

Risico van borstkanker en ovariumkanker bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- en BRCA2-genmutatie

Referentie

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317:2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Klinische vraag

Wat is het leeftijdsspecifieke risico van een eerste borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie en welke rol spelen de familiegeschiedenis en de mutatielocatie?

Achtergrond

Mutaties in BRCA1 en BRCA2 (BRAC=breast cancer), eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het herstel van dubbelstrengsbreuken in het DNA, zouden aanleiding kunnen geven tot een verhoogd risico van ovariumkanker en borstkanker. Deze vaststelling is hoofdzakelijk gebaseerd op retrospectieve studies en ook op enkele kleine cohortstudies. Het risico is dus nog niet nauwkeurig geëvalueerd (1). Gezien de gevolgen van deze genmutaties op het vlak van preventiestrategieën (screening, preventieve mastectomie of ovariëctomie) is het van fundamenteel belang dat we beschikken over adequate gegevens uit prospectief onderzoek zodat we de betrokken vrouwen zo goed mogelijk kunnen informeren. De hier besproken studie is gebaseerd op de gegevens van een grote prospectieve cohort.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- prospectieve gegevens uit 3 verschillende consortia: International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS), Breast Cancer Family Registry (BCFR) en Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer (kConFab); voor het eerste consortium waren de gegevens beschikbaar van 7 666 draagsters gerekruteerd tussen 1997 en 2011 in 18 geneticacentra in Europa en Quebec; het tweede consortium had gegevens beschikbaar van 1 570 draagsters gerekruteerd in 6 centra van de V.S., Canada en Australië; het derde consortium includeerde 620 draagsters gerekruteerd op kankerafdelingen in Australië en Nieuw-Zeeland (opgevolgd sinds 1997); follow-up tot december 2013
- inclusiecriteria voor het risico van borstkanker: vrouwen zonder voorgeschiedenis van kanker en die geen preventieve mastectomie hadden ondergaan; opvolging tot optreden van 1 van volgende gebeurtenissen: leeftijd van 80 jaar, overlijden, bilaterale mastectomie of eerste kanker (alle vormen van kanker)
- inclusiecriteria voor het risico van ovariumkanker: vrouwen zonder voorgeschiedenis van ovariumkanker en die geen preventieve ovariëctomie hadden ondergaan; opvolging tot optreden van 1 van volgende gebeurtenissen: leeftijd van 80 jaar, overlijden, ovariëctomie of eerste kanker (alle vormen van kanker)
- inclusiecriteria voor het risico van contralaterale borstkanker: diagnose van eerste borstkanker vóór de datum van de laatste follow-up; vrouwen zonder voorgeschiedenis van eender welke vorm van kanker en die geen preventieve mastectomie hadden ondergaan

- inclusie van 9 856 vrouwen van wie 6 036 BRCA1- en 3 820 BRCA2-mutatiedraagsters; 3 886 draagsters in de analyse van het risico van borstkanker (mediane leeftijd van 38 jaar; **IQR** van 30 tot 46 jaar); 5 066 vrouwen in de analyse van het risico van ovariumkanker (mediane leeftijd van 38 jaar; IQR van 31 tot 47); 2 213 vrouwen in de analyse van het risico van contralaterale borstkanker (mediane leeftijd van 47 jaar; IQR van 40 tot 55).

Onderzoeksoepzet

- **prospectieve cohortstudie** van 3 verschillende cohorten
- actieve follow-up in alle studies op basis van vragenlijsten; gemiddelde interval tussen de vragenlijsten varieerde van 1,6 tot 8,7 jaar
- mediane follow-up: 5 jaar.

Uitkomstmeting

- jaarlijkse incidentie, gestandaardiseerde incidentieratio en cumulatieve risico's van borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker
- de incidentie van borstkanker en ovariumkanker werd door de vrouwen zelf gerapporteerd op basis van vragenlijsten
- schatting van de incidentie met intervallen van 10 jaar
- **Kaplan-Meier analyses** voor de berekening van de cumulatieve risico's; **Cox-regressie-analyses** voor de vergelijking van de risico's van BCRA1-draagsters met de risico's van BCRA2-draagsters.

Resultaten

- diagnose van eerste borstkanker bij 426 vrouwen, van ovariumkanker bij 109 vrouwen en van contralaterale borstkanker bij 245 vrouwen
- jaarincidentie en cumulatieve risico's: *zie tabel*

Gen	Aantal vrouwen	Decennium waarin de eerste kanker optreedt of interval sinds de eerste borstkanker (jaren)	Decennium waarin een piekincidentie optreedt (jaren)	Piekincidentie (per 1 000 persoonjaren) (95% BI) berekend voor het decennium waarin een piekincidentie optreedt	Cumulatief risico tot 80 jaar voor eerste borstkanker en ovariumkanker; cumulatief risico voor contralaterale borstkanker 20 jaar na diagnose van eerste kanker (95% BI)
Eerste borstkanker					
BCRA1	2 276	21-30	41-50	28,3 (23,1 tot 34,7)	72% (65% tot 79%)
BCRA2	1 610	21-30	51-60	30,6 (22,8 tot 41,1)	69% (61% tot 77%)
Ovariumkanker					
BCRA1	2 905	31-40	61-70	29,4 (19,7 tot 43,8)	44% (36% tot 53%)
BCRA2	2 161	31-40	61-70	10,3 (5,5 tot 19,1)	17% (11% tot 25%)
Contralaterale borstkanker					
BCRA1	1 305	<5 jaar	<5 jaar	28,5 (22,1 tot 36,7)	40% (35% tot 45%).
BCRA2	908	<5 jaar	<5 jaar	18,4 (12,6 tot 26,8)	26% (20% tot 33%)

- het risico van ovariumkanker en contralaterale kanker lijkt significant hoger voor BRCA1-draagsters; bij mutaties buiten de regio's was het risico van borstkanker hoger dan bij mutaties binnen de regio's (HR 1,46; 95% BI van 1,11 tot 1,93; p=0,007)
- familiale voorgeschiedenis kan het risico van borstkanker verhogen onafgezien van genetische afwijkingen; het risico van borstkanker neemt toe bij een toenemend aantal eerste- en tweedegraadsverwanten met de diagnose van borstkanker, zowel voor BRCA1-draagsters (cumulatief risico tot 70 jaar van 73% (95% BI van 65% tot 80%) versus 53% (95% BI van 39% tot 69%)) als bij BRCA2-draagsters (cumulatief risico tot 70 jaar van 65% (95% BI van 56% tot 74%) versus 39% (95% BI van 25% tot 56%))
- familiale voorgeschiedenis van ovariumkanker verhoogt het risico van ovariumkanker niet, maar wel het risico van borstkanker bij BRCA1-draagsters en in geval van eerstegraadsverwanten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun bevindingen toelaten om het risico van kanker in te schatten bij BRCA1- en BRCA2-draagsters op basis van een prospectieve gegevensverzameling en dat de resultaten de potentieel belangrijke rol aantonen van de familiale voorgeschiedenis en van de mutatielocatie bij de evaluatie van het risico.

Financiering van de studie

Cancer Research–UK.

Belangenconflicten van de auteurs

5 van de 15 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van of banden te hebben met de farmaceutische industrie; 1 auteur bezit BRCA1- en BRCA2-patenten; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie brengt de gegevens samen van 3 cohorten in Westerse landen met BRCA1- en BRCA2-draagsters. Deze vrouwen werden prospectief opgevolgd om het risico van borstkanker en ovariumkanker te kunnen evalueren. De IBCCS-studie was de grootste cohort en rekruteerde vrouwen in genetische centra. De 2 andere cohorten (BCFR en kConFab) includeerden draagsters die opgevolgd werden via de follow-up van families.

De sterkte van deze studie is de prospectieve opvolging van BRCA1- en 2-mutatiedraagsters gedurende heel wat jaren vooraleer kanker optreedt. De opvolging is echter hoofdzakelijk gebaseerd op vragenlijsten die beantwoord werden met variabele intervallen. Waar mogelijk raadpleegden de onderzoekers ook overlijdens- of kankerregisters. Ze geven geen informatie over de inhoud van de vragenlijsten en het interval tussen de afname van 2 vragenlijsten is soms zeer lang. Alle gegevens zijn gebaseerd op zelfrapportage. Er was dus geen informatie beschikbaar over meer medische aspecten zoals het fenotype van de tumoren. Na het optreden van een eerste kanker (zowel borstkanker, ovariumkanker of andere) volgden de onderzoekers de vrouwen niet verder op. Dat is een beperking van de studie, alhoewel het niet de doelstelling was.

Er zijn nog andere vormen van bias mogelijk in deze studie. De opgevolgde groep is niet samengesteld op basis van de algemene populatie, maar op basis van vrouwen zonder kanker die draagsters zijn van een genmutatie, opgespoord naar aanleiding van een familiale voorgeschiedenis. Selectiebias is hier dus mogelijk. De geïncludeerde populatie weerspiegelt waarschijnlijk maar een klein deel van de reële betrokken populatie. Voor de analyse van de invloed van de familiale voorgeschiedenis hangt het aantal gerapporteerde gevallen uiteraard af van het aantal verwanten en van de goede communicatie tussen familieleden. Het aantal vrouwen zonder gegevens bij follow-up bedroeg slechts 7% (0% tot 13%).

In een analyse die vergelijkbaar is met een sensitiviteitsanalyse konden de auteurs geen verschil vaststellen in risico tussen de 3 cohorten en ook niet tussen de landen van herkomst van de draagsters. Tot slot bestaat de populatie van deze studie alleen uit vrouwen in Westerse landen (Europa, Noord-Amerika, Australië en Nieuw-Zeeland) en is het risico van borstkanker bij mannen dus niet onderzocht.

Resultaten in perspectief

De grote bijdrage van de studie van het BRCA1- en BRCA2 Cohort Consortium bestaat in de prospectieve evaluatie van het risico om borstkanker of ovariumkanker te ontwikkelen bij vrouwen die draagster zijn van een belangrijke mutatie. Het risico is hoog tot zelfs zeer hoog (80% tot 80 jaar voor een eerste borstkanker) en start op relatief vroege leeftijd. De bevindingen gaan in dezelfde richting als de resultaten van retrospectieve studies (2-5).

De toename van het risico roept de vraag op naar screening van borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker in deze specifieke context (6-9) en het gebruik van MRI met de kans op door straling veroorzaakte kanker. Het verhoogde risico brengt ook de problematiek van preventieve chirurgie aan de orde (bilaterale mastectomie en ovariëctomie).

Deze studie laat niet toe om het risico in te schatten van BRCA1- en BRCA2-dragerschap bij de algemene bevolking. Deze genmutatie is vastgesteld bij ongeveer 0,2% van de algemene bevolking, 2% van de vrouwen met borstkanker, 10 tot 15% van de vrouwen met ovariumkanker en 5% van de vrouwen met familiale borstkanker (7). De studie zegt evenmin iets over de opvolging na het ontdekken van de eerste kanker op het vlak van overleving, de genomen preventieve maatregelen, de impact van de behandeling of het optreden van andere vormen van kanker. Borstkanker door een BRCA1-mutatie is vaak triple negatief, dat wil zeggen zonder receptoren voor oestrogeen en progesteron en zonder het eiwit HER2 (*Humaan Epidermale groeifactor Receptor 2*). De prognose van deze vorm van borstkanker is dus minder goed (10).

Besluit van Minerva

De bevindingen van de BRCA1- en BRCA2 Cohort Consortium-studie zijn momenteel de beste bron om het risico van borstkanker en ovariumkanker te evalueren bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie, rekening houdend met de familiale voorgeschiedenis. De gegevens kunnen zeer nuttig zijn om deze vrouwen goed te informeren.

Voor de praktijk

Door het risico van kanker te berekenen bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie is dit onderzoek een nuttige aanvulling op de actueel beschikbare richtlijnen van de Franse Haute Autorité de la Santé (8), van NICE (9) en van het KCE (11).

Referenties zie website