetisk testing har konsekvenser også for andre enn den personen som testes, og reiser derfor en rekke etiske spørsmål. Det bør derfor stilles betydelige krav til informasjon og genetisk veiledning før genetisk testing.

¹ Founder-mutasjon: mutasjon som er videreført av en liten gruppe individer som er opphav til dagens populasjon.

Konklusjon

Mutasjoner i *BRCA1/2*- genene er assosiert med økt risiko for bryst- og eggstokkreft. Ingen spesifikk test kan fange opp alle mutasjoner i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genene. Det foreligger tester for de vanligste mutasjonene i den norske befolkningen. Testene vil kunne gi verdifull informasjon til medlemmer av familier med kjent mutasjon. Det er fortsatt et behov for flere studier om ulike strategier for å følge opp og forebygge kreftutvikling hos bærere av *BRCA1/2*-mutasjoner.

Executive summary

Background

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women. In 2005, there were about 3000 incident cases of breast cancer in Norway. Ovarian cancer is less common, with about 400 cases each year. Although breast cancer is relatively common, only about 5-10 % of cases are due to inheritance of highly penetrant cancer susceptibility genes. The genes are also associated with an increased risk of ovarian cancer. The two main genes that confer susceptibility to breast and ovarian cancer are the *BRCA1* gene and the *BRCA2* gene. The mutations in these genes are associated with both the hereditary breast cancer and hereditary ovarian cancer. One characteristic of inherited breast and ovarian cancer is that cancer usually appears at younger age.

There is a question if genetic testing can reduce the incidence and morbidity of cancer more than the existing strategy based on documenting families with an inherited predisposition to cancer. The Directorate for Health and Social Affairs has asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to summarize the documentation of the genetic testing of *BRCA1* and *BRCA2* and the clinical outcome of the testing.

Methods

We have performed a search for systematic reviews in Cochrane Library and Health technology Assessment databases until September 2007.

Results

Data has been gathered from four systematic reviews that have summarised published literature on genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2* for breast and ovarian cancer. *BRCA1* and *BRCA2* are very large genes. Since the cloning of *BRCA1* and *BRCA2*, more than a thousand mutations have been identified in these genes. From the published literature, there is no compelling evidence to suggest that one genetic test performs better than another. To ensure a full mutation screen more than one method need to be used. Different populations have different mutations. Hence, the type of mutation analysis required often depends on population or subpopulations. Individuals from families with known mutations can more easily be tested specifically for them. Population were specific *BRCA* mutations are clustered because of a common ancestors are so called founder population.

Cancer risk in family history risk groups are estimated by determining the prevalence of the mutation and its penetrance for breast and ovarian cancer. The prevalence of mutations varies according to the geographic and ethnic origin(s) of the population. Few direct measures of the prevalence of clinically important *BRCA1* or *BRCA2* mutations in a general population have been published. Models have estimated the prevalence to be about 1 in 397 in a general population. The

systematic reviews find that many (up to 36 %) women with breast cancer who are mutation carriers report no family history of breast or ovarian cancer. A small number of clinically significant *BRCA1* and *BRCA2* mutations have been found repeatedly in different families, such as the four founder mutations most common in the Norwegian population. The prevalence of each mutation differs according to different parts of the country.

The penetrance or cumulative lifetime risk of breast cancer in women who carry these inherited gene mutations is estimated to 65 % for *BRCA1* and 45 % for *BRCA2*, and these cancers often occur at a younger age. The penetrance for ovarian cancer in women with *BRCA1* mutations is estimated to be 39 % and is slightly lower, 11 %, in women who carry *BRCA2* gene mutations.

The cumulative lifetime risk of breast or ovarian cancer in Norwegian women who carry one of the four *BRCA1* founder mutations is approximately 58 % (51-66 %).

Increased surveillance, chemoprevention and prophylactic surgeries are standard options for the effective medical management of mutation carriers. Prophylactic surgery was associated with a reduced risk of breast and ovarian cancers in short term cohort studies. However, optimal management of female carriers who choose to undergo prophylactic surgeries is still poorly understood. International guidelines recommend testing for mutations only when an individual has personal or family history features suggestive of inherited cancer susceptibility, the test can be adequately interpreted, and results will aid in management. Genetic counselling is recommended prior to testing.

Conclusion

There exist several genetics tests for *BRCA* gene mutations; no test can detect all mutations in *BRCA1* or *BRCA2* genes. Testing primarily benefits families in which a *BRCA1/2* mutation has been discovered. Individuals from Norwegian families with known mutations can easily be tested specifically for that mutation. There are still limited data on the appropriate medical management for *BRCA* mutation carriers, and more studies are needed to resolve this.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway

Ordliste

Foundermutasjon: Mutasjon som er videreført av en liten gruppe individer som er opphav til dagens populasjon.

Mastektomi: Kirurgisk fjerning av bryst

Ooforektomi: Kirurgisk fjerning av eggstokker

PCR (polymerase kjedereaksjon): Teknikk for å mangfoldiggjøre bestemte DNA-områder. Forstås her som teknikk som lager tilstrekkelig mengde prøvemateriale for videre analyse av *BRCA1/2* mutasjoner

Penetrans: Er her definert som den kumulative risiko for å utvikle kreft ved *BRCA1/2*- mutasjon, enten opp til en viss alder eller på livstid. Eller sannsynlighet for å utvikle kreft når mutasjonen er til stede.

Prediktive gentester: En gentest som brukes for å påvise eller utelukke bærertilstand for arvelige sykdommer i en familie med kjent mutasjon.

Prevalens: Er her definert som forekomst av *BRCA1/2*-mutasjoner i en populasjon.

Innledning

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og i den vestlige verden. I Norge var det 2798 som fikk brystkreft i 2005, inkludert 18 menn (1). Nesten 1 av 10 kvinner vil oppleve å bli diagnostisert med brystkreft. Det er ingen sikker kunnskap om årsakene til kreftsykdommen, men risiko synes å være knyttet til arv, hormonelle og sosioøkonomiske forhold, høyde og vekt (1). Man regner med at fem til ti prosent av brystkrefttilfellene er arvelig betinget, og derfor har kvinner med nære slektninger som har utviklet brystkreft i utgangspunktet en økt risiko (2). For å redusere sykkelighet og dødelighet ved brystkreft er mammografi en viktig undersøkelse (3,4). Stortinget har vedtatt at alle kvinner mellom 50 og 69 år skal få tilbud om mammografi hvert annet år.

Med arvelig brystkreft forstås brystkreft som i hovedsak er forårsaket av medfødte arvelige egenskaper. Klinisk er den enkelte pasient med arvelig brystkreft ofte vanskelig å skille fra pasienter med brystkreft av annen årsak. Ofte vil utvikling av brystkreft i ung alder gi mistanke om en arvelig komponent. Arvefaktorene som gir brystkreft, kan også gi kreft i andre organer. Den viktigste assosierte kreftform er arvelig eggstokkreft. Det man til vanlig omtaler som arvelig brystkreft (der genmutasjonen er funnet), er arvelig bryst-/eggstokkreft som skyldes feil i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genene. Disse genene ble oppdaget i 1994 og 1995 (5-7).

Eggstokkreft er den sjette vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Risikoen for å få sykdommen øker inntil 60-årsalderen, men også unge kvinner kan rammes. I 2005 var det 402 kvinner som fikk eggstokkreft (1). Symptomene på eggstokkreft er vage, noe som gjør at sykdommen er vanskelig å oppdage. Nettopp fordi eggstokkreft er vanskelig å oppdage, har 60 prosent av kvinnene spredning når diagnosen stilles. Risikofaktorene for denne kreftformen er for det meste ukjente, men både arv og hormonelle forhold spiller trolig en rolle.

Om lag 5–10 % av all brystkreft og eggstokkreft opptrer i familier hvor slik sykdom er arvelig (8). Hos familier med arvelig bryst-/eggstokkreft opptrer brystkreft oftere ved tidlig alder og oftere i begge brystene enn ved sporadisk brystkreft. Tilsvarende opptrer eggstokkreft også litt tidligere i disse familiene i forhold til sporadisk eggstokkreft.

Brystkreft og eggstokkreft arves såkalt autosomt dominant². Barn av en person med genmutasjon vil ha 50 prosent sjanse for å arve mutasjonen. På verdensbasis er

² Sykdommer følger ulike arvemønstre. Ved enkel arv, når bare ett par gener er involvert, snakker man om autosomal eller kjønnsbundet og dominant eller recessiv arv. Autosomal arv innebærer at genparet sitter på et av de 22 par autosomer; ved kjønnsbundet arv følger sykdommen et av

over 1000 forskjellige mutasjoner rapportert i hvert av *BRCA*-genene. Informasjon om forekomst av mutasjoner på populasjonsnivå foreligger sjelden fordi det er kostbart og teknisk vanskelig å screene hele populasjoner på grunn av ulike typer mutasjoner.

GENETISK UTREDNING OG VEILEDNING

Det foreligger ingen konsensus internasjonalt om hva som er en genetisk test. Bioteknologiloven definerer genetiske undersøkelser som alle typer analyser av menneskets arvestoff, både på nukleinsyre- og kromosomnivå, av genprodukter og deres funksjon, eller organundersøkelser, som har til hensikt å gi informasjon om menneskets arveegenskaper (10).

Norsk gruppe for brystkreft og Norsk gruppe for arvelig kreft har følgende anbefaling for henvisning til genetisk utredning, og presiserer at både mors og fars familiehistorie må vurderes (11,12):

- To eller flere 1. gradsslektninger (eller 2. gradsslektninger gjennom menn) med brystkreft før 50 år.
- Opphopning av brystkreft som ved dominant nedarvet sykdom
- Brystkreft <50 år og eggstokkreft i familien
- Påvist brystkreftmutasjon i slekten
- Li Fraumeni el. Cowdens syndrom

I halvparten av familiene med tilsynelatende dominant arvelig brystkreft i Norge har man ikke funnet genmutasjon som blir påvist ved undersøkelse av de hyppigste norske mutasjonene.

Genetisk veiledning gis før genetisk testing. Det skal gis grundig informasjon om alle aspekter ved sykdommen, oppfølging og konsekvenser for familiene. Det skal gis informert samtykke før testing. Hvilken mutasjonsanalyse som blir valgt, vil avhenge av familiehistorien. For individer fra familier med kjent genmutasjon kan en prediktiv test benyttes for å bekrefte eller avkreftede den kjente mutasjonen. For individer fra familier uten kjente mutasjoner burde en ideelt sett sekvensere hele genet for å forsøke å identifisere om det er en mutasjon i *BRCA*-genene. Dette gjøres etter omfattende dokumentasjon av sannsynligheten for arvelig sykdom. I de færreste familier med opphopning av brystkreft blir det i dag påvist genmutasjon (2). I familier med arvelig brystkreft kan det også inntreffe tilfeller av brystkreft av annen årsak (2). Bioteknologiloven sidestiller resultat av familieutredninger med resultat av DNA-mutasjonsanalyser når det gjelder vern mot uvedkommendes innsyn (10).

kjønnskromosomene (X, Y). Ved dominant arv er det tilstrekkelig at ett gen inneholder en feil; ved recessiv arv må begge gener i et genpar inneholde feil for å gi sykdom (9).

Ved arvelig kreft er autosomal dominant arv det vanlige mønsteret.

I tillegg til enkel arv, kan sykdommer arves multifaktorielt, og dette gjelder de fleste alminnelige sykdommer. Slike sykdommer har sin årsak i et samspill mellom flere genpar og miljøfaktorer. Dette gjelder også de fleste alminnelige kreftsykdommene (9).

(<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1999/NOU-1999-20/4.html?id=141854>)

BRCA1- OG BRCA2-GENENE

BRCA1- og *BRCA2*-genene koder for proteiner som normalt reparerer skader på arvestoffet (DNA). Mutasjoner i slike gener gjør at DNA-skader ikke blir reparert og derfor akkumuleres i cellen (8). Fordi disse genene arves autosomt med en kopi fra hver av foreldrene, vil ikke et mutert gen nødvendigvis føre til kreft. Men fordi mutasjonen fører til nedsatt DNA reparasjon vil den andre kopien av genet oftere kunne mutere (8). Mutasjoner i andre gener, som P53 (Li Fraumeni syndrom) og PTEN (Cowden syndrom) kan også føre til brystkreft, men er svært sjeldne (2).

En håndfull forskjellige *BRCA1*-mutasjoner (foundermutasjoner) går igjen i enkelte norske familier med økt hyppighet av brystkreft og eggstokkreft (2). Foundermutasjoner er mutasjoner som overlever i en befolkning når sykdommen vanligvis inntreffer etter at de affiserte individer har reproduisert seg. De fire hyppigste mutasjoner i Norge er; *BRCA1* 1675delA, *BRCA1* 1135insA, *BRCA1* 816delGT og *BRCA1* 3347delAG, som alle fører til et forkortet og dermed ikke-funksjonelt BRCA1-protein (13,14).

Personer som er bærere av mutasjon vil ikke nødvendigvis utvikle kreft. Derfor er det nyttig å estimere risiko for kreftutvikling av en gitt mutasjon. Penetransen er definert som den kumulative risiko for utvikle kreft ved *BRCA1/2*-mutasjon, enten opp til en viss alder eller på livstid. For *BRCA1*- og *BRCA2*-genmutasjoner er penetransen høy, men ikke komplett.

Molekylære metoder og protokoller for BRCA1/2-mutasjonstest

BRCA1- og *BRCA2*-gentesting anvendes for å vurdere en persons risiko for å utvikle bryst- eller eggstokkreft. Det finnes flere molekylærbiologiske metoder for å påvise *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner. Det finnes over 1000 ulike mutasjoner i disse genene. Genetiske tester for mutasjoner kan bli gjort på individets DNA, mRNA eller protein. I en klinisk sammenheng vil det være viktig å identifisere de mutasjoner som er assosiert med utvikling av sykdom.

DNA-amplifisering

Ved å lage mange kopier av et gen kan man få materiale for videre analyse. DNA-amplifisering med PCR³ er den vanligste metode for å kopiere et gen eller en del av et gen. PCR-produktet må deretter sekvenseres⁴ for bekreftelse av den aktuelle mutasjon (8). Flere av metodene beskrevet nedenfor forutsetter en PCR-amplifisering.

Multiplex Mutagenically Separated PCR (MS-PCR) er en forholdsvis ny PCR-metode som ble utviklet for å fange opp flere kjente mutasjoner samtidig (15). For hver mutasjon blir tre primere tilsatt (en felles, en villtype og en mutert som er lengre enn de andre). Under PCR-reaksjonen vil det dannes produkter med forskjellige størrelse hvis det er en mutasjon til stede, disse kan deretter identifiseres på en gel. PCR-baserte metoder som MS-PCR brukes for å fange opp kjente mutasjoner i spesifikke populasjoner.

³ PCR (polymerase chain reaction) er en metode som kopierer opp DNA slik at det er nok materiale for en analyse.

⁴ Sekvensering: Metode som bestemmer gensekvensen i DNA. Kan også forstås som en kartlegging av DNA.

Direkte sekvensanalyse (DSA)

Direkte sekvensering (DSA) er primær strategi for å finne en ukjent mutasjon. Dette er den mest sensitive av de tilgjengelige metodene. Teknikken er både tids- og kostnadskrevede fordi hele genet må sekvenseres (8). DSA-teknikken vil ikke fange opp store forandringer i genet (f.eks. rearrangeringer som delesjoner, inversjoner, eller duplisering). Store rearrangeringer i *BRCA1*- og *BRCA2*-gener er observert hos familier med bryst- og eggstokkreft (8). Disse kliniske relevante mutasjonene utgjør ca 12 % av mutasjonene eller krefttilfellene (8,16). Sekvensering (DSA) blir ofte benyttet som referansestandard til tross for at metoden ikke identifiserer alle relevante mutasjoner. Forskingen innen molekylærbiologiske metoder er i rask utvikling, og DSA kan i fremtiden bli både raskere og mindre kostnadskrevede enn det den er i dag.

Multistep-analyse

Flere metoder kan brukes før sekvensering (DSA) for å pre-screene et gen for mutasjoner. Teknikkene kalles også gene-scanning og er godt egnet for å finne punktmutasjoner. En annen fordel er at metodene er raske og lite kostnadskrevede. Det er flere teknikker for multistepanalyse: SSCP (Singel strand conformation polymorphism), DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography), HA (heteroduplex analysis) og CSGE (conformation sensitive gel electrophoresis) er ofte brukt. Teknikkene er basert på å gjenkjenne en heteroduplex med en mutert og en villtype DNA-tråd fordi den vil forandre vandringshastigheten av molekylet gjennom en gel eller matriks (8).

CDGE (constant denaturant gel electrophoresis) og DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) er godt egnet til å finne punktmutasjoner som forandrer smeltekaraktistika av dobbeltrådet DNA. Også disse metodene vil ha begrensninger for å fange opp store rearrangeringer av genene. Påvisning av mutasjoner ved multistep analyse blir ofte brukt for å teste større populasjoner for å bestemme frekvensen av en mutasjon.

Teknikker som fanger opp store rearrangeringer

Flere av teknikkene er som nevnt tidligere ikke egnet til å påvise store rearrangeringer. Southern blot hybridisering kan påvise noen mutasjoner inkludert store rearrangeringer, men teknikken er tidkrevende og få analyser kan gjøres om gangen.

To andre PCR-baserte teknikker er også aktuelle for å påvise rearrangeringer. "Quantitative/semi-quantitative-fluorescent" PCR (QF-PCR) er en metode som baserer seg på en konkurrerende PCR-strategi, men det trengs ett stort antall fluoriserende prober hvis en skal analysere hele genet. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) er sett på som den mest lovende metode for å fange opp mutasjoner inklusiv store rearrangeringer. MLPA er en PCR-basert metode som baserer seg på en hybridisering mellom universelle primere og prøve-DNAet, for deretter oppamplifisere og gjøre semikvantitativ analyse av det resulterende PCR-produktet.

Proteinanalyser

For å påvise mutasjoner som forandrer proteinstruktur og funksjon er metoden protein truncation test (PTT) ofte brukt (8). PTT-testen bruker DNA eller RNA som utgangspunkt for PCR eller RT-PCR. PCR-produktet blir transkribert og translert ved bruk av in vitro-translasjonsteknikk⁵ som syntetiserer proteinet. Størrelsen til proteinet blir da sammenlignet med størrelsen til et normalt protein på en SDS-PAGE gel. Metoden er rask og effektiv og kan påvise store rearrangeringer i de

⁵ Kit; TNT Quick Coupled Transcription/Translation System (Promega)

kodende regionene i *BRCA1/2*-genene (8). En annen metode er immunhistokjemisk analyse (IHC) hvor antistoffer mot amino- og karboksyenden av proteinet blir gjenkjent, og måler en kvantitativ reduksjon i aktivitet ved mutasjon relativt til normalt vev (8). Stop codon assay kan også bli brukt for å identifisere mutasjoner som lager proteiner som er kortere enn normalt (8).

ANALYTISK OG KLINISK VALIDITET

Analytisk validitet beskriver i hvilken grad analyseresultatene gir korrekt informasjon om det som ønskes undersøkt. Det bør være en sammenheng mellom testresultatet og genotype, noe som gir mulighet til å påvise mutasjon i et individs gen. En forutsetning for at vi skal ha nytte av en genetisk test er at testen har gode diagnostiske egenskaper, dvs. at den skiller godt mellom mutasjon og ikke mutasjon i genet. Analytisk sensitivitet beskriver evnen testen har til å påvise den eller de mutasjoner den var laget for å påvise. Analytisk spesifisitet beskriver i hvilken grad testen korrekt klassifiserer prøver som negative når prøven ikke har de mutasjonene det testes for. Tester med høy spesifisitet er viktige for å unngå å feildiagnostisere friske individer. Testens reliabilitet bestemmes av om de samme resultatene forekommer hver gang testen blir kjørt. Sekvensering (DSA) blir ofte brukt som referansestandard i studiene, men har sine begrensinger som vil påvirke den analytiske validiteten (8).

Klinisk validitet forutsetter sammenheng mellom testresultatet (*BRCA1/2*-mutasjoner) og fenotype som her vil si utvikling av bryst- eller eggstokkreft. Klinisk validitet bestemmes både av analytisk validiteten for testen som benyttes og forholdet mellom mutasjonen og fenotypen (penetransen). Klinisk validitet kan beskrives ved klinisk sensitivitet og spesifisitet, og som positiv og negativ prediktiv verdi (PPV og NPV). PPV er sannsynligheten for at personer med positivt testresultat vil utvikle sykdom, mens NPV er sannsynligheten for at individer med negativt testresultat ikke vil utvikle kreft (8). Den kliniske validiteten er også påvirket av genetisk heterogenitet (kreft kan utvikles som et resultat av varianter av samme gen eller andre gener) og av penetrans. For *BRCA1/2* vil heterogenitet redusere den kliniske sensitiviteten og den ufullstendige penetransen redusere PPV for et positivt resultat. Dette kompliseres ytterligere ved at den nåværende teknologi ikke påviser alle kreft-relaterte mutasjoner, og at andre faktorer også influerer utviklingen av sykdommen (8). Det vil være viktig å stadfeste den analytiske og kliniske validiteten til den genetiske testen før den eventuelt tas i bruk (8).

OPPFØLGING AV KVINNER MED HØY RISIKO FOR ARVELIG BRYSTKREFT

Genetisk testing vil først og fremst ha en verdi dersom påvisning av mutasjon kan knyttes til tiltak som reduserer risiko for kreftutvikling. Aktuelle tiltak er regelmessig oppfølging eller profylaktisk fjerning av bryst (mastektomi) eller eggstokker (ooforektomi). Norsk gruppe for brystkreft og Norsk gruppe for arvelig kreft anbefaler regelmessig oppfølging (11,12).

- Kvinner med påvist risiko for arvelig brystkreft ut fra familiehistorie (ikke påvist genfeil) bør starte årlig mammografiundersøkelse fra 30-årsalder.
- Kvinner uten påvist genfeil kan ved fylte 60 år overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert 2. år.
- Ved påvist *BRCA*-genfeil anbefales årlig MR fra 25-årsalder.

Profylaktisk fjerning av bryst er til en viss grad brukt ved utenlandske sentre, men i mindre grad i Norge. Profylaktisk fjerning av eggstokkene etter fertil periode benyttes også i Norge. Pasienter med arvelig brystkreft behandles fortsatt etter de samme retningslinjer som pasienter med sporadisk brystkreft.

Metode

Litteratursøk

Vi søkte etter nyere systematiske oversikter i HTA- (Health Technology Assessment) og Cochrane-databasen som har vurdert gentesting av *BRCA1* og *BRCA2* for bryst og eggstokkreft. Søkene ble utført juni 2007 og oppdatert i september 2007.

Søketermer:

BRCA1, *BRCA2*

Vi identifiserte norske studier fra de systematiske oversiktene.

Inklusjonskriterier:

HTA-rapporter og systematiske oversikter som har rapportert diagnostiske egenskaper og klinisk nytte ved *BRCA1*- og *BRCA2*-gentester

Populasjon:

Kvinner/menn aktuelle for *BRCA1*- og *BRCA2*-testing

Intervensjon.

BRCA1- og *BRCA2*-testing

Endepunkt:

Testenes validitet (sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV) i forhold til genotype
Prevalens
Penetrans
Klinisk validitet/nytte

Språk:

Engelsk- og skandinaviskspråklige artikler.

Resultater

Litteratursøk

Litteratursøket identifiserte 6 HTA-rapporter. En rapport ble ekskludert fordi den var fra 1999, en rapport ble ekskludert fordi den kun listet opp tester for eggstokkreft.

Vi inkluderte følgende fire systematiske oversikter:

CADTH 2006 *BRCA1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: a systematic review of clinical evidence* (8).

AETMIS 2006 *Contribution of BRCA1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Summary report* (15).

AHRQ 2005 *Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evidence synthesis* (16).

AAHTA 2007 *Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review* (17).

De systematiske oversikten ble kvalitetsvurdert etter bruk av sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter. To personer i prosjektgruppen (LKJ og INN) vurderte kritisk de systematiske oversiktene med hensyn på metodisk kvalitet (studiekvalitet). For beskrivelse og kvalitetsvurdering av de inkluderte systematiske oversiktene henvises til vedlegg 1. Studier som omhandlet norske forhold ble identifisert fra de inkluderte systematiske oversiktene.

BRCA-GENTESTERS ANALYTISKE VALIDITET

Den systematiske oversikten fra CADTH 2006 har sett på *BRCA*-gentesters analytiske validitet (8). CADTH-rapporten (8) inkluderte 27 studier som omfattet populasjoner fra Skandinavia (inkludert Norge), Europa for øvrig, Canada og Japan, mens én studie omfattet jødiske populasjoner. Mange studier ble ekskludert fordi indeks- og referansetest ikke var anvendt på alle prøvene. Dette kan føre til en overestimering av sensitiviteten for de utvalgte studiene og verifiseringsbias. Av de inkluderte studiene var det stor variasjon i hvilke mutasjoner som ble testet. I tillegg var det store forskjeller i hvilke indekstester som ble brukt og hvilke referansetester disse ble validert mot.

Sekvensering (DSA) er ansett for å være den beste tilgjengelige referansetest. Denne ble brukt som referansetest i 14 av de 27 studiene, men ingen av disse brukte samme indekstest og samme måleenhet. Det var derfor ikke mulig med direkte sammenligning eller kombinasjon av resultatene fra disse studiene. Kun åtte av de 27 studiene refererte til korrekt presentert sensitivitets- og spesifisitetsverdier, disse ble derfor regnet på nytt i den systematiske oversikten. Spesifisiteten og sensitivitet vil variere mht til hvilke tester som benyttes for den gitte populasjonen. For hver av studiene var indekstestene sammenlignet med referansetesten og sensitivitet og spesifisitet var oppgitt.

Den analytiske validiteten varierte mye mellom studiene. Sensitivitet varierte fra 50 % til 100 %, og spesifisiteten fra 0 % til 100 %.

Resultater fra de tre studiene som omfatter norske populasjoner er vist i tabell 1. En studie undersøkte sin indekstest både på en norsk og en svensk populasjon. Testen som hadde god analytisk validitet for den populasjonen som ble testet i Norge, hadde dårlige validitet for populasjonen i Sverige (18). Ytterligere informasjon om testresultatene fra øvrige studier undersøkt i CADTH 2006 er vist i vedlegg 2.

Tabell 1. Oversikt over norske studier på genetisk testing av *BRCA1* på pasienter med kjent familiær kreftsykdom (både bryst- og eggstokkrekft) som var inkludert i CADTH 2006 (8).

Studie	Molekylært område	Analyse-enheter	Ref. test	Gentest	Sens.	Spes.
Andersen (19)	<i>BRCA1</i> exon 2,11,13-16,20,24	48 individer	SSCP	CDGE samlet	100 %	83 %
				CDGE for frameshift	100 %	86 %
				CDGE for substitusjon	100 %	98 %
				CDGE for insersjoner	100 %	98 %
				CDGE for delesjoner	100 %	89 %
Jugessur (18)	<i>BRCA1</i> exon 11	25 prøver	PTT eller CDGE for den norske populasjonen, PTT for den svenske populasjonen	REF-SSCP	90 %	80 %
				REF-SSCP	100 %	38 %
Kringen (20)	<i>BRCA1</i> exon 12	292 fragmenter	DSA	REF-SSCP	100 %	99 %

PREVALENSEN AV *BRCA1/2*-MUTASJONER

Prevalensen sier noe om hvor vanlig en mutasjon er i en populasjon. Prevalensen av mutasjoner er avhengig av geografisk område og etnisk opprinnelse av en populasjon. Prevalensestimater varierer derfor mye i forskjellige studier på grunn av seleksjon av individer, særlig i forhold til familiehistorie og alder for diagnose.

Rapporten fra ATEMIS 2006 sammenfattet prevalensen fra 106 studier sortert etter risikogrupper (15). Prevalensratene varierte mye i enkeltstudiene. ATEMIS 2006-rapporten inkluderte studier som omfattet populasjoner selektert etter krefttype, selekterte populasjoner og generelle populasjoner (15). Prevalensestimater for *BRCA1* er oppsummert i tabell 2 og prevalensestimater for *BRCA2* er oppsummert i tabell 3.

Tabell 2: Prevalens av *BRCA1* mutasjoner for forskjellige grupper av populasjoner (15)

Grupper av populasjoner	Prevalens
Familier anbefalt genetisk testing (mange krefttilfeller)	52 %
Individer henvist på grunn av familiehistorie med kreft	3,5 % – 45 %
Brystkrefttilfeller; ikke valgt etter alder ved diagnose	1,1 % – 2,6 %
Brystkrefttilfeller; valgt etter tidlig alder ved diagnose	0,7 % – 6,0 %
Eggstokkrefttilfeller (ikke selektert for alder ved diagnose eller familiehistorie)	1,9 % – 9,6 %

Tabell 3: Prevalens av *BRCA2*-mutasjoner for forskjellige grupper av populasjoner (15).

Grupper av populasjoner	Prevalens
Familier anbefalt genetisk testing (mange krefttilfeller)	32 %
Individer henvist på grunn av familiehistorie med kreft	1,2 % – 22,5 %
Brystkrefttilfeller; ikke valgt etter alder ved diagnose	1,1 %
Brystkrefttilfeller; valgt etter tidlig alder ved diagnose	1,3 % – 3,9 %
Eggstokkrefttilfeller (ikke selektert for alder ved diagnose eller familiehistorie)	0,9 % – 4,1 %

Prevalensen er generelt høyere for *BRCA1*-mutasjoner enn for *BRCA2*-mutasjoner. Prevalensen av *BRCA*-mutasjoner er lavere for brystkreft enn for eggstokkreft blant kreftpasienter som ikke er selektert pga familiehistorie. Dette tilsier at man oftere vil finne en mutasjon hos eggstokkreftpasienter enn hos brystkreftpasienter. Blant kvinner med brystkreft som er bærere av mutasjonen hadde opp til 36 % ingen rapportert familiehistorie med bryst- eller eggstokkreft (15).

Den askenasijødiske, den islandske og den polske befolkningene er de tre mest kjente founderpopulasjonene (15). I den askenasijødiske populasjonen er det estimert at mellom 1,9 og 2,7 % av individene er bærere av en av de tre vanligste mutasjonene, noe som er omkring ti ganger høyere enn i befolkningen for øvrig.

US Preventive Services Task Force (AHRQ 2005) har estimert prevalensen for *BRCA1/2*-mutasjon for hele populasjoner fra 52 epidemiologiske studier og stratifisert populasjonen etter gjennomsnittlig, moderat og høy risiko⁶ (tabell 4) (16).

Tabell 4. Estimert prevalens av *BRCA1/2* for populasjon stratifisert etter gjennomsnittlig, moderat og høy risiko (16).

Populasjon ⁶	Andel av den kvinnelige befolkning	Prevalens
Gjennomsnittlig risiko	93 %	0,12 %
Moderat risiko	6,9 %	1,5 %
Høy risiko	0,4 %	8,68 %

Når dataene i tabellen overfor slås sammen, er det beregnet at på en samlet populasjon ligger prevalensraten av *BRCA1/2*-mutasjon på 1 av 397 (16).

Prevalensen av *BRCA1/2* i den norske befolkningen

BRCA1-genmutasjoner er hyppige i Norge og er karakterisert som founder-mutasjoner (2). Vi identifiserte en studie fra de systematiske oversiktene som omhandlet norske populasjoner. For to *BRCA1*-mutasjoner (1675delA og 1135insA) var prevalensen på 2,9 % for eggstokkreftpasienter, uten seleksjon for familiehistorie eller alder (21). Vi har ikke identifisert studier som har estimert prevalensen for *BRCA1*-mutasjoner for brystkreft i den norske befolkningen. Vi har heller ikke identifisert studier som har estimert prevalensen for *BRCA2*-mutasjoner i den norske befolkningen.

PENETRANSEN AV *BRCA1/2*-MUTASJONER

Penetransen er definert som den kumulative risiko for å utvikle kreft ved *BRCA1/2*-mutasjon, enten opp til en viss alder eller på livstid. Penetransen er ikke komplett for disse genene. Men *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner er assosiert med høy risiko for brystkreft og eggstokkreft (høy penetrans). Risiko for andre krefttyper som mannlig brystkreft og prostatakreft er relativt liten (15).

ATEMIS 2006 har sammenfattet penetransen fra forskjellige typer populasjoner og sortert dem etter risikogrupper (15). ATEMIS 2006-rapporten inkluderte studier som omfattet populasjoner selektert etter krefttype, selekterte populasjoner og generelle populasjoner (13). Estimaten er gjennomsnittverdier for et stort spekter av *BRCA1/2*-mutasjoner og er ikke egnet til å gi presise risikoestimer for individer. Estimaten for penetrans varierte i de forskjellige studiene, og er oppsummert for brystkreft i tabell 5 og for eggstokkreft i tabell 6. Generelt er det store konfidensintervaller i studiene estimatene er hentet fra. Den estimerte penetransen er oppgitt med en spennvidde på høyeste og laveste verdi.

⁶ Høy risiko: minst to førstegradsslektninger (mor, søster eller datter) med bryst- eller eggstokkreft. Moderat risiko: en førstegradsslektning eller to andregradsslektninger (bestemor, tante, kusine og niese) med bryst- eller eggstokkreft. Gjennomsnittlig risiko: ingen førstegradsslektninger og ikke mer enn én andregradsslektning på hver side av familien med bryst- eller eggstokkreft.

Tabell 5. Estimert penetrans av *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner i prosent (høyeste og laveste verdi) for brystkreft i forskjellige populasjoner (15).

Grupper av populasjoner	Penetrans	
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Familier anbefalt genetisk testing (mange krefttilfeller)	85–87 %	52–84 %
Individer henvist på grunn av familiehistorie med kreft	73 %	NA
Bryst- og eggstokkrefttilfeller (ikke selektert for alder ved diagnose eller familiehistorie)	65 %	45 %

Tabell 6. Estimert penetrans av *BRCA1* og *BRCA2* mutasjoner (høyeste og laveste verdi) for eggstokkreft i forskjellige befolkninger (15)

Grupper av populasjoner	Penetrans	
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Familier anbefalt genetisk testing (mange krefttilfeller)	44–63 %	16–27 %
Individer henvist på grunn av familiehistorie med kreft	41 %	NA
Bryst- og eggstokkreft tilfeller (ikke selektert for alder ved diagnose eller familiehistorie)	39 %	11 %

US Preventive Services Task Force (AHRQ 2005) estimerte den samlede risikoen for kvinner (til fylte 70 år) med *BRCA1*-mutasjoner for å være 65 % (44–78 %) for brystkreft og 39 % (18–54 %) for eggstokkreft (16). Tilsvarende for *BRCA2*-mutasjoner var risikoen 45 % (31–56 %) for brystkreft og 11 % (2–19 %) eggstokkreft (16).

Begge de systematiske oversiktene, ATEMIS 2006 og AHRQ 2005, viste en høyere estimert penetrans (risiko) for å utvikle kreft for *BRCA1* mutasjoner enn for *BRCA2* mutasjoner. For familier eller individer med familiehistorie for kreft var penetransen høyere enn for generelle populasjoner. Årsaken til dette er foreløpig uklar og diskuteres i de genetiske miljøene (13). *BRCA2*-mutasjoner gir en viss risiko for brystkreft og prostatakreft hos menn, men betydningen er ikke helt avklart (11). Det er heller ikke klarlagt om alle mutasjoner i *BRCA*-genene vil føre til utvikling av kreft.

For noen populasjoner kan man beregne en mer eksakt penetrans for de spesifikke foundermutasjonene. Dette er gjort for den islandske, den askenasijske og for den norske (se tabell 7) founderpopulasjonen. For ytterligere informasjon om mer eksakte penetransverdier henvises til kap. 5 i ATEMIS 2006-rapporten (15).

Penetransen for *BRCA1/2* i den norske befolkning

BRCA1-genmutasjoner er hyppige i Norge og er karakterisert som foundermutasjoner (2). Fire foundermutasjoner gjenfinnes i 60–70 % av *BRCA1*-familiene i Norge (13). For den norske populasjonen har man beregnet alderspenetransen for de fire hyppigste *BRCA1*-foundermutasjonene (tabell 7) (13,21,22).

Tabell 7. Estimert alderspenetrans for både bryst- og eggstokkreft for fire *BRCA1*-foundermutasjoner i Norge (95 % CI) (13,21,22).

	50 år	70 år
Første krefttype^a	43 % (38-48 %)	84 % (80-88 %)
Brystkreft	30 % (26-35 %)	58 % (51-66 %)
Eggstokkreft	17 % (13-21 %)	58 % (51-66 %)

^a første krefttype uansett om det er brystkreft eller eggstokkreft

Noen innbyrdes forskjeller i penetrans kan observeres mellom de fire vanligste *BRCA1*-mutasjonene, men disse forskjellene var ikke signifikante (13). Vi har ikke identifisert studier som har estimert penetrans for *BRCA2*-mutasjoner i den norske befolkning. Men som i andre populasjoner gir *BRCA2*-mutasjoner en viss risiko for brystkreft også hos menn, men betydningen er ikke helt avklart (11).

BETYDNING FOR KLINISK PRAKSIS

HTA-rapporten fra CADTH (8) har sett på hvordan påvisning av *BRCA1/2*-mutasjon kan påvirke den kliniske oppfølgingen av mutasjonsbærere. Alternativene er tettere oppfølging for tidlig diagnostikk av kreft, forebyggende kirurgi eller eventuelt også forebyggende medikamentell behandling.

Tidlig diagnostikk

Hyppig og tidlig screening anbefales for *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjonsbærere, også i de norske retningslinjene for brystkreft. AHRQ-rapporten viser til at det ikke foreligger data fra randomiserte kontrollerte studier som har analysert effekt på dødelighet for *BRCA*-mutasjonsbærere (16). Kreft som oppdages mellom to screeningsundersøkelser (intervallcancere), er imidlertid en bekymring, og det er et spørsmål om årlige mammografiundersøkelser er tilstrekkelig for å identifisere hurtigvoksende tumorer. Kombinasjonen av mammografi og MRI (magnetic resonance imaging) gir bedre påvisning av brystkreft i tett brystvev, og tettere brystvev forekommer oftere hos unge kvinner (16). Det er også begrenset dokumentasjon på screeningstrategier for eggstokkreft hos *BRCA*-mutasjonsbærere (16).

Kjemoprevensjon

AHRQ 2005-rapporten inkluderte fem randomiserte kontrollerte studier om kjemoprevensjon (16). Fire studier evaluerte Tamoxifen og én studie Raloxifen. Ingen av studiene evaluerte spesifikt kvinner med *BRCA*-mutasjoner, men dette er publisert som subgruppeanalyser. Samlet sett viste studiene at kjemoprevensjon reduserte risiko for brystkreft fra 2,6–2,8 % til 1,0–1,9 %, en reduksjon i relativ risiko på 0,62 (95 % KI 0,46–0,83). Pasienter behandlet med kjemoprevensjon hadde økt risiko for endometrie-cancer og trombose (16).

Det forelå ikke data fra randomiserte kontrollerte studier som har analysert den forebyggende effekten av p-piller for *BRCA*-mutasjonsbærere (16).

Profylaktisk kirurgi

Profylaktisk ooforektomi og mastektomi er en intervensjon for å hindre kreft hos *BRCA*-mutasjonsbærere. AHRQ 2005-rapporten viser til at det ikke er gjennomført randomiserte kontrollerte studier som har evaluert nytten av profylaktisk kirurgi. Vi har heller ikke identifisert pågående studier som vil evaluere dette.

AHRQ 2005-rapporten inkluderte fire studier som evaluerte profylaktisk bilateral mastektomi. To av studiene var retrospektive kohortstudier fra Mayo-klinikken i USA, en prospektiv kohort fra Nederland og en multinasjonal kohortstudie med en blanding av prospektive og retrospektive data. Resultatene i disse studiene viste at profylaktisk mastektomi reduserte risiko for brystkreft med 85–100 % (16).

Fire studier evaluerte profylaktisk fjerning av eggstokker, tre retrospektive og en prospektiv kohort. Oppfølgingstid var fra 2 til 11 år. Alle studiene rapporterte redusert risiko for eggstokkreft (85–100 %) og brystkreft (53–68 %) (16). Det skal nevnes at det var få krefttilfeller og vide konfidensintervaller. I de prospektive studiene var ikke resultatene signifikante.

En kaskontrollstudie har analysert effekten av å operere egglederne. Studien fant at operasjon av eggledere reduserte risiko for eggstokkreft (OR 0,39; 95% KI 0,22–0,70). Effekten ble først og fremst observert i *BRCA1*-bærere (andel *BRCA2*-bærere var liten i denne studien).

AHRQ 2005-rapporten kommenterer at det ikke er mulig å utelukke seleksjonsskjevheter i denne typen studier, ved at kvinner som velger profylaktisk kirurgi kan ha en annen (høyere) risiko enn kvinner i kontrollgruppen (8).

En nyere systematisk oversikt, AAHTA (17), har også sett på effekten av preventive tiltak hos bærere av *BRCA1/2*-mutasjoner. Resultatene er stort sett fra de samme studiene som overfor, men i tillegg er det noen nyere studier. Profylaktisk fjerning av bryst (mastektomi) eller eggstokker (ooforektomi) ga en redusert insidens av bryst- og eggstokkreft. Vedlegg 3 viser resultatene av enkeltstudiene for brystkreft, og vedlegg 4 viser resultatene av enkeltstudiene for gynekologisk kreft. En av studiene viser til et europeisk samarbeid bestående av 11 forskningssentre (inkludert norske) som har gått sammen og fulgt opp *BRCA*-mutasjonsbærere for å studere forskjell i overlevelse etter ooforektomi. Studien viste en bedret overlevelse for mutasjonsbærere i forhold til kontroller uten ooforektomi, men oppfølgingstiden var foreløpig kort (23).

Diskusjon

Forskningen innen molekylær genetik har ført til en rask utvikling av nye genetiske tester. På europeisk nivå regner man med at antall genetiske tester vil øke betydelig de nærmeste årene. Genetiske tester utføres per i dag i begrenset omfang for enkelte kreftsykdommer i Norge. Denne rapporten har sett på dokumentasjonen for gentester for arvelig bryst- og eggstokkreft.

Mutasjoner i *BRCA1* og *BRCA2* er assosiert med økt risiko for å utvikle bryst- eller eggstokkreft. Mer enn 1000 mutasjoner er identifisert i *BRCA1/2*-genene. Sammenhengen mellom *BRCA1/2*-mutasjoner og kreftutvikling (penetrans) er ikke komplett, og synes å være høyere i populasjoner med familiær brystkreft enn i ikke-selekterte populasjoner av pasienter med bryst- og eggstokkreft. Samtidig blir det i et mindretall (20 %) av familier med opphopning av brystkreft i dag påvist genmutasjon (8). For eggstokkreft har en større andel (55–60 %) av de familiære tilfellene *BRCA*-genmutasjon (8).

Det finnes mange ulike tester for å påvise *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner. Testenes analytiske validitet (spesifisitet og sensitivitet) varierer både med hvilken analysemetode som anvendes og hvilke populasjoner som testes. Ingen metoder kan oppdage alle genmutasjonene (8,15). De færreste metoder kan fange opp store delesjoner eller rearrangeringer. Analysene av *BRCA1/2*-genene er kompliserte både fordi genene er lange, og fordi det er mange mutasjoner. Man kjenner heller ikke den nøyaktig distribusjonen av de forskjellige mutasjonene i ulike populasjoner.

Fordi ingen tilgjengelige tester kan identifisere alle mutasjonene, er det spørsmål om hvilke tester eller kombinasjoner av teknikker som har best klinisk validitet. Flere faktorer vil da være viktige, som prevalensen og distribusjonen av mutasjoner i målpopulasjonen.

De fleste retningslinjer og modeller for testing er basert på heterogene populasjoner, som ikke vil være den best anvendelige for founderpopulasjoner. Fire foundermutasjoner gjenfinnes i 60–70 % av *BRCA1*-familiene i Norge (13). Ytterligere mutasjoner i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene er påvist i den norske befolkningen (24,25). De resterende tilfellene av familiær bryst- og eggstokkreft antas å skyldes mutasjoner i gener som ikke er identifisert.

I familier med kjent genmutasjon kan prediktive tester brukes for å bekrefte eller avkrefte en genmutasjon. Familiemedlemmer med kjent genmutasjon som får avkrefte en genmutasjon, vil sannsynligvis ikke ha noen større risiko enn den kvinnelige befolkningen generelt for sin alder. I familier uten kjent genmutasjon kan testresultater som viser normale forhold (ikke mutasjon) være vanskelige å tolke.

Det kan være andre gener eller andre mutasjoner i *BRCA*-genene som er ansvarlig for høy risiko for brystkreft eller eggstokkreft.

Norske studier antyder noen små forskjeller i penetrans mellom de fire vanligste *BRCA1*-mutasjonene, men disse forskjellene var ikke signifikante (13). Studiene viste derimot forskjeller i geografisk fordeling av de vanligste *BRCA*-genmutasjonene i landet. Det kan derfor være et spørsmål om det er riktig å estimere prevalensen for hele den norske befolkningen (24). Det er mulig å søke etter mutasjoner hos alle med brystkreft, eller i hele grupper av kvinner i en bestemt geografisk region, og ikke bare i familier som har høy risiko på bakgrunn av slektstavlen slik som det gjøres i dag (9).

Den norske befolkningen kan sammenlignes med andre populasjoner med foundermutasjoner. På Island er det vist at spesielt én foundermutasjon i *BRCA2*-genet er hyppig, 6–8 % av alle islandske kvinner med brystkreft er bærere av denne *BRCA2*-mutasjonen (26). Av islandske kvinner diagnostisert med brystkreft før fylte 40 år var 24 % bærere av denne mutasjonen (26). Denne mutasjonen står for omtrent 40 % av familiær brystkreft på Island (26). Studien viste i tillegg at penetransen for mutasjonen var firedoblet de siste 80 årene, og at risikoen for å dø av brystkreft før fylte 70 år var doblet (26). En polsk studie hvor de har gentestet rundt 4000 kvinner med brystkreft før fylte 50 år for tre foundermutasjoner viste en forekomst på 5,7 % *BRCA1*-mutasjoner (80,4 % testet) (27). En av disse foundermutasjonene hadde en høy penetrans for eggstokkreft mens penetransen for brystkreft var veldig lav (28).

Estimater for livstidsrisiko for brystkreft hos bærere av *BRCA1/2*-mutasjoner blir brukt som basis ved genetisk veiledning. Nyere studier har antydnet at tidligere estimater har vært for høye fordi referansepersonen er fra en høyrisikofamilie og ikke fra den generelle befolkningen (26). En ny meta-analyse fant lavere kumulativ risiko for å utvikle bryst- og eggstokkreft for *BRCA1/2*-mutasjonsbærere enn det som har fremkommet i tidligere publikasjoner (29). Det er en pågående diskusjon om referansepersonen skal være med ved utregningen av penetransestimater. I tillegg kan det være viktig å se begge sykdommene under ett ved utregning av penetransestimater.

En forutsetning for gentesting er at informasjonen har betydning for den kliniske oppfølgingen av pasienten, og at dette påvirker sykdomsforløpet. Det foreligger studier som har analysert ulike strategier (tidlig diagnostikk, kjemoterapi, og kirurgi) for oppfølging av *BRCA1/2*-mutasjonsbærere. Og med unntak av kjemoterapi mangler det gode prospektive studier som kan håndtere seleksjonsproblemer som oppstår i observasjonsstudier for disse problemstillingene. En ny norsk studie viser at bryst-MRI hadde høyere sensitivitet enn mammografi for å diagnostisere brystkreft hos kvinnelige *BRCA1*-mutasjonsbærere (30). Studien mangler informasjon på spesifisiteten av MRI, og den hadde en kort oppfølgingstid (gjennomsnittlig 0,5 år) (30). Lengre oppfølging av studiene og økt kapasitet for MRI kan gi bedre informasjon i fremtiden.

Profylaktisk fjerning av bryst (mastektomi) eller eggstokker (ooforektomi) reduserer risiko for utvikling av bryst- og eggstokkreft (8).

Fra de systematiske oversiktene fant vi få studier som har analysert effekt av profylaktisk kirurgi på dødelighet ved bryst- og eggstokkreft for *BRCA*-mutasjonsbærere. Vi har i ettertid funnet studier som rapporterer dødelighet hos *BRCA*-mutasjonsbærere som har tatt profylaktisk kirurgi (31–36), men studiene har en kort oppfølgingstid. To av studiene var prospektive. Én studie viste redusert dødelighet av både brystkreft og eggstokkreft etter bilateral salpingo ooforektomi (31). Den andre studien viste redusert dødelighet av gynekologisk kreft (eggstokk, eggleder og bukhinne) etter bilateral salpingo ooforektomi (36). Det er uklart om

profylaktisk mastektomi har en økende effekt utover profylaktisk ooforektomi eller oppfølging (inkludert MRI) (37). Det har også vært en diskusjon om repeterende mammografi for *BRCA*-mutasjonsbærere kan indusere brystkreft, og vår rapport gir ingen avklaring mht denne strategien. Det finnes imidlertid nyere studier som har sett på denne problemstillingen, men disse studiene er ikke vurdert i denne rapporten (38-40).

Vi har òg funnet studier som ser på forskjell i overlevelse for *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjonsbærere i forhold til ikke-mutasjonsbærere (41-44).

ETISKE ASPEKTER

Genetisk testing kan ha konsekvenser også for andre enn den personen som testes, og reiser derfor en rekke etiske spørsmål. To av de inkluderte systematiske oversiktene har gitt vurderinger av de etiske implikasjonene ved genetisk testing (8,15).

Gentesting stiller spesielle krav til grunnlaget for informert samtykke. Samtykkeproblematikken omfatter informasjon om medisinske og ikke-medisinske aspekter knyttet til familiære og sosiale konsekvenser. Den som testes må vurdere ikke bare konsekvenser for seg selv, men også for øvrige familiemedlemmer. Dette stiller derfor betydelig krav til informasjon og genetisk veiledning.

De fleste deltakere i studier uttrykte ønske om at genetisk informasjon behandles konfidensielt for arbeidsgiver, forsikringselskap og egen familie. Internasjonalt er det ulike regelverk på dette området. I Norge reguleres dette gjennom Bioteknologilovens § 5–9 om oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet (10).

Evalueringsprosjekt er gjort i Norge for å vurdere hvor utbredt oppsøkende genetisk informasjonsvirksomhet er. En studie gjort på gentesting av brystkreft og eggstokkreft viste at rundt 80 % av pasientens kvinnelige slektninger innen kort tid selv ba om en gentest (24).

Flere internasjonale organisasjoner (blant annet Verdens helseorganisasjon) har drøftet spørsmål som personvern og berørte parters rett til å vite. Enkelte mener at individets rett til konfidensialitet skal respekteres uansett, andre mener at i enkelte tilfeller (basert på risikovurderinger) kan genetisk informasjon gis til impliserte familiemedlemmer.

Det er en egen problemstilling og diskusjon knyttet til foreldres rett til å teste genstatus for sine barn uten samtykke, for å påvise arvelige sykdommer som ikke utvikles før i voksen alder (som f. eks arvelig bryst- eller eggstokkreft). Det er en akseptert etisk konsensus i Norge om at barn ikke bør gentestes, uavhengig av samtykkeproblematikken. Bioteknologiloven er klar på dette punktet i § 5–7 (10).

KRITERIER FOR INNFORING AV GENTESTER I HELSETJENESTEN

Det er et sentralt spørsmål hvilke krav som skal stilles til dokumentasjon av gentesters kliniske nytte før testen kan vurderes aktuell å innføre.

US task force on genetic testing har utarbeidet følgende anbefaling om vurdering av genetiske tester før de innføres: *klinisk bruk av genetisk test må være basert på*

evidens om at genet er assosiert med sykdomstilstanden, at testen har analytisk og klinisk validitet og at testen er nyttig for dem som blir testet (45).

Kunnskapssenterets søsterorganisasjon i Andalusia har utviklet et rammeverk for beslutninger om innføring av gentester (46,47) i fire punkter:

1. Fastsett hvordan en gentest virker som en diagnostisk test (analytisk og klinisk validitet)
2. Fastsett den forskningsbaserte "evidence" av testresultatet (klinisk nytte og sikkerhet)
3. Vurder sosiale og etiske konsekvenser ved innføring av gentesten.
4. Vurder organisatoriske og økonomiske konsekvenser for helsetjenesten.

Videre er det også et spørsmål om den organisatoriske og praktiske tilretteleggingen bør være ivaretatt før slike tilbud innføres. Dette er bl.a. beskrevet i retningslinjer fra OECD som gir et rammeverk for kvalitet ved klinisk genetisk testing ⁷.

⁷ OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing
<http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>

Konklusjon

Mutasjoner i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene er assosiert med økt risiko for brystkreft. Det finnes en rekke tester for disse mutasjonene, men ingen test som kan påvise alle mutasjoner i *BRCA1/2*-genene. Det er ikke mulig å trekke klare konklusjoner om den mest analytisk gyldige molekylære testen for påvisning av *BRCA1* og *BRCA2*. Det vil være vanskelig å overføre informasjonen om generelle *BRCA1/2*-genetiske tester til den norske befolkning da forskjellige populasjoner har forskjellige mutasjoner og dermed egne prediktive tester som kan påvise de vanligste mutasjonene i den aktuelle befolkningen.

Vurdering av familiehistorie av bryst- og eggstokkreft blir brukt som hovedstrategi i de fleste land for å forutsi risiko for kreft og eventuell genetisk testing av *BRCA1/2*-mutasjoner. Egne prediktive tester er de mest brukte for å finne de vanligste mutasjonene i en populasjon.

Det er identifisert fire foundermutasjoner i *BRCA1*-genene i Norge, og disse viser stor lokal variasjon i forekomst. En genetisk test med god analytisk validitet for de vanligste mutasjonene er tilgjengelig i Norge. Norske studier viser at bærere av de fire vanligste *BRCA1*-mutasjonene har penetrans på 58 % (51–66 %) for å utvikle brystkreft eller eggstokkreft før fylte 70 år

Profylaktisk fjerning av bryst (mastektomi) eller eggstokker (ooforektomi) reduserer risiko for utvikling av bryst- og eggstokkreft. Men det er fortsatt et behov for studier om ulike strategier for oppfølging og forebygging av kreftutvikling hos *BRCA1/2*-mutasjonsbærere.

Genetisk testing har konsekvenser også for andre enn den personen som testes, og reiser derfor en rekke etiske spørsmål.

Referanser

1. Cancer in Norway 2005. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2005.
2. Moller P, Maehle L, Apold J. [Hereditary breast cancer]. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125: 3136-8.
3. Goetzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006; Issue 4.
4. Bjørndal A, FL. Mammografiscreening av kvinner 40-49 år. Rapport Nr 9-2007. 2007.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-92.
6. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nat Genet 1996; 12: 333-7.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71.
8. McGahan L, Kakuma R, Ho C, Bassett K, Noorani HZ, Joyce J et al. BRCA1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: a systematic review of clinical evidence. [Technology overview no 20]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2006.
9. NOU. Å vite eller ikke vite. Gentester ved arvelig kreft. NOU; 1999 p 20. Oslo, Norway: Norwegian Government, 1999.
10. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) <http://www.lovdatab.no/all/hl-20031205-100.html> (14.9.2005).
11. Norsk gruppe for brystkreft (www.NBCG.net)
12. Norsk gruppe for arvelig kreft www.inherited-cancer.com
13. Heimdal K, Maehle L, Apold J et al. The Norwegian founder mutations in BRCA1: high penetrance confirmed in an incident cancer series and differences observed in the risk of ovarian cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 2205-13.
14. Moller P, Heimdal K, Apold J et al. Genetic epidemiology of BRCA1 mutations in Norway. Eur J Cancer 2001; 37: 2428-34.
15. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I. Contribution of BRCA1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Summary

report. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2006; 259.

16. Nelson HD, Huffman LH, Fu R et al. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evidence synthesis. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2005; 311.
17. Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 121: 225-31.
18. Jugessur A, Frost P, Andersen TI et al. Enhanced detection of mutations in BRCA1 exon 11 using restriction endonuclease fingerprinting-single-strand conformation polymorphism. *J Mol Med* 2000; 78: 580-7.
19. Andersen TI, Eiken HG, Couch F et al. Constant denaturant gel electrophoresis (CDGE) in BRCA1 mutation screening. *Hum Mutat* 1998; 11: 166-74.
20. Kringen P, Egedal S, Pedersen JC et al. BRCA1 mutation screening using restriction endonuclease fingerprinting-single-strand conformation polymorphism in an automated capillary electrophoresis system. *Electrophoresis* 2002; 23: 4085-91.
21. Dorum A, Hovig E, Trope C et al. Three per cent of Norwegian ovarian cancers are caused by BRCA1 1675delA or 1135insA. *Eur J Cancer* 1999; 35: 779-81.
22. Dorum A, Heimdal K, Hovig E et al. Penetrances of BRCA1 1675delA and 1135insA with respect to breast cancer and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 671-9.
23. Moller P, Borg A, Evans DG et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101: 555-9.
24. Moller P, Hagen AI, Apold J et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations - family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer* 2007.
25. Frost P, Jugessur A, Apold J et al. Complete mutation screening and haplotype characterization of the BRCA1 gene in 61 familial breast cancer patients from Norway. *Dis Markers* 2005; 21: 29-36.
26. Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir GH et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 116-22.
27. Lubinski J, Gorski B, Huzarski T et al. BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 71-6.
28. Gorski B, Menkiszak J, Gronwald J et al. A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breast cancer. *J Med Genet* 2004; 41: e130.
29. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-33.
30. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16: 367-74.
31. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223-9.
32. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93: 287-92.

33. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 391-400.
34. Tilanus-Linthorst MM, Bartels KC, Alves C et al. Selection bias influences reported contralateral breast cancer incidence and survival in high risk non-BRCA1/2 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 117-23.
35. Laki F, Kirova YM, This P et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer* 2007; 109: 1784-90.
36. Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-92.
37. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154-62.
38. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 402-6.
39. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
40. Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2311-3.
41. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R8-R17.
42. Moller P, Evans DG, Reis MM et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer* 2007; 121: 1017-20.
43. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, B. *Eur J Cancer* 2007; 43: 867-76.
44. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357: 115-23.
45. Centers for disease control and prevention
<http://www.cdc.gov/genomics/gTesting.htm>
46. Marquez CS, Briones Perez de la Blanca. Framework for the assessment of genetic testing in the Andalusian Public Health System. 2/2006. Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment, 2006.
47. Marquez CS, Antonio Castilla AJ, Briones Perez de la Blanca, Carriazo Perez dG. Guide for decision-making on the introduction of new genetic tests in the National Health System (GEN Guide). *In press*. Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment, 2007.
48. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten . 2006.
49. Andrulis IL, Anton-Culver H, Beck J et al. Comparison of DNA- and RNA-based methods for detection of truncating BRCA1 mutations. *Hum Mutat* 2002; 20: 65-73.
50. Arnold N, Gross E, Schwarz-Boeger U et al. A highly sensitive, fast, and economical technique for mutation analysis in hereditary breast and ovarian cancers. *Hum Mutat* 1999; 14: 333-9.

51. Blesa JR, Hernandez-Yago J. Adaptation of conformation-sensitive gel electrophoresis to an ALFexpress DNA sequencer to screen BRCA1 mutations. *Biotechniques* 2000; 28: 1019-25.
52. Byrne TJ, Reece MT, Adams LA et al. An antibody assay predictive of BRCA1 mutations in ovarian tumors and normal tissue. *Oncol Rep* 2000; 7: 949-53.
53. Campbell J, Yau SC, Renwick P et al. A comparison of dHPLC and fluorescent, multiplex, conformation sensitive capillary electrophoresis (CSCE) for mutation screening in the breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2 [abstract]. *J Med Genet* 2007; 40: Suppl 1:S78.
54. Chan PC, Wong BY, Ozcelik H et al. Simple and rapid detection of BRCA1 and BRCA2 mutations by multiplex mutagenically separated PCR. *Clin Chem* 1999; 45: 1285-7.
55. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Hamoudi R et al. An improved high throughput heteroduplex mutation detection system for screening BRCA2 mutations-fluorescent mutation detection (F-MD). *Hum Mutat* 2001; 17: 220-32.
56. Eng C, Brody LC, Wagner TM et al. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. *J Med Genet* 2001; 38: 824-33.
57. Esteban-Cardenosa E, Duran M, Infante M et al. High-throughput mutation detection method to scan BRCA1 and BRCA2 based on heteroduplex analysis by capillary array electrophoresis. *Clin Chem* 2004; 50: 313-20.
58. Geisler JP, Hatterman-Zogg MA, Rathe JA et al. Ovarian cancer BRCA1 mutation detection: Protein truncation test (PTT) outperforms single strand conformation polymorphism analysis (SSCP). *Hum Mutat* 2001; 18: 337-44.
59. Gross E, Arnold N, Goette J et al. A comparison of BRCA1 mutation analysis by direct sequencing, SSCP and DHPLC. *Hum Genet* 1999; 105: 72-8.
60. Hadjisavvas A, Neuhausen SL, Hoffman MD et al. BRCA1 germline mutations in Cypriot breast cancer patients from 26 families with family history. *Anticancer Res* 2001; 21: 3307-11.
61. Kashima K, Oite T, Aoki Y et al. Screening of BRCA1 mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 399-409.
62. Kozlowski P, Krzyzosiak WJ. Combined SSCP/duplex analysis by capillary electrophoresis for more efficient mutation detection. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: E71.
63. Kuperstein G, Foulkes WD, Ghadirian P et al. A rapid fluorescent multiplexed-PCR analysis (FMPA) for founder mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Clin Genet* 2000; 57: 213-20.
64. Lancaster JM, Berchuck A, Futreal PA et al. Dideoxy fingerprinting assay for BRCA1 mutation analysis. *Mol Carcinog* 1997; 19: 176-9.
65. Montagna M, Agata S, De Nicolo A et al. Identification of BRCA1 and BRCA2 carriers by allele-specific gene expression (AGE) analysis. *Int J Cancer* 2002; 98: 732-6.
66. Oleykowski CA, Bronson Mullins CR, Godwin AK et al. Mutation detection using a novel plant endonuclease. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 4597-602.
67. Sakayori M, Kawahara M, Shiraishi K et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the stop codon (SC) assay for identifying protein-truncating mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in familial breast cancer. *J Hum Genet* 2003; 48: 130-7.

68. van Orsouw NJ, Dhanda RK, Elhaji Y et al. A highly accurate, low cost test for BRCA1 mutations. *J Med Genet* 1999; 36: 747-53.
69. Wagner T, Stoppa-Lyonnet D, Fleischmann E et al. Denaturing high-performance liquid chromatography detects reliably BRCA1 and BRCA2 mutations. *Genomics* 1999; 62: 369-76.
70. Oefner P, Stoppa-Lyonnet D, Fleischmann E et al. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) detects BRCA1 and BRCA2 mutations with high sensitivity [abstract]. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (4 Suppl): A416.
71. Wagner T, Muhr D, Fleischmann E et al. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) detects BRCA1 and BRCA2 mutations with high (90.5%) sensitivity [abstract]. *Eur J Hum Genet* 1997; 7Suppl 1: 114.
72. *BRCAAnalysis® information*. Myriad Genetic Laboratories, Inc.. 2003.
73. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-64.
74. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055-62.
75. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
76. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-9.
77. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
78. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633-7.
79. Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J et al. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 86-91.
80. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 476-82.
81. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004; 90: 1492-7.

Vedlegg

Vedlegg 1. Oppsummering av de inkluderte systematiske oversiktene.

CADTH 2006:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publiserte i mars 2006 rapporten "[BRCA1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: a systematic review of clinical evidence](#)" (8). Et av målene for rapporten var å evaluere de genetiske testene som finnes for påvisning av *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner. Rapporten omfatter også hvilken rolle genetisk testing har i den genetiske veiledningen og i klinisk praksis og diskuterer de etiske og psykososiale aspektene ved genetisk *BRCA1/2*-testing. Studier ble funnet ved et systematisk søk i databasene PubMed®, Cochrane Library, a Dialog® OneSearch® on MEDLINE®, CANCERLIT®, EMBASE®, Biosis Previews® og PASCAL. Søkene ble foretatt i tidsrommet 1994–2003. I tillegg ble det søkt etter grå litteratur og pågående studier. Referanselister til utvalgte artikler ble gjennomgått.

Seleksjonskriterier for å inkludere studier var:

Studiedesign: Primærstudier innen forskning eller klinisk setting, mer enn 20 pasienter.

Populasjon: Individuer med risiko for arvelig bryst eller eggstokkreft

Intervensjon: Molekylære metoder for å detektere *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner

Endepunkt: analytisk validitet målt som sensitivitet og spesifisitet; klinisk utfall, profylaktisk eller terapeutisk hensikt

Den systematiske oversikten ble vurdert til å ha høy kvalitet ved bruk av sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter (48). Spørsmålene 1–3 og 5–11 ble besvart med "ja", mens spørsmål 4 ble besvart med "uklart".

AETMIS 2006:

Det kanadiske Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS) publiserte i mars 2006 rapporten "[Contribution of BRCA1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Summary report](#)" (15). Rapporten er den første av flere rapporter som vil fokusere på forskjellige sider ved genetisk testing av kreft. Rapporten oppsummerer mange aspekter for genetisk testing av *BRCA1/2*-genene. Prevalensen, penetransen og risikoestimer for *BRCA1/2*-mutasjoner blir gitt i tillegg til den kliniske validiteten av testene og innvikningen på den genetiske veiledningen. Studier ble funnet ved et systematisk søk etter publisert litteratur ved bruk av nøkkelord i tidsrommet til og med desember 2004. I tillegg ble det søkt etter grå og upublisert litteratur.

Seleksjonskriterier for å inkludere studier var:

Studiedesign: Primærstudier publisert siden 1999

Populasjon: populasjonstørrelse over 100 selektert etter familiehistorie (HBOC); populasjonstørrelse over 500 ikke selektert for HBOC.

Intervensjon: Genetisk testing av *BRCA1* og *BRCA2*

Endepunkt: Prevalens, Penetrans, Klinisk nytte av *BRCA1*- og *BRCA2*-gentester

Den systematiske oversikten ble vurdert til å ha høy kvalitet ved bruk av sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter (48). Spørsmålene 1–2 og 5–11 ble besvart med ”ja”, mens spørsmål 3 ble besvart med ”uklart” og spørsmål 4 ble besvart med ”nei”.

AHRQ 2005:

Det amerikanske Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) publiserte i september 2007 rapporten “[Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evidence synthesis](#)”(16). Rapporten oppsummerer fordeler og ulemper ved screening av arvelig bryst- og eggstokkreft i den generelle befolkning av kvinner uten kreft i USA. Rapporten estimerer risiko for individer med gjennomsnittlig, moderate og høy risiko for klinisk signifikante mutasjoner. I tillegg ser rapporten på fordelene med forebyggende tiltak og eventuelle uheldige virkninger av tiltakene. Studier ble funnet ved et systematisk søk i databasene PubMed® og Cochrane Library. Søkene ble foretatt i tidsrommet 1966–oktober 2004. Oversiktsartikler, referanselister til utvalgte artikler og nettsteder ble gjennomgått og eksperter ble kontaktet.

Studieseleksjon: Seleksjon av studier ble valgt ut ved inklusjonskriterier spesielt til spørsmål som risikovurdering, genetisk veiledning, mutasjonstesting, forebyggingstiltak og potensielt ugunstige effekter.

Den systematiske oversikten ble vurdert til å ha høy kvalitet ved bruk av sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter (48). Spørsmålene 1–3 og 5–11 ble besvart med ”ja”, mens spørsmål 4 ble besvart med ”nei”.

AAHTA 2007:

Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AAHTA) publiserte i april 2007 “[Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review](#)” (16). Rapporten oppsummerer utfallene (kreft, dødelighet) for forebyggende intervensjoner. Intervensjonen er profylaktisk kirurgi, intensiv kreftscreening og kjemoterapi). Studier ble funnet ved et systematisk søk i databasene MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library. Søkene ble foretatt i tidsrommet 1996–2005. Oversiktsartikler, referanselister til utvalgte artikler og nettsteder ble gjennomgått.

Studieseleksjon: Seleksjon av studier ble valgt ut ved inklusjonskriterier spesielt til spørsmål som intervensjoner, tidlig oppdagelse av bryst eller gynekologisk kreft hos *BRCA*-mutasjonbærere. Utfallene var insidens av brystkreft eller eggstokkreft eller død (uansett grunn).

Den systematiske oversikten ble vurdert til å ha høy kvalitet ved bruk av sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter (48). Spørsmålene 1–3 og 5–10 ble besvart med ”ja”, mens spørsmål 4 ble besvart med ”uklart” og spørsmål 11 ble besvart med ”nei”.

Vedlegg 2. Oppsummering av de inkluderte studiene for genetiske BRCA1/2-tester fra CADTH 2006 (8) .

Forfatter	Molekylært område	Referanseteknikk	Antall deltakere	Populasjon	Molekylærteknikk brukt	Sensitivitet	Spesifisitet
Andersen(19)	exons 2,11,13-16,20,24 av BRCA1	SSCP	48	NR (USA)	CDGE samlet CDGE for frameshift CDGE for Substitusjon CDGE for insersjoner CDGE for delesjoner	100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	82,9 % 85,7 % 97,9 % 97,8 % 88,6 %
Andrulis(49)	SSCP: 22 coding exons of BRCA1 in addition to intronic splice donor and acceptor regions	DSA	20	NR (Canada, USA, og Australia)	DHLC EMD TDGS PTT SSCP	100 % 100 % 87,5 % 75 % 62,5 %	100 % 100 % 100 % 100 % 100 %
Arnold(50)	BRCA1 exons: mutations: G300T, 962del4bp, 1246delA, C1806T, C2457T, G3238A, 3600del11bp, A4071G, 3875del4bp, 3819del4bp, C4302T, G4304A, 4419insA, G4654T, G5075A, 5382insC, 5433delT, 5611delC, T5628C	DSA	46	Tyskland	DHPLC	100 %	100 %
Blesa(51)	18 single base and six frameshift mutations in BRCA1 coding region previously identified by DNA sequencing; alterations in exons 2, 7, 8, 10, 11, 13, 16 and 18; 185delAG; IVS7-34C>T; IVS8-58delT; IVS10-49delT; A356R; 1623del5; D693N; 2201C>T; 2274insA; 2430T>C; P871L; E1038G; S1040N; K1183R; N1236K; 3875del4; 4077T>C; 4427T>C; 4808C>G; 4952C>T/S1613G; S1613G; M16521; A1708E; IVS18+66G>A	CSGE	24	Spania	F-CSGE	100 %	NR
Byrne(52)	protein truncating mutations: two BRCA1 mutations identified in ovarian tumours and matched uninvolved tissue included exon 12 G insert at nucleotide site 4167 and exon 15-	SSCP	10	USA	IHC D20 antistoff IHC C20 antistoff	100 % 100 %	100 % 100 %

Forfatter	Molekylært område	Referanseteknikk	Antall deltakere	Populasjon	Molekylærteknikk brukt	Sensitivitet	Spesifisitet
	two C insertions at nucleotide sites 54325 and 54328						
Campell(53)	<i>BRCA1</i> exon 11	DHPL	29	Storbritannia	CSGE	100 %	NR
Chan(54)	<i>BRCA1</i> : 185delAG; 5382insC and <i>BRCA2</i> : 6174delT	HA og DNA sekvensering	66	Canada	MS-PCR alle mutasjoner MS-PCR for 185del AG MS-PCR for 5382insC MS-PCR for 6174delT	100 % 100 % 100 % 100 %	100 % 100 % 100 % 100 %
Edwards(55)	eight point mutations and three frameshift <i>BRCA2</i> mutations; (exon subfragment; ex10.03 1742T>C; ex11.16 6893A>G; ex11.11 5416A>T; ex11.12 5868T>G; ex11.05 4035T>C; ex11.15 6631A>CCC; ex22 9179C>G; ex11.12 5972C>T; ex11.13 6174delT; ex11.13 5909insA; ex11.15 6630delTAACT)	BIC, forskjellig sekvensering, CSGE, DHPLC, PTT	9	Storbritannia	F-MD F-CSGE	100 % 50 %	0 % 100 %
Eng(56)	65 samples: 58 mutations established; 15 additional samples in which no mutation had been identified; positive samples included 20 frameshift mutations (17 deletions, three insertions); 18 nonsense mutations, 15 missense mutations, and five mutations occurring in non-coding regions adjacent to beginning or end of exon	DSA	66 60 71 73	Internasjonalt	SSCP CSGE TDGS DHPLC	64,7 % 60 % 91,1 % 100 %	93,3 % 100 % 80 % 100 %
Estaban-Cardenosa(57)	57 DNA changes, 11 insertions or deletions, 46 single-nucleotide substitutions in <i>BRCA1</i> (exons 2 to 24) and 32 in <i>BRCA2</i> (exons 2 to 27) *BRCA1 exon 7 excluded in analysis because three frequent insertion/deletion polymorphisms are located	CSGE	57	Spania	Capillary- based HA	100 %	100 %

Forfatter	Molekylært område	Referanseteknikk	Antall deltakere	Populasjon	Molekylærteknikk brukt	Sensitivitet	Spesifisitet
	downstream of 3' end of exon 7						
Geisler(58)	<i>BRCA1</i> mutations, frameshift, and nonsense resulting in truncated protein	SSCP eller PTT		USA	SSCP PTT	52,6 % 76,9 %	96 % 88,9 %
Gross(59)	sequence variations in <i>BRCA1</i>	DSA	212 238	Tyskland	SSCP DHPLC	94 % 100 %	98,2 % 100 %
Hadjisavvas(60)	entire <i>BRCA1</i> coding region	DSA	13	Kypros	SSCP	92,3 %	NR
Jugessur(18)	<i>BRCA1</i> exon 11	PTT eller CDGE for den norske populasjonen, PTT for den svenske populasjonen	25	Norske Svenske	REF-SSCP REF-SSCP	90 % 100 %	80 % 37,5 %
Kashima(61)	<i>BRCA1</i>	Genotype	44	Japan	IH med GLK-2 IH-AB-2 antistoff	100 % 87,5 %	90 % 100 %
Kozlowski(62)	31 <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations, polymorphisms, and variants in 24 <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> fragments; 22 base substitutions and nine insertions or deletions; mutations: <i>BRCA1</i> frag 2 185 delAG; frag 5 300T/G; frag7 433A/G; frag 8 C/T; frag 9 delT; frag 11.04 1186A/G; frag11.11 2201C/T; frag 11.13 2430T/C; frag 11.19 3232A/G; frag11.22 3667A/G; frag11.22 3667A/c; frag11.22 3667A/T; frag11.22 3667C/G; frag11.22 3667C/T; frag11.22 3667G/T; frag11.26 4153 delA; frag13 4427T/C; frag17 G/A; frag 18 A/G; frag20 5382insC; frag20 ins12bp; frag22 5465G/A; <i>BRCA2</i> frag3.02 426A/G; frag10.01 1342C/A; frag11.04 3624A/G; frag11.11 6886delGAAAA; frag14.02 7470A/G; frag16' delTAG; frag16 7883del4bp; frag25.2 9599A/T; frag 25.2 9630delC	Genotype	31	Polen	SSCP/HA versus genotype SSCP versus genotype HA	100 % 90,3 % 80,7 %	N/A N/A N/A

Forfatter	Molekylært område	Referanseteknikk	Antall deltakere	Populasjon	Molekylærteknikk brukt	Sensitivitet	Spesifisitet
Kringen(20)	BRCA1 exon 12	DSA	292	Norske	REF-SSCP	100 %	98,89 %
Kuperstein(63)	Jewish 185delAG, 5382insC and 6174delT; French Canadian BRCA1 Ex112953del3+C; Ex11 3768insA; BRCA2 Ex11 2816insA; Ex11 6503delTT; ex20 8765delAG	DSA	60 30 56 120	Canada; Ashkenazi Jews Ashkenazi Jews French Canadian French Canadian	FMPA FMPA FMPA FMPA	100 % NR 100 % 100 %	100 % NR 100 % 100 %
Lancaster(64)	breast cancer information core database 21 mutations nt 185 del AG (FS); nt 332-11 T→G (ins59, stop); nt1136 insA (FS); nt 1294 del 40 bp (FS); nt 1505 delG (FS); nt 2073 delA (FS); nt 2325 delG (FS);nt2430T→C (PM); nt2575 delC (FS); nt3232 A→G (PM); nt3450 del4bp (FS); nt3667 A→(PM); nt3867 G→(NS); nt 3875 del4bp (FS); nt4184 del4bp (FS); nt4446 C→T (NS); nt5085 del19bp (FS); nt 5242 C→A (MS); nt5382 insC (FS); nt5443 T→A (MS); nt5438 insC (FS)	SSCA eller DDF	17 21	USA	DFA SSCA	100 % 80,1 %	N/A N/A
Montagna(65)	BRCA1 and BRCA2 mutations	SSCP og PTT	44	Italia	AGE	100 %	100 %
Oleykowski(66)	BRCA1	DSA	19	USA	CEL I	100 %	100 %
Sakayori(67)	BRCA1 and BRCA2 protein truncating mutations	DSA	29	Japan	Stop Codon Assay	100 %	99 %
Van Orsouw(68)	BRCA1 mutations	PTT alene eller med partiell nukleotide sekvensering	60	USA	TDGS	100 %	100 %

Forfatter	Molekylært område	Referanseteknikk	Antall deltakere	Populasjon	Molekylærteknikk brukt	Sensitivitet	Spesifisitet
Wagner(69-71)	<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations	Kombinert DGGE, PTT, SCCP, DSA	180 30 Uklart	Internasjonal	DHPLC DHPLC (ref DSA) DHPLC	99,4 % 100 % 100 %	NR NR NR
BRACAnalysis(72) Myriad Genetic Laboratories	previously analyzed known <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations genetic variations in <i>BRCA</i> genes large rearrangements, either deletions or duplications ranging 510 bp to 26 kb in <i>BRCA1</i>	Allel spesifikk oligonukleotide hybridisering Myriads gelbaserte sekvensering Genotype	55 46 128 910 85 10	USA	Myriads robot sekvensering Myriads kapillærbaserte sekvensering Myriads BRACAnalysis® Large Rearrangements test	98,2 % 100 % 100 %	100 % 100 % 100 %

NR – ikke rapportert

N/A - ikke tilgjengelig

Vedlegg 3: Brystkreft-tilfeller etter profylaktisk kirurgi fra AAHTA 2007 (17).

Referanse	Intervensjon	Populasjon		Oppfølging		Krefthendelser ¹		Hazard rasion (95 % CI)
		IG	CG	IG	CG	IG	CG	
Meijers-Heijboer (73)		76	63	2,9	3	0	8	0
Rebbeck A1 (74)	Profylaktisk bilateral mastektomi versus oppfølging	102	378	5,4	7,5	2	184	0,05 (0,01-0,22)
Rebbeck A2 (74)		59	305	4,8	7,1	2	149	0,09 (0,02 -0,38)
Rebbeck A3 (74)		57	107	3	2,3	0	24	0
Rebbeck A4 (74)		28	69	2,9	2,9	0	19	0
Sprundel A1 (32)	Profylaktisk kontralateral mastektomi versus oppfølging	79	69	7,4	10,5	1	32	0,03 (0-0,19) ²
Sprundel A2 (32)		75	43	3,4	3,1	1	6	0,09 (0,01-0,78)
Rebbeck (75)	Profylaktisk bilateral ooforektomi versus oppfølging	43	79	9,6	8,1	10	30	0,53 (0,33-0,84) ³
Rebbeck A2 (76)		99	142	10,7	11,9	21	60	0,47 (0,29-0,77)
Møller (23)		21	15	3,1	3,1	1	7	0,10 (0,01-0,74) ²
Kauff (39)	Profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi versus oppfølging	69	62	0,8	1	3	8	0,32 (0,08-1,20)

A: subgruppepopulasjoner innen samme studie, CG: kontrollgruppe, IG: intervensjonsgruppe

¹ Kreft fanget opp ved kirurgisk prøvemateriale er ikke inkludert.

² Data kom ikke direkte frem i artikkelen og er beregnet.

³ Effekten av profylaktisk bilateral ooforektomi ved brystkreft varierer når stratifikasjon er anvendt på flere variabler.

Fra AHRQ 2005 var en tilsvarende tabell laget til og med 2004, men to referanser som ser på profylaktisk mastektomi (77,78) var utelatt i oversikten som tabellen ovenfor er hentet fra.

Vedlegg 4: Gynekologiske krefttilfeller etter profylaktisk kirurgi fra AATHA 2007 (17).

Referanse	Intervensjon	Populasjon		Oppfølging		Krefthendelser ¹		Hazard rasion (95 % CI)
		IG	CG	IG	CG	IG	CG	
Rebbeck A1 (76)	Profylaktisk bilateral ooforektomi versus oppfølging	259	292	8,2	8,8	Peritoneum 2	Eggstokker 58	0,04 (0,01-0,16)
Laframboise (79)		15	16	5 ²	7	0	0	-
Kauff A1 (39)	Profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi versus oppfølging	98	72	1,95	2,1	Peritoneum 1	Eggstokker 4 Peritoneum 1	0,15 (0,02 - 0,31)
Meeuwissen (80)		86	66	2,4	2,6 ²	Peritoneum 1	0 ³	-
Olivier (81)	Profylaktisk bilateral ooforektomi versus profylaktisk bilateral salpingo-ooforektomi	29	65	3,4 ²	1	Peritoneum 3	0	-

A: subgruppepopulasjoner innen samme studie, CG: kontrollgruppe, IG: intervensjonsgruppe

¹ Kreft fanget opp ved kirurgisk prøvemateriale er ikke inkludert.

² Data på totalt antall høyrisikokvinner er inkludert i hver studie i den sammenlignende gruppe. Ingen spesifikke data for BRCA-kvinner.

³ En sekundær kreft ble diagnostisert (brystkreft ved metastase i eggstokkene).