

Digitalt fagmøte Mammografiprogrammet

Klinisk pilotstudie for persontilpasset risikobasert brystkreftscreening

Tone Hovda, BDS Vestre Viken

25.08.2023



Screening hos kvinner uten kjent øket risiko for brystkreft: «One size fits all»

Fordeler:

- Standardisert
- Forutsigbar
- Akseptabel – alle kvinner tilbys samme intervensjon
- Målbar
- Lettere å evaluere

Utfordringer:

- Intervallkreft
- Forsinket diagnostikk?
- Overdiagnostikk (?)
- Falske positive

For lite screening?

For mye screening?

➤ Bør det tas hensyn til individuell risiko?

Brystkreft – multifaktoriell sykdom – en rekke risikofaktorer

Personlige / livsstil

Alder
Alkoholforbruk
Fysisk aktivitet
Body-mass index
Personlig sykehistorie
med brystsykdom

Reproduksjon og hormoner

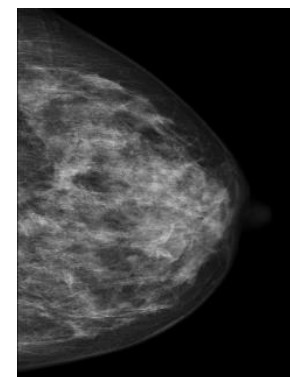
Menarche
Menopause
Antall fødsler
Amming
Hormonbehandling

Familie og gener

Familiehistorie
Genmutasjoner
Genetiske varianter

Mammogrammer og screening

Mammografisk
tetthet
Mammografiske funn
Screeninghistorie



Brystkreft og genetikk

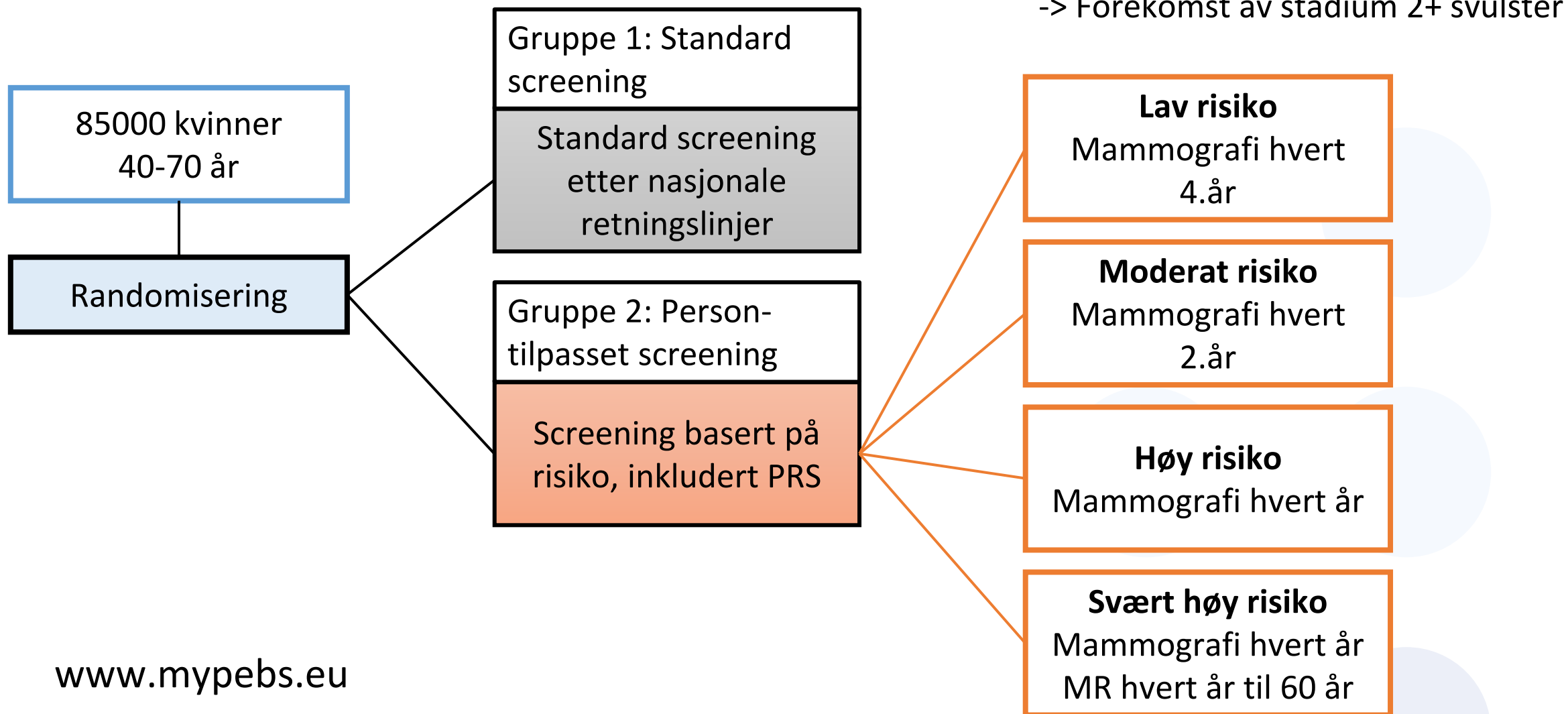
- Ca 30% av total brystkreft risiko skyldes nedarvede genetiske faktorer
- Mutasjoner i enkeltgener – monogene patogene varianter, ex BRCA 1 og 2, PALB2, PTEN
 - Moderat eller svært forhøyet risiko
 - Testing etter nasjonale retningslinjer
 - Ca 4-5% av brystkrefthtilfeller
- Risikorelaterte enkeltnukleotidpolymorfismer (SNPs) i mange gener – Polygenetisk risk score (PRS)
 - Genetiske varianter vanlige i generell befolkning
 - SNPs alene kun svakt assosiert med brystkreft
 - Kombinert/kumulativ risiko: Polygenetisk risk score (PRS)

Ulike scenarier for bruk av PRS ved brystkreft

- Oppfølging av friske kvinner med brystkreft i familien
 - Risiko hos kvinner *uten* høy/moderat risiko genmutasjoner
 - Modifisere risiko hos kvinner *med* høy/moderat risiko genmutasjoner
 - PRS er ikke direkte nedarvet - risikofaktor også uavhengig av familiehistorie
- Mer presist og effektivt screeningprogram for brystkreft - persontilpasset screening basert på risiko
 - Alder for start av screening? Screening intervall? Screeningmetode?
- Risikovurdering kan/bør også inkludere andre faktorer (personlig sykehistorie, hormonstatus, brystetthet etc)

MyPeBS – My personalized breast screening

Belgia, Frankrike, Israel, Italia, UK, Spania



www.mypebs.eu

Klinisk pilotstudie for persontilpasset risikobasert brystkreftscreening

AnteNOR prosjekt

- Samarbeid mellom Antegenes (Estland), OUS/UiO og Vestre Viken
- 3 års prosjekt, 1.7 mill Euro (50% finansiering)
- Antegenes utviklet en risikoprediksjonsmodell basert på polygenetisk risk score -> anbefaling for mammografiscreening
- Vestre Viken ansvar for arbeidspakke 2
 - WP2: Clinical pilot study for personalized risk-based breast cancer screening
- Andre arbeidspakker blant annet:
 - Retrospektive in silico analyser av Antegenes PRS på norsk referansemateriale
 - Kost-nytte analyser for implementering av PRS for stratifisert mammografiscreening (Oecon)

AnteBC

- Estimerer brystkreftrisiko
- Anbefalt for kvinner 30-75 år
- Kvinnens individuelle polygenetiske risikonivå for brystkreft
 - Brystkreftspesifikk PRS (polygenetisk risk score) verdi
 - Absolutt brystkreftrisiko neste 10 år
 - Relativ risiko sammenliknet med gjennomsnittlig kvinne i samme populasjon og alder
- Validert på store biobank materialer fra Estland og UK
- Beregner risiko basert på 2803 SNPs

Klinisk pilot

- Mulighetsstudie – kartlegge praktisk gjennomførbarhet og kvinners holdning til bruk av genetiske tester/persontilpasset brystkreft screening
- Ikke designet for å vise signifikante forskjeller i brystkreftforekomst blant kvinner med ulik risiko
- Sammenheng mellom PRS og andre risikofaktorer som mammografisk tetthet og livsstilsfaktorer
- Sammenheng mellom PRS og behov for ytterligere genetisk utredning basert på familiehistorie

Studiepopulasjon

Inklusjon

- 80 studiedeltakere
- 40-50 år
- BI-RADS mammografisk tetthet a+b (n=40) eller c+d (n=40)
- Henvist til klinisk mammografi ved BDS Vestre Viken

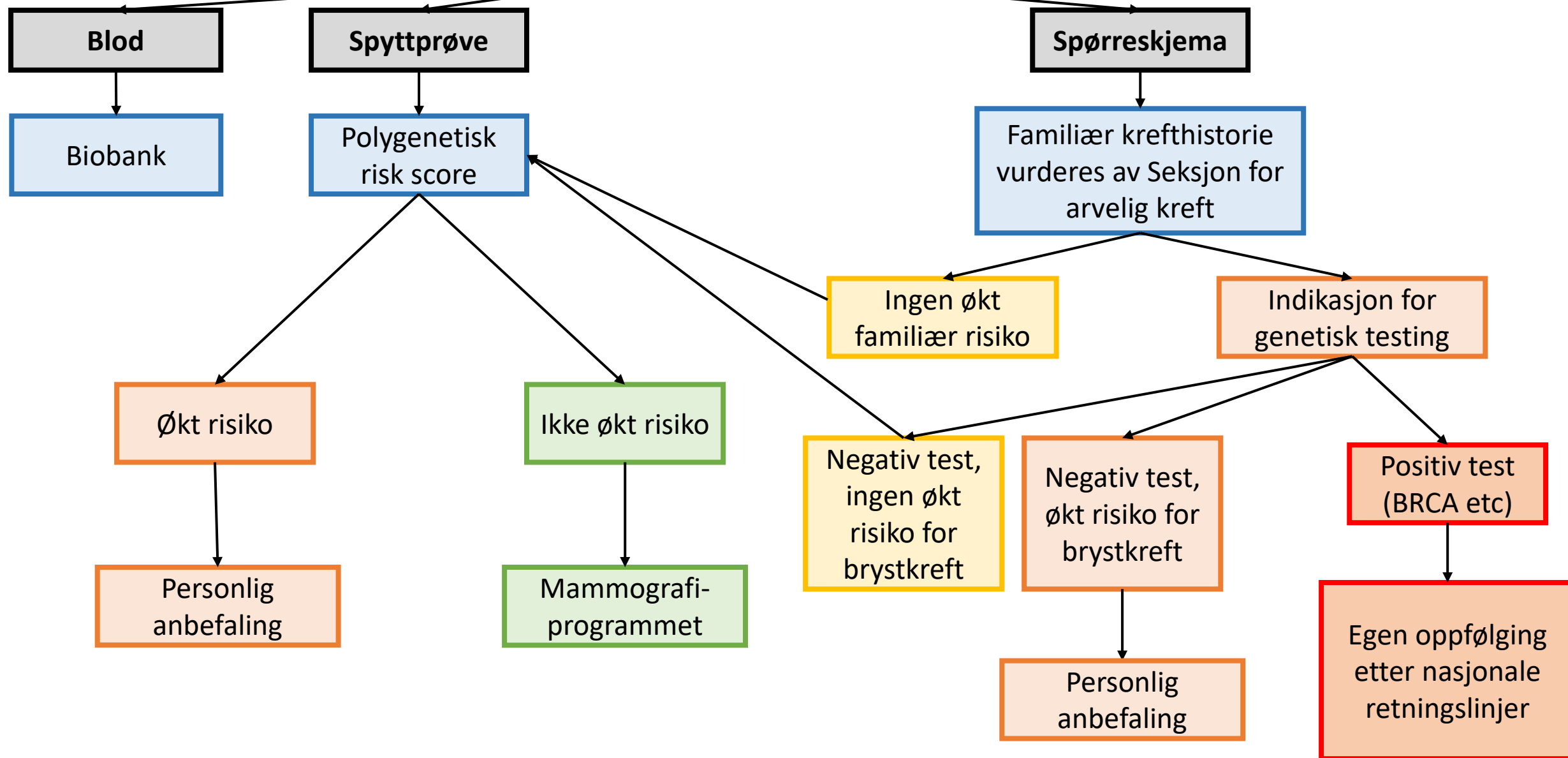
Eksklusjon

- Tidligere brystkreft eller premalign tilstand
- Allerede kjent genetisk predisposisjon for brystkreft (tidligere genetisk testing/rådgiving/i et regelmessig kontrollopplegg)

Rekruttering

- Inklusjon: Potensielle studiedeltakere identifiseres **etter** undersøkelse på BDS
 - Kvinner etter negativ «klem og send»
 - Kvinner etter negativ klinisk mammografi (evt etter negativ biopsi)
- Kontaktes via SMS
 - «Vil du være med i studie – klikk for mer informasjon»
 - Web link – informasjon om studie, samtykkeskjema og spørreskjema
 - Kan ringe om de trenger mer informasjon
 - Kontaktes for å avtale tidspunkt for saliva/blodprøve
- Oppmøte bds
 - Spyttprøve (swab)
 - Blodprøve til biobank (Bredt samtykke brystkreft Vestre Viken)

Inklusjon



Resultater - anbefalinger

- Lavere eller lik risiko for brystkreft sammenliknet med gjennomsnittet:
 - Deltakelse i Mammografiprogrammet 50-69
- Høyere risiko sammenliknet med gjennomsnittet (>2x):
 - Tidligere start mammografiscreening og/eller årlig mammografi

Ved anbefaling om ekstra mammografi utover screeningprogrammet:

- Standard brev som fastlege kan legge ved henvisning til mammografi i Vestre Viken

Ingen anbefaling om regelmessig mammografi utover øvre aldersgrense

Dersom anbefaling basert på genetisk utredning og PRS avviker, vil kvinnen anbefales den «tetteste» oppfølgingen

Oppfølging

Ved inklusjon:

- Bakgrunnsopplysninger, livsstil, reproduktiv historie, brystsykehistorie
- Familieopplysninger (kreft)

Etter 6 mndr

- Oppfølging om opplevelsen ved å delta i studie/genetisk testing/ventetid/informasjon etc

Følges i 10 år

- Brystkrefthistorikk og compliance

Erfaringer

- Rekruttering
 - Startet slutten av februar 2023, inkludert 76/80 pr 24.8
 - Begrensninger ved sms, personvern
 - Responsrate
 - Mange åpner ikke sms-lenken
 - Ingen økt respons ved utsendelse av brev med mye informasjon
 - Total responsrate ca 26%
- Mammografisk tetthet
 - Opprinnelig tetthet a+d – liten populasjon; endret til lav (a+b) og høy (c+d)
- Forsendelse av prøver/DNA-ekstraksjon/sekvensering/kommunikasjon tar tid
- Samarbeid med Seksjon for arvelig kreft har tatt noe tid, tekniske utfordringer

Noen tall...

	JA	NEI
Tidligere godartet vevsprøve	46%	53%
Røyker	4%	96%
Slektninger med kreft	83%	17%
Slektninger med brystkreft	21%	79%
Bruker hormoner	36%	64%
	BI-RADS a+b	BI-RADS c+d
Mammografisk tetthet	49%	51%

