

2.2.1. Draagsters van een *BRCA1/2*-mutatie

Uitgangsvraag

Wat is het leeftijdsspecifieke risico voor een vrouw op ovariumcarcinoom als zij draagster is van een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie?

Aanbeveling

Vrouwen met een mutatie in een van de *BRCA1* of *BRCA2*-genen dienen gecounseld te worden aan de hand van de tabel met penetrantiegegevens om inzicht te krijgen in hun leeftijdsspecifieke risico.

Literatuurbespreking

In deze paragraaf geven wij een overzicht van de leeftijdsspecifieke cumulatieve risico's om ovariumcarcinoom te ontwikkelen, voor vrouwen met een *BRCA1*-, of *BRCA2*-mutatie. De schattingen per studie lopen erg uiteen [Vos 2015]. In 2007 is een meta-analyse verschenen waarin op basis van de gepubliceerde risico's een prospectieve risicoschattingentabel is ontwikkeld (zie tabel 1) [Chen 2007].

Tabel 1. Gemiddelde cumulatieve kans voor alle Nederlandse vrouwen (populatie) en voor *BRCA1/BRCA2*-mutatiedraagsters om ovariumcarcinoom te ontwikkelen (met 95% betrouwbaarheidsintervallen).

| | Gemiddelde cumulatieve kans op het ontwikkelen van ovariumcarcinoom (%) | | | | | |
|----------------------------|---|----------------|---------------|---------------|--------------|---------|
| | Bereikte leeftijd | | | | | |
| Huidige leeftijd | 30 jaar | 40 jaar | 50 jaar | 60 jaar | 70 jaar | 80 jaar |
| Nederlandse vrouwen | | | | | | |
| 20 jaar | 0,02 | 0,05 | 0,12 | 0,30 | 0,61 | 1,03 |
| 30 jaar | | 0,03 | 0,12 | 0,34 | 0,66 | 1,02 |
| 40 jaar | | | 0,10 | 0,31 | 0,64 | 0,99 |
| 50 jaar | | | | 0,22 | 0,55 | 0,93 |
| 60 jaar | | | | | 0,34 | 0,77 |
| 70 jaar | | | | | | 0,48 |
| <i>BRCA1</i> | | | | | | |
| 20 jaar | 1 (0,68-1,8) | 3,2 (2,3-5,1) | 9,5 (7,3-13) | 23 (18-28) | 39 (34-44) | |
| 30 jaar | | 2,2 (1,6-3,4) | 8,7 (6,7-12) | 22 (18-27) | 39 (34-43) | |
| 40 jaar | | | 6,7 (5,2-8,9) | 20 (17-24) | 38 (33-41) | |
| 50 jaar | | | | 15 (12-17) | 34 (29-36) | |
| 60 jaar | | | | | 22 (20-23) | |
| <i>BRCA2</i> | | | | | | |
| 20 jaar | 0,19 (0,09-0,47) | 0,7 (0,37-1,5) | 2,6 (1,5-4,5) | 7,5 (5,1-11) | 16 (12-20) | |
| 30 jaar | | 0,52 (0,28-1) | 2,4 (1,5-4,2) | 7,4 (5,1-11) | 16 (12-20) | |
| 40 jaar | | | 1,9 (1,2-3,2) | 7 (4,8-10) | 16 (12-20) | |
| 50 jaar | | | | 5,2 (3,7-7,2) | 14 (11-17) | |
| 60 jaar | | | | | 9,8 (7,8-11) | |

Bovenstaande tabel geeft een overzicht van de cumulatieve kans om ovariumcarcinoom te ontwikkelen bij vrouwen uit de Nederlandse bevolking, gebaseerd op cijfers van de Nederlandse kankerregistratie ; periode 2014-2018 en bij vrouwen met een *BRCA1*- respectievelijk *BRCA2*-mutatie, gebaseerd op de studie van Chen (2007). Als een vrouw uit de Nederlandse bevolking 20 jaar is, dan heeft zij 0,02% risico om tijdens de komende tien jaar ovariumcarcinoom te ontwikkelen (tussen 20 en 30 jaar), en 0,61% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70^e, en 1,03% risico om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld tot haar 80^e levensjaar. Als een vrouw met een *BRCA1*-mutatie 20 jaar is, dan heeft zij 1% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 30^e (risico voor de komende tien jaar) en 39% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70^e. Als deze vrouw 40 jaar is, en nog geen ovariumcarcinoom heeft

ontwikkeld, dan heeft zij 6,7% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 50^e, en 38% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70^e.

Als een vrouw met een *BRCA2*-mutatie 20 jaar is, dan heeft zij 0,19% kans om ovariumcarcinoom te ontwikkelen voor haar 30^e, en 16% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70^e. Als deze vrouw 40 jaar is, en nog geen ovariumcarcinoom heeft ontwikkeld, dan heeft zij 1,9% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 50^e, en 16% kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op haar 70^e.

Deze schattingen van Chen (2007) komen goed overeen met de schattingen van Kuchenbaecker et al (2017). De cumulatieve kans om ovariumcarcinoom te hebben ontwikkeld op 80 jarige leeftijd wordt in deze studie geschat op 44% (95% CI, 36%-53%) voor *BRCA1*- en 17% (95% CI, 11%-25%) voor *BRCA2*-mutatiedraagsters.

Tabel 1 geeft gemiddelde kansen aan en betreft het risico op alleen ovariumcarcinoom; de risico's op het ontwikkelen van zowel mamma- als ovariumcarcinoom zijn anders. De percentages wisselen onder andere door verschillen in de studiepopulatie en het al dan niet meenemen van de indexpatiënt (de eerste aangedane vrouw in de familie waarbij de erfelijke aanleg is aangetoond) in de analyses. In tegenstelling tot mammacarcinoom is er geen leeftijd waarna het risico op ovariumcarcinoom weer afneemt [Antoniou 2003]. Ook de Nederlandse studie van Van der Kolk [2010] illustreert dat ook op hogere leeftijd het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is en dat dus bij *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatiedragerschap boven de leeftijd van 60 jaar nog steeds een preventieve adnexectomie geïndiceerd is. Uit tabel 1 valt af te lezen, dat bij *BRCA2*- mutatiedraagsters de risico's lager zijn dan bij *BRCA1*- mutatiedraagsters. Zo is voor een vrouw van 60 jaar met een *BRCA2*-mutatie de kans op ovariumcarcinoom tot 70 jaar 9,8% en hoger indien geëxtrapoleerd tot 80 jaar. In het algemeen wordt preventieve adnexectomie geadviseerd bij een lifetime risico van 5% of hoger, en eerder uiteraard afhankelijk van individuele patiëntgegevens. Hieruit valt af te leiden, dat in principe alle *BRCA1/2*-mutatiedraagsters voor preventieve adnexectomie in aanmerking komen, vanaf de leeftijd waarop de incidentie stijgt en ook nog op hogere leeftijd. Het is niet goed mogelijk om een bovengrens aan die leeftijd te definiëren, omdat veel studies maar tot de leeftijd van 70 jaar gaan. Op hogere leeftijd dienen de risico's voor de ingreep zeker in geval van comorbiditeit, te worden afgewogen tegen het restrisico op ovariumcarcinoom.

Conclusies:

Vrouwen met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie hebben een verhoogd risico op ovariumcarcinoom.,
Chen 2007

Vrouwen met een *BRCA1*-mutatie hebben een cumulatief lifetime risico tot de leeftijd van 70 jaar van 39 % (95%CI: 34-44) en tot de leeftijd van 80 jaar van 44% (95% CI, 36-53) op ovariumcarcinoom.
Chen 2007, Kuchenbaecker 2017

Vrouwen met een *BRCA2*-mutatie hebben een cumulatief lifetime risico tot de leeftijd van 70 jaar van 16% (95%CI: 12-20) en tot de leeftijd van 80 jaar van 17% (95% CI, 11-25) op ovariumcarcinoom.
Chen 2007, Kuchenbaecker 2017

Overwegingen:

Omdat bekend is dat de individuele risico's sterk verschillen, worden in de klinisch genetische praktijk marges van risico's aangehouden. Bij *BRCA1* wordt de marge tussen 35-45%; bij *BRCA2* tussen 10-20% gecommuniceerd.

Referenties

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.

Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 10;25(11):1329-33.

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.

van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:643-51.

Vos JR, Hsu L, Brohet RM, Mourits MJ, de Vries J, Malone KE, et al. Bias Correction Methods Explain Much of the Variation Seen in Breast Cancer Risks of BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2553-62.