# Ting å huske på underveis

Vi vil se hva vi kan forhindre av bryst og ovarialkreft med genetisk testing, enten via bare BRCA, eller ved inklusjon av flere gener.

Siden vi ikke har fått noen data fra AMG benytter vi resultatene fra Myriad Genetics’ paneltesting fra 2016. Dette er ok fordi dette er verdens største kommersielle aktør og tilbyr dette til hvem som helst. Det kan derfor være et interessant poeng senere å sammenligne hva man egentlig kan oppnå ved testing med et slikt kommersielt «kit» som det kalles, eller ved tradisjonell BRCA-utredning.

Vi antar en indekspasient med brystkreft. Denne blir/er å regne som frisk etter brystbevarende behandling som er de facto norsk standard, og vi starter vår kontrafaktuelle historie ved å utrede alle disse for arvelighet. Vi tenker oss en gruppe indekspasienter som er 50 år, hvilket er å regne som ung for å få brystkreft, og kan derfor være genetisk årsaket, sett bort i fra all mulig familiehistorie som også kan bidra til det.

Hos indekspasientene vi finner en høypenetrans genetisk mutasjon tester vi også to slektninger. Høypenetrans betyr relativ risiko tilsvarende eller høyere enn 5[[1]](#footnote-1). Slektning 1 tilsvarer indekspasientens datter, alder ca. 25 år. Slektning 2 tilsvarer indekspasientens søster, alder ca. 50 år.[[2]](#footnote-2) Vi bruker norsk offisiell statistikk så langt det lar seg gjøre.

*Tidlige erfaringer med modellen 15.3*

Modellen ser ut til å fungere nå, må testes ved å endre parameterverdier til ekstremer og sammenlignes mot forventning.

Dersom vi kjører gjennom 383[[3]](#footnote-3) 50-åringer predikerer modellen 45 nye brystkrefttilfeller fram til de er 100 år. Disse oppstår som følge av tilbakefall etter brystbevarende behandling. Vi vet i utgangspunktet ikke hvorfor.

Dersom vi betrakter Myriads publikasjon[[4]](#footnote-4) med tidligere brystkreftpasienter (snittalder 50) kjørt med et 25-gens panel, og antar at vi ville funnet omtrent det samme i vår populasjon, ville vi forventet at ca. 10 % hadde en arvelig mutasjon i et gen i panelet. Kun seks av de 25 genene ville derimot utløst tiltak for å forhindre ny kreft (høypenetrans). Da ville 38 indekspasienter vært bærere av en genetisk mutasjon. 23 ville hatt en mutasjon i enten BRCA 1 eller 2. Kun 1 ville hatt en mutasjon i et annet høypenetransgen.

Dersom en høypenetransmutasjon gitt brystkreft med 100 % sannsynlighet ville 24/45 = 53 % kunne vært tilskrevet arvelighet. Det vil si at man med tiltak kunne halvert antallet nye tilfeller ved å teste alle 50-åringene. Dette ville igjen utløst testing av 24 døtre, og søstre. Det ville gitt ca. 12 25-åringer identifisert med høypenetransmutasjon og ytterligere 12 50-åringer. Hvorvidt man hadde iverksatt tiltak hos alle må undersøkes statistisk. Igjen, dersom vi antar at vi hadde gjort masektomi og ooforektomi hos alle ville vi kunnet nesten garantere for 36 forhindrede tilfeller av brystkreft. I tillegg kommer ovarialkreft.

MEN selv en høypenetrasjonsmutasjon er ingen garanti for ny brystkreft eller ovarialkreft!

Når vi tar høyde for

1. hvordan relativ risiko påvirker antall tilfeller over levetid og,
2. hvorvidt man vedtar tiltak,

vil det se annerledes ut.

Vi må derfor finne ut a og b via å tilpasse modellen.

En teknisk side-bar: hvis jeg kjører modellen på 383 agenter vil det være en høy grad av 1. ordens varians. Kan modellen kjøres for 50 000 og deretter justeres?

Hva skal vi kalle dette? Observasjonsnormalisering.

Har produsenter av kommersielle kreftpanel insentiver til å inkludere «mer enn nødvendig», dvs. slenge inn noen ekstra gener som kan være knyttet til kreft, men som egentlig ikke kan gi noen ekstra klinisk beslutningsstøtte?

Angående relativ risiko og igangsetting av tiltak:

kan modellere alle kjente geners bidrag til økt risiko for bk og ok, uavhengig av hvor stor RR er, men kun si at for RR >= 5 kan det anbefales kirurgi. Kan dermed undersøke med sensitivitetsanalyse hvordan ting endrer seg hvis man senker dette kravet.

1. Husk at dette er like vilkårlig som å sette 5 % signifikansnivå – hva om mutasjonen har RR 4.99? Vil man da ikke vedta tiltak? Kan diskuteres et sted. [↑](#footnote-ref-1)
2. Her kan man tenke: hvorfor ikke inkludere en uendelig rekke familiemedlemmer med 0.5^X, X = nærhet til indeks? Poenget er at siden vi skal se på inkrementell effekt har ikke dette like sentral rolle siden vi antar samme agenter uansett teststrategi. [↑](#footnote-ref-2)
3. Nye tilfeller hos aldersgruppen 50-54 år i 2015. [↑](#footnote-ref-3)
4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frequency+of+Germline+Mutations+in+25+Cancer+Susceptibility+Genes+in+a+Sequential+Series+of+Patients+With+Breast+Cancer [↑](#footnote-ref-4)