



Informasjonsbrosjyre om BRCA genfeil

Forord

BRCA1- og BRCA2-genene ble oppdaget på 1990-tallet. Videre fant man at nedarvede BRCA1 genfeil gir en høy risiko for utvikling av brystkreft og kreft i eggstokkene. I dag tilbys gentesting for BRCA1 og BRCA2 genfeil til familier hvor det er mistanke om arvelig brystkreft og arvelig kreft i eggstokkene. Vi tror det fins et behov for samlet og lett tilgjengelig informasjon om hva arvelige BRCA genfeil er og hvordan man skal forholde seg til dette. Målet med denne brosjyren er å gi slik informasjon. Forhåpentligvis kan den være til hjelp når man selv og familien står i en vanskelig situasjon på grunn av en påvist arvelig BRCA genfeil. Utviklingen innenfor kreftforskningen går fort, det gjelder også identifikasjon av genforandringer som er involvert i kreftsykdom. I tillegg til BRCA1 og BRCA2 er det påvist flere andre arvelige genfeil som har betydning for utvikling av kreft. Denne brosjyren handler bare om BRCA-genene og ikke om genfeil i andre gener. Informasjon om andre gener kan fås ved medisinsk genetiske avdelinger. Den raske utviklingen betyr også at nasjonale retningslinjer oppdateres og endres fortløpende, og at informasjonen i denne brosjyren kan bli utdatert ved slike oppdateringer.

Brosjyren er utarbeidet i samarbeid med:

Hildegunn Høberg Vetti, overlege ved Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft, Haukeland Universitetssykehus

Cecilie Fredvik Torkildsen, overlege ved Kvinneklirikken, Stavanger Universitetssjukehus

Hans Petter Eikesdal, overlege ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus



Innhold

Hva er BRCA?.....	6
BRCA genfeil hos kvinner	7
BRCA genfeil hos menn	8
Genetisk utredning	8
Hvis man har en BRCA genfeil - hva er risikoen for å utvikle kreft?	10
Oppfølging av BRCA-bærere	12
Forebygge utvikling av brystkreft	12
Forebygge kreft i eggstokkene	13
Hvis man har en BRCA genfeil og har kreft.....	14
Dilemma: Skal/skal ikke gentestes?	15
Hvor kan man få genetisk veiledning?.....	16
Referanser	17

Hva er BRCA?

Alle mennesker har *BRCA1*- og *BRCA2*-gener som beskytter mot utvikling av kreft. *BRCA1* er en forkortelse for BReastCAncer gene 1 og *BRCA2* er en forkortelse for BReastCAncer gene 2. BRCA-genene beskytter blant annet mot utvikling av brystkreft, kreft i eggstokkene (ovariene) og prostatakreft. BRCA-genene reparerer ødelagt arvemateriale (DNA) i cellene og sørger på den måten for at cellene utvikler seg normalt.¹

BRCA genfeil (dvs. mutasjoner) kan enten foreligge kun i kreftcellene (somatiske genfeil) eller i alle cellene i kroppen (kimcelle genfeil). I fortsettelsen omhandles kun BRCA kimcelle genfeil.

Kimcelle genfeil i BRCA-genene er arvelige

Kimcelle genfeil i *BRCA1* og *BRCA2* er arvelige og fører til at BRCA-genene ikke fungerer slik de skal. Man kan arve genfeilen fra både far og mor. Hvis en av foreldrene er bærer av en BRCA genfeil er det 50 % risiko for at barna deres også er bærer av denne genfeilen.



Andre gener som er forbundet med kreft

Det fins andre gener som kan forårsake kreft dersom det oppstår forandringer i dem, men denne brosjyren omhandler bare BRCA genfeil.

Det pågår mye forskning innenfor området og man får stadig ny kunnskap om dette.

BRCA genfeil hos kvinner

En genfeil i BRCA-genene betyr ikke nødvendigvis at man får kreft, men det betyr at man har en langt større risiko for å utvikle brystkreft eller eggstokkreft enn resten av befolkningen.²

Brystkreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner. 1 av 10 kvinner vil utvikle brystkreft i løpet av livet. Hvert år får ca. 3700 norske kvinner brystkreft.³

2-3 % av disse kvinnene har en *BRCA1* eller *BRCA2* genfeil.^{4, 5}

Eggstokkreft

Kreft i eggstokkene er den 7. mest vanlige kreftformen blant kvinner. Risikoen for å få sykdommen før fylte 80 år er 1,6 %. Hvert år får omtrent 500 norske kvinner kreft i eggstokkene.³

10-20 % av kvinnene som får eggstokkreft får det på grunn av arvelige faktorer.^{4, 5}

Genfeil i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene er den klart viktigste årsaken til arvelig eggstokkreft.⁶

BRCA genfeil hos menn

Sannsynligheten for å ha en *BRCA1* eller *BRCA2* genfeil er like stor hos menn som hos kvinner. Menn kan både arve en BRCA genfeil og føre BRCA genfeilen videre til barna sine.

Brystkreft

Menn får sjelden brystkreft, men det skjer. Brystkreft hos menn utgjør mindre enn 1 % av all brystkreft. I Norge tilsvarer det ca. 30 menn i året.³

Det er anslått at ca. 10 % av menn som får brystkreft har en BRCA genfeil, oftest *BRCA2*.⁷

Prostatakreft

Hvert år får ca. 5000 norske menn diagnosen prostatakreft.³ 1 av 6 menn vil utvikle prostatakreft i løpet av livet.³ Ca. 2 % av dem som utvikler prostatakreft før 55 års alder har en *BRCA2* genfeil.⁸

Genetisk utredning

Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) er en faggruppe som lager retningslinjer for behandling av brystkreft i Norge, og publiserer disse retningslinjene i *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft*.⁹

Handlingsprogrammet oppdateres hyppig, og der kan man finne NBCGs anbefalinger for hvem som bør tilbys genetisk testing med tanke på risiko for brystkreft. Bl.a. bør alle kvinner som får brystkreft før de er 60 år, alle menn som får brystkreft (uavhengig av alder) og alle kvinner som får eggstokkreft (uavhengig av alder) tilbys BRCA gentesting.

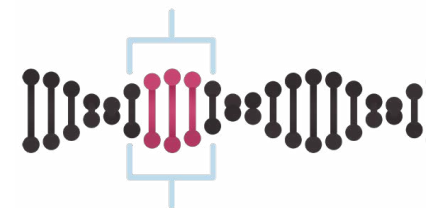
Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft inneholder retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av denne pasientgruppen. Behandling og oppfølging ved eggstokkreft er i økende grad personilpasset, og påvist *BRCA1* eller *BRCA2* genfeil har behandlingsmessige konsekvenser. Det anbefales at behandlende lege gir informasjon om risiko for at arvelig bryst- og eggstokkreft kan foreligge, mulighet for BRCA gentesting og informerer om at funn av arvelig genfeil kan få konsekvens for behandlingen. Diagnostisk gentest av *BRCA1* og *BRCA2* tilbys alle med eggstokk-kreft uansett alder.¹⁰

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft har kriterier for hvilke menn med prostatakreft som bør tilbys gentesting, bl.a. menn som får prostatakreft før de er 60 år og menn som får prostatakreft med spredning.¹¹

Genetisk utredning utføres på en vanlig blodprøve der man analyserer genmaterialet som ligger i de hvite blodlegemene. I tillegg til blodprøvene kartlegger man forekomst av brystkreft, eggstokkreft og prostatakreft i nær familie.

Kjent genfeil i familien

Friske personer som ønsker gentest for genfeil som er kjent i familien, henvises til avdelinger for medisinsk genetikk. Her vil de få genetisk veiledning og tilbud om målrettet test som viser om de har arvet BRCA genfeilen (prediktiv gentest).



Hvis man har en BRCA genfeil - hva er risikoen for å utvikle kreft?

Familiemedlemmer som tar imot tilbud om genetisk utredning kan få vite at de er BRCA-bærere uten å være syke. Dette kan gi mange spørsmål hos den det gjelder.

Et vanlig spørsmål kan være: Hva er risikoen for å få kreft i løpet av livet?

Det fins modeller for å beregne den såkalte livstidsrisikoen for å utvikle kreft, både hvis man har BRCA genfeil og hvis man ikke har det.

Livstidsrisikoen er den samlede risikoen man har for å få kreft før man har fylt 80 år.

En 20 år gammel kvinne har flere år foran seg hvor hun kan få kreft og har derfor en høyere livstidsrisiko enn en kvinne på 50 år som har levd i flere år uten å få kreft.

Kvinner livstidsrisiko for å utvikle kreft hvis de er bærere av en BRCA genfeil

Ikke alle kvinner som har en BRCA genfeil får kreft, men kvinner med genfeil i *BRCA1* eller *BRCA2* har en mye høyere risiko for å få brystkreft eller eggstokkreft enn kvinner som ikke har slik genfeil.

Kvinner med *BRCA1* genfeil har omtrent 40 % risiko for å få eggstokkreft og 70 % risiko for å få brystkreft i løpet av livet.²

Kvinner med *BRCA2* genfeil har en livstidsrisiko for å få eggstokkreft på ca. 20 %, og 70 % risiko for å få brystkreft.²

Dersom man ser på hele populasjonen av kvinner i Norge, uten å ta hensyn til BRCA genfeil, vil bare 1-2 kvinner av 100 få eggstokkreft. Samtidig vil 1 av 10 kvinner utvikle brystkreft i løpet av livet.³

Kreftrisiko hos menn med BRCA genfeil

Menn med en *BRCA1* genfeil har generelt ikke vesentlig høyere risiko for å få kreft enn andre menn.^{12,13}

Menn med *BRCA2* genfeil har økt risiko for å få prostatakreft som oftere er mer aggressiv og kommer i yngre alder enn hos andre menn med prostatakreft.¹⁴

Menn med *BRCA2* genfeil har en livstidsrisiko på ca. 7 % for å få brystkreft. Det vil si at 7 av 100 menn som bærer en *BRCA2* genfeil får brystkreft i løpet av livet.⁷

Kreft i bukspyttkjertelen

Det er kjent at både menn og kvinner med *BRCA2* genfeil har noe økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen.^{12,13}



Oppfølging av BRCA-bærere

Det er nasjonale retningslinjer for oppfølging av kvinner som har BRCA genfeil.

Forebygge utvikling av brystkreft

Kvinner i risikogruppene skal følges opp med jevnlig undersøkelser. Friske kvinner med BRCA genfeil anbefales årlig MR av bryst og mammografi fra 25 års alder.

Egenundersøkelse

Alle kvinner oppfordres til å undersøke brystene sine regelmessig. Det er likevel viktig å vite at man ikke kan forebygge brystkreft eller sikre tidligere diagnose på denne måten. Men om man oppdager noe som er galt eller har mistanke om dette er det viktig at man oppsøker lege.

I tillegg er det et alternativ å fjerne begge brystene. Denne operasjonen kalles en risikoreduserende mastektomi og kan redusere risikoen for å utvikle brystkreft betraktelig. Samtidig er det viktig å være klar over at risiko for brystkreft ikke blir fullstendig borte etter slik mastektomi, ettersom alt brystkjertellev i praksis ikke vil kunne fjernes.

Unge kvinner som vurderer å fjerne brystene kan bestemme seg for å vente til en alder der risikoen for å få brystkreft er høyere enn på det tidspunktet de får vite at de har en BRCA genfeil. F.eks. kan man vente til etter at man har fått barn og er ferdig med amming.

Det forskes mye på arvelig brystkreft og det utvikles nye muligheter for å rekonstruere brystene etter slike operasjoner. Kvinner som fjerner begge brystene for å forebygge brystkreft får vanligvis også rekonstruert brystene. Brystene kan bygges opp igjen ved å fjerne brystvevet og operere inn proteser. Brystene kan også gjenskapes med eget vev. Det tilstrebes at brystene får samme volumet som de hadde før operasjonen.

Forebygge kreft i eggstokkene

Det finnes i dag ingen effektiv screeningmetode for å oppdage kreft i eggstokkene tidlig slik at det gir bedre overlevelse.^{15, 16}

Samtidig er diagnose i tidligst mulig stadium av stor betydning for prognosen. Anbefalingen er derfor at kvinner som har fått påvist BRCA genfeil, enten fordi hun har fått brystkreft eller fordi et familiemedlem har fått brystkreft eller eggstokkreft, blir henvist til gynekologisk avdeling med tanke på en forebyggende operasjon der eggstokker og eggledere fjernes. Dette gjøres som regel med kikkhullskirurgi.

Pasientene skal informeres om begrensningene med screeningundersøkelser, men tilbys årlig ultralyd fra ca. 30 års alder og frem til planlagt risikoreduserende kirurgi. Formålet er å informere om de mulighetene som finnes for å forebygge eggstokkreft. Kvinnene skal også få informasjon om inngrepet og bivirkninger av dette. Tidspunktet for risikoreduserende kirurgi er anbefalt mellom 35-40 år med *BRCA1* genfeil og mellom 40-45 år med påvist *BRCA2* genfeil. Kontrollene avsluttes etter at kirurgi er utført.

Hvis en kvinne fjerner eggstokkene og egglederne før overgangsalderen vil hun komme i overgangsalderen etter operasjonen. Det anbefales derfor hormonerstatning (HRT) til disse kvinnene så lenge de ikke har hatt brystkreft tidligere. Hormonbehandling frem til naturlig overgangsalder vil ikke ha ugunstig effekt med tanke på kreftrisiko.^{17, 18} Operasjonen reduserer risiko for å få kreft i eggstokkene med 80 %.^{19, 20, 21}

Hvis man har en BRCA genfeil og har kreft

Hvorfor bør familiemedlemmene informeres?

En arvelig tilstand berører ikke bare en enkelt person, men også familiemedlemmer som kan ha risiko for å ha den samme genfeilen.

Kunnskap om hvem som er bærere av BRCA genfeil kan si noe om hvem som har økt risiko for å utvikle kreft i fremtiden, og om risiko for at deres barn kan arve denne genfeilen.

Hvis man vet at man er bærer av en BRCA genfeil, har man mulighet til å redusere risikoen for å utvikle kreft, ved å gå til regelmessige undersøkelser og gjennomføre forebyggende operasjoner. Informasjon om at man er bærer får derfor en positiv konsekvens for den enkelte idet man kan redusere sin egen risiko for å få kreft betydelig.

Hvem bør få beskjed?

BRCA genfeil arves såkalt autosomt dominant. Det vil si at foreldre, søsken og barn til en bærer av genfeilen har 50 % risiko for selv å være bærer av genfeilen. Foreldre, søsken og barn bør derfor informeres dersom en BRCA genfeil blir påvist i nær familie.

Genetiske veiledere ved medisinsk genetisk poliklinikk vil kunne gi råd om hvilke andre familiemedlemmer som kan ha risiko for å ha arvet BRCA genfeilen, og som derfor bør informeres og få tilbud om genetisk veiledning og utredning.

Når bør man informere?

Alder kan være avgjørende for når hvert enkelt familiemedlem informeres. Generelt anbefales det å være åpen om genfeilen innad i en familie, og at barn får informasjon som er tilpasset deres alder og modenhetsnivå.

Kvinner over 25 år som kan være bærere av BRCA genfeil, bør få informasjon relativt raskt, slik at de kan komme i gang med anbefalte kontroller dersom de har arvet genfeilen.

Familiemedlemmer som har kreft bør også få beskjed så raskt som mulig. Deres behandlende leger kan ha nytte av denne informasjonen for å kunne tilby best mulig kreftbehandling.

Dilemma: Skal/skal ikke gentestes?

Familiemedlemmer til en kreftpasient med BRCA genfeil har tilbud om genetisk veiledning og gentest, og kan etter den genetiske veiledningssamtalen ta stilling til om de ønsker å ta gentesten.

Noen velger å ta testen med en gang, andre velger å utsette testingen. For noen er det først aktuelt å ta testen når de når en alder hvor de har høyere risiko for å utvikle kreft.

Hvis man får brystkreft eller eggstokkreft, og i den sammenheng får påvist BRCA genfeil, kan dette medføre at spesifikk medikamentell behandling kan gis, hvilket blant annet inkluderer såkalte PARP-hemmere. Det kan også bli aktuelt med utvidete operasjoner hvor begge brystene og eggstokkene fjernes.

Friske kvinner som velger å ta en gentest og får påvist BRCA genfeil, må ta stilling til om og ev. når de ønsker å fjerne eggstokker og bryster for å redusere risikoen for å utvikle kreft. Dette kan være en vanskelig beslutning å ta.

For unge kvinner som er bærere av BRCA genfeil, og som ikke er syke, er familieplanlegging også noe som vil bli belyst i den genetiske veiledningssamtalen. Kvinner som får påvist BRCA genfeil vil også få tilbud om henvisning til gynekolog for videre rådgivning og oppfølging.

Hvor kan man få genetisk veiledning?

Fastleger eller sykehusleger som behandler pasienter med kreft kan gi informasjon om arvelig kreft og rekvirere diagnostisk gentest av kreftpasienter som oppfyller gjeldende kriterier for gentest. Dersom det påvises BRCA genfeil vil pasienten tilbys henvisning til videre genetisk veiledning ved en medisinsk genetisk avdeling.

Friske personer som ønsker prediktiv gentest må henvises til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning før gentest kan tas.

I Norge er det fire avdelinger for medisinsk genetikk som tilbyr veiledning i forbindelse med arvelig kreft. Avdelingene ligger i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø.

Disse avdelingene tilbyr blant annet:

- ◆ Genetisk utredning til familier der det er mistanke om en arvelig forhøyet risiko for kreft
- ◆ Genetisk veiledning med blant annet informasjon om arvelig kreft, arvemønster, genetisk testing og oppfølging for risikopersoner

Avdelingenes kontaktinformasjon:

- Oslo universitetssykehus
Telefon: 23 07 55 25 / 23 07 55 27
- Haukeland universitetssykehus
Telefon: 55 97 54 75
- St. Olavs hospital
Telefon: 72 83 63 70
- Universitetssykehuset Nord-Norge
Telefon: 77 79 83 00

Hvis du ønsker genetisk veiledning ved en medisinsk genetisk avdeling må du ha en henvisning fra lege, for eksempel fra fastlegen din. Alle leger kan henvise til genetisk veiledning.

Referanser

1. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - National Cancer Institute, The BRCA1 and BRCA2 Genes | CDC
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416.
3. Cancer In Norway 2020 (cin-2020.pdf (kreftregisteret.no))
4. Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. *Eur J Hum Genet*. 2016 Jun;24(6):881-8.
5. Møller P, Hagen AI, Apold J, Mæhle L, Clark N, Fiane B, Løvslett K, Hovig E, Vabø A. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007 Jul;43(11):1713-7.
6. Eggstokkreft - Kreftforeningen
7. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Dec 5;99(23):1811-4
8. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*. 2003 Jan;72(1):1-12.
9. Brystkreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet
10. Gynekologisk kreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet
11. Prostatakreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet
12. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012 Jun;11(2):235-42
13. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015 Jan 15;121(2):269-75
14. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):831-842.
15. Sharma A, Menon U. Screening for gynaecological cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(8):818-24.

16. Tailor A, Bourne TH, Campbell S, Okokon E, Dew T, Collins WP. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(4):378-85.
17. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause* 2016;23(9):1026-7.
18. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;374(5):454-68.
19. Barakat R, Hensley ML, Bhaskaran D, Rastogi P, Korytowsky B, Boyd J, et al. Prophylactic Oophorectomy in Patients at Risk for Hereditary Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;84(3):482.
20. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1547-53.
21. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.

