



Belgian Society for Human Genetics

## Belgische richtlijnen voor het management van erfelijke borst- en eierstokkanker

## BRCA1

Tumor	Risico	Opmerkingen
Borst	60 – 80 % op 80 j	
Contralateraal borstkanker	Rond 40% na 20 j	Risico tabel <sup>1</sup> kan gebruikt worden voor accuratere inschatting
Mannelijk borstkanker	1%	
Ovarium	Rond 40% op 80 j	
Prostaat	Matig verhoogd risico	
Pancreas	Klein risico, maar verhoogd	
Endometrium	< 5%	
Colorectaal	Gering verhoogd (enkel < 50 j)	(> 50 j geen verschil meer)

Table 2: Aanbevelingen voor BRCA1 draagsters/dragers

Tumor	Interventie	Aanbeveling
Borst	Screening	Vanaf 20 j: Klinisch onderzoek om de 6 maand EN <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25* – 35 j: Jaarlijks MRI mammae</li> <li>• Op 30 j: éénmalig mammografie → bij aanwezigheid van microcalcificaties: voeg jaarlijkse mammo +/- echo toe (alternerend met MRI)</li> <li>• 35 – 65 j: MRI mammae en mammo +/- echo alternerend om de 6 maanden.</li> <li>• 65 – 75 j: Jaarlijks mammo +/- echo (indien kwalitatief voldoende)</li> <li>• &gt;75 j: overweeg mammografie om de 2 jaar</li> </ul> *of start 5 jaar vroeger dan jongste leeftijd bij diagnose (indien diagnose <30j)
	Risico reducerende heekunde	Bilaterale mastectomie (opmerking: indien in presymptomatische setting, is er nadien geen opvolging met beeldvorming meer noodzakelijk. Geen contra-indicatie voor tepelsparende heekunde)
Ovarium	Screening	NIET aangeraden (opmerking: aangepast programma kan aangeboden worden vanaf 40 j, indien patiënt BSO weigert)
	Risico reducerende heekunde	BSO vóór 40 j sterk aanbevolen
Prostaat	Screening	Jaarlijks PSA en rectaal toucher vanaf 40 jaar
Pancreas	Rookstop	Aanbevolen
	Screening (enkel in een clinical trial)	Bespreek voor- en nadelen ALS er ≥ 2 eerste en/of tweede graad verwanten zijn met pancreascarcinoom (die ook BRCA positief zijn)

**Screening voor mannelijk borstkanker: Routinematig screenen wordt niet aanbevolen**

**PGD/PND mogelijk? JA**

Bi-allelic *BRCA1* mutations is a very rare cause of Fanconi Anemia (only a few case reports: all at the 3' of the alternate splice donor in exon 11), because *BRCA1* is essential for embryonic survival.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

<sup>2</sup> Seo et al. Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1. *PNAS* May 15, 2018. 115 (20) 5241-5246.

## BRCA2

Table 3: BRCA2 risico's

Tumor	Risico	Opmerkingen
Borst	60 – 80 % op 80 j	
Contralateraal borstkanker	Rond 25% na 20 j	Risico tabel <sup>1</sup> kan gebruikt worden voor accuratere inschatting
Mannelijk borstkanker	7 %	
Ovarium	Rond 20% op 80 j	
Prostaat	15% vóór 65 j	
Pancreas	Klein risico, maar verhoogd	

Table 4: Aanbevelingen voor BRCA2 draagsters/dragers

Tumor	Interventie	Aanbeveling
Borst	Screening	Vanaf 20 j: Klinisch onderzoek om de 6 maand EN <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 – 35 j: Jaarlijks MRI mammae</li> <li>• Op 30 j: éénmalig mammografie → bij aanwezigheid van microcalcificaties: voeg jaarlijkse mammo +/- echo toe (alternerend met MRI)</li> <li>• 35 – 65 j: MRI mammae en mammo +/- echo alternerend om de 6 maanden.</li> <li>• 65 – 75 j: Jaarlijks mammo +/- echo (indien kwalitatief voldoende)</li> <li>• &gt;75 j: overweeg mammografie om de 2 jaar</li> </ul> *of start 5 jaar vroeger dan jongste leeftijd bij diagnose (indien diagnose <30j)
	Risico reducerende heekunde	Bilaterale mastectomie (opmerking: indien in presymptomatische setting, is er nadien geen opvolging met beeldvorming meer noodzakelijk. Geen contra-indicatie voor tepelsparende heekunde)
Ovarium	Screening	NIET aangeraden (opmerking: aangepast programma kan aangeboden worden vanaf 50 jaar, indien patiënt BSO weigert)
	Risico reducerende heekunde	BSO vóór 50 jaar sterk aanbevolen
Prostaat	Screening	Jaarlijks PSA en rectaal toucher vanaf 40 jaar
Pancreas	Rookstop	Aanbevolen
	Screening (enkel in een clinical trial)	Bespreek voor- en nadelen ALS er ≥ 2 eerste en/of tweede graad verwanten zijn met pancreascarcinoom (die ook BRCA positief zijn)

**Screening voor mannelijk borstkanker: Overweeg jaarlijks klinisch onderzoek bij arts vanaf 40 jaar.**

**PGD/PND mogelijk? JA**

Geen standaard partner screening. Indien partner ook een verdachte familiale voorgeschiedenis heeft (borst/ovarium/...): overweeg het kleine maar mogelijke risico voor Fanconi Anemie te counselen (partnerscreening kan in dit geval overwogen worden).

<sup>1</sup> Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

## PALB2

Table 5: PALB2 risico's

Tumor	Risk	Opmerkingen
Borst	30 – 60 %	Afhankelijk van familiale belasting
Contralateraal borstkanker	Verhoogd	Risico tabel <sup>1</sup> kan gebruikt worden voor accuratere inschatting
Mannelijk borstkanker	1%	
Pancreas	Klein risico, maar verhoogd	

Table 6: Aanbevelingen voor PALB2 draagsters

Tumor	Interventie	Aanbeveling
Borst	Screening	Vanaf 20 j: Klinisch onderzoek om de 6 maand EN <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 – 35 j: Jaarlijks MRI mammae</li> <li>• Op 30 j: éénmalig mammografie → bij aanwezigheid van microcalcificaties: voeg jaarlijkse mammo +/- echo toe (alternerend met MRI)</li> <li>• 35 – 65 j: MRI mammae en mammo +/- echo alternerend om de 6 maanden.</li> <li>• 65 – 75 j: Jaarlijks mammo +/- echo (indien kwalitatief voldoende)</li> <li>• &gt;75 j: overweeg mammografie om de 2 jaar</li> </ul> *of start 5 jaar vroeger dan jongste leeftijd bij diagnose (indien diagnose <30j)
	Risico reducerende heekunde	Bilaterale mastectomie (opmerking: indien in presymptomatische setting, is er nadien geen opvolging met beeldvorming meer noodzakelijk. Geen contra-indicatie voor tepelsparende heekunde)

**Screening voor mannelijk borstkanker:**      **Routinematig screenen wordt niet aanbevolen.**

**PGD/PND mogelijk?**                                      **JA**

Geen standaard partner screening. Indien partner ook een verdachte familiale voorgeschiedenis heeft (borst/...): overweeg het kleine maar mogelijke risico voor Fanconi Anemie te counselen (partnerscreening kan in dit geval overwogen worden).

**Opmerking:** BSO kan overwogen worden indien er een eerste of tweede graad verwant is met een ovariumcarcinoom.

<sup>1</sup> Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

## CHEK2

Table 7: CHEK2 risico's

Tumor	Risico	Opmerking
Borst	20 – 40 % op 80 j	Afhankelijk van familiale belasting. Ook <b>niet-draagsters</b> blijven een licht verhoogd risico hebben (+/- 20% risico op 80 j)
Contralateraal borstkanker	30% na 10 j	
Mannelijk borstkanker	0,5 – 1%	
Prostaat	Matig verhoogd	
Colorectaal	8 – 10%	

Table 8: Aanbevelingen voor CHEK2 draagsters/dragers

Tumor	Interventie	Aanbeveling
Borst	Screening	<p>Vanaf 20 j: Klinisch onderzoek om de 6 maand EN</p> <p><b>Bij <u>positieve</u> familiale anamnese (1<sup>ste</sup> of 2<sup>de</sup> graad) voor borstkanker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 35 – 65 j: Jaarlijks MRI mammae of mammo +/- echo, alternerend (of start 5 jaar vóór jongste diagnose van borstkanker in de familie)</li> <li>• 65 – 75 j: Jaarlijks mammo +/- echo</li> </ul> <p><b>Bij <u>negatieve</u> familiale anamnese (1<sup>ste</sup> or 2<sup>de</sup> graad) voor borstkanker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 – 75 j: jaarlijks mammo +/- echo</li> </ul>
	Risico reducerende heekunde	Bij diagnose van borstkanker of bij sterk belaste familiale voorgeschiedenis: overweeg bilaterale mastectomie
Prostaat	Screening	Jaarlijks PSA en rectaal toucher vanaf 40 jaar
Colorectaal	Screening	Coloscopie om de 5 jaar vanaf 40 jaar (of start 10 jaar vóór jongste diagnose van darmkanker in de familie)

<b>Bi-allelische CHEK2 mutaties:</b>	<b>Sterk verhoogd risico (zoals BRCA)</b> → Borstkankerscreening zoals bij BRCA of bilaterale mastectomie
<b>Screening voor mannelijk borstkanker:</b>	<b>Routinematig screenen wordt niet aanbevolen.</b>
<b>PGD/PND mogelijk?</b>	<b>NEE</b> (evt. bij IVF oww vruchtbaarheidsproblemen? Of dragerschap beide ouders)

## Vrouwelijke NIET-draagsters in CHEK2 families met borstkanker

Table 9: Aanbevelingen voor NIET-draagsters in CHEK2 families met borstkanker

Tumor	Interventie	Aanbevelingen
Borst	Screening	40 – 50 j: jaarlijks mammo 50 – 75 j: screening binnen populatie programma

## ATM

Table 10: ATM risico's

Tumor	Risico	Opmerkingen
Borst	Rond 30%	Vermoedelijk afhankelijk van familiale belasting. Ook <b>niet-draagsters</b> blijven een licht verhoogd risico hebben
Contralateraal borstkanker	Onduidelijk	
Mannelijk borstkanker	0,5 – 1%	

Table 11: Aanbevelingen voor ATM draagsters

Tumor	Interventie	Aanbevelingen
Borst	Screening	<p>Vanaf 20 j: Klinisch onderzoek om de 6 maand EN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>35 – 40 j: jaarlijks MRI mammae (of start 5 jaar vóór de jongste diagnose van borstkanker in de familie)</li> <li>40 – 65 j: jaarlijks MRI mammae of mammo +/- echo, alternerend.</li> <li>65 – 75 j: jaarlijks mammo +/- echo</li> </ul>
	Risico reducerende heelkunde	Bilaterale mastectomie kan overwogen worden op basis van de voorkeur van de patiënt

- **ATM c.7271T>G (V2424G) is a high risk variant: borstkanker screening zoals BRCA.** (van Os et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet. 2016 Aug;90(2):105-17.)

**Screening voor mannelijk borstkanker: Routinematig screenen wordt niet aanbevolen.**

**PGD/PND mogelijk? NEE** (evt. bij IVF owv vruchtbaarheidsproblemen? Of dragerschap beide ouders)

**!!! Counsel het risico voor Ataxia-Telangiectasia syndrome bij de kinderen! → Carrier screening voor partner is mogelijk, bij kinderwens (partner screening is zonder MLPA)**

Vermijden van diagnostische straling waar mogelijk kan zinvol zijn (radiosensitiviteit = ?)

## Vrouwelijke NIET-draagsters in ATM families met borstkanker

Tumor	Interventie	Aanbevelingen
Borst	Screening	<p>40 – 50 j: jaarlijks mammo</p> <p>50 – 75 j: screening binnen populatie programma</p>

## BRIP1, RAD51C and RAD51D

Table 12: Risico's voor BRIP1, RAD51C en RAD51D

Tumor	Risico	Opmerkingen
Ovarium	5 – 10%	

Table 13: Aanbevelingen voor BRIP1, RAD51C en RAD51D draagsters

Tumor	Interventie	Aanbeveling
Ovarium	Screening	NIET aangeraden (opmerking: aangepast programma kan aangeboden worden vanaf 50 jaar, indien patiënt BSO weigert)
	Risico reducerende heekunde	BSO vóór 50 jaar aanbevolen

**PGD/PND mogelijk?**      **NEE**      (tenzij beide ouders *BRIP1* of *RAD51C* drager zijn, maar partnerscreening wordt niet routinematig uitgevoerd)

**BRIP1 and RAD51C:** Geen standaard partner screening. Indien partner ook een verdachte familiale voorgeschiedenis heeft (ovarium/...): overweeg het kleine maar mogelijke risico voor Fanconi Anemie te counselen (partnerscreening kan in dit geval overwogen worden).

Borstkankerscreening volgens risico op basis van familiale voorgeschiedenis

## MLH1, MSH2 and MSH6

Table 14: Risico's voor MLH1, MSH2 and MSH6

Tumor	Risico	Opmerkingen
Ovarium	5 – 15%	Afhankelijk van gemuteerd gen
Endometrium	15 – 70%	Afhankelijk van gemuteerd gen

Opmerking: andere kankers met verhoogd risico staan hier niet vermeldt (darm, maag, urinewegen, ...)

Table 15: Aanbevelingen voor MLH1, MMSH2 en MSH6 draagsters ivm gynaecologische tumoren

Tumor	Interventie	Aanbevelingen
Ovarium	Screening	NIET aangeraden (opmerking: aangepast programma kan aangeboden worden vanaf 50 jaar, indien patiënt BSO weigert)
	Risico reducerende heekunde	BSO vóór 50 jaar aanbevolen
Endometrium	Screening	Jaarlijks gynaecologisch onderzoek met transvaginale echo en endometrium biopsies vanaf 35 jaar
	Risico reducerende heekunde	Hysterectomie te overwegen

PGD/PND mogelijk?

JA

The above mentioned guidelines were prepared by an *ad hoc* Working Group Oncogenetics of the College of Genetics and Rare diseases and BeSHG (11/01/19), and reviewed and approved by the College of Genetics and Rare Diseases (08/02/19).

**Working Group Oncogenetics:** Maryse Bonduelle, Kathleen Claes, Karin Dahan, Anne De Leener, Ellen Denayer, Robin De Putter, Laurence Desmyter, Elisa Docampo, Elodie Fastre, Damien Feret, Ine Heyns, Eric Legius, Marie Martin, Genevieve Michils, Kristien Philippe, Catherine Rydlewski, Karin Segers, Sara Seneca, Katrien Storm, Daphné t'Kint de Roodenbeke, Griet Van Buggenhout, Isabelle Vandernoot, Jenneke van den Ende