

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Dr. Margreet Ausems

klinisch geneticus, afdeling genetica, UMC Utrecht

Dr. Charles Helsper

arts-onderzoeker 'huisarts en kanker', afdeling huisartsgeneeskunde, UMC Utrecht

Disclosure belangen spreker

<i>Potentiële Belangenverstrengeling</i>	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnaam
Sponsoring of onderzoeksgeld	
Honorarium of andere (financiële vergoeding)	
Aandeelhouder	
Andere relatie, namelijk....	

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

**Voordat we de dag echt beginnen:
wat stellingen om erin te komen.**

Genetica bij kanker?

Wat is bekend?

Borst-en eierstokkanker

Prostaatkanker

Darmkanker

Wat kan de huisarts doen?

Herkennen hoog risico families

Rol bij (opstarten) periodieke controles

Rol bij familie-onderzoek

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“Ik heb de klinisch geneticus voldoende op mijn netvlies”

- 1) Eens
- 2) Oneens

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“BRCA diagnostiek? Dat kan best door de huisarts.. “

- 1) Eens
- 2) Oneens

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“Klinisch geneticus bij kanker? Dat regelt het ziekenhuis wel.. “

- 1) Eens
- 2) Oneens

Samengevat:

Erfelijkheidsonderzoek **niet** besproken met:

- 70% van de darmkanker patiënten met indicatie voor genetisch onderzoek
- 40% van de borstkanker patiënten met indicatie voor genetisch onderzoek

Colorectal Dis 2013;15:e175-85

Fam Cancer 2016;15:163-171

Genetica bij kanker: wat is bekend?

Hoe zat het ook alweer...

Algemene aanwijzingen voor erfelijke vorm van kanker

Gegevens patiënt:

- jonge leeftijd ten tijde van diagnose
- multipele primaire tumoren in één orgaan
- dubbelzijdige kanker in gepaarde organen
- multipele primaire tumoren in verschillende organen

Gegevens familie:

- voorkomen van dezelfde vorm van kanker bij 2 of meer naaste verwanten
- voorkomen van geassocieerde vormen van kanker bij twee of meer verwanten, bijv. darm- en baarmoederkanker

Geassocieerde vormen van kanker

Diagnose:

Borstkanker

Darmkanker

Melanoom

Prostaatkanker

Maagkanker

Maagkanker

Andere kanker:

Eierstokkanker

Baarmoederkanker

Alvleesklierkanker

Borstkanker (<50 jaar)

Darmkanker

Borstkanker (lobulair)

NB Lijst is niet volledig!



Genetisch onderzoek Nieuwe ontwikkelingen

Margreet G.E.M. Ausems, Jan C. Oosterwijk

Samenvatting

Bij ongeveer 5% van de patiënten is er een erfelijke aanleg.

Wanneer bij een patiënt met kanker een erfelijke aanleg is vastgesteld, kan dit gevolgen hebben voor de follow-up, en voor familieleden.

Op dit moment zijn er belangrijke ontwikkelingen in het onderzoek naar erfelijke aanleg. Het onderzoek wordt breder worden ingezet door het gebruik van nieuwe technieken. Het onderzoek naar somatische mutaties in tumoren wordt steeds belangrijker.

Ook zullen behandelaars steeds meer gebruik maken van genetisch onderzoek. Mainstreaming van genetisch onderzoek wordt steeds meer beschikbaar is, zodat de uitkomsten van het onderzoek beter kunnen worden gebruikt.

Voor een succesvolle en veilige aanpak van genetisch onderzoek is het belangrijk dat de uitkomsten van het onderzoek goed worden gebruikt. Het is belangrijk dat de uitkomsten van het onderzoek goed worden gebruikt.

Voorlichtingsmateriaal voor patiënten en familieleden is belangrijk. Het is belangrijk dat de uitkomsten van het onderzoek goed worden gebruikt. Het is belangrijk dat de uitkomsten van het onderzoek goed worden gebruikt.

borst- of eierstokkanker

borstkanker op leeftijd < 40 jaar
bilaterale of multifocale borstkanker met eerste tumor op leeftijd < 50 jaar
tripel-negatieve borstkanker op leeftijd < 60 jaar
man met borstkanker
eierstok- of eileiderkanker
borstkanker op leeftijd < 50 jaar én borstkanker bij 1 eerstegraadsfamilielid op leeftijd < 50 jaar
borstkanker bij 3 eerste- of tweedegraadsfamilieliden van wie bij 1 eerste- of tweedegraadsfamilielid op leeftijd < 50 jaar
borstkanker op leeftijd < 50 jaar en 1 eerste- of tweedegraadsfamilielid met prostaatkanker op leeftijd < 60 jaar

melanoom

≥ 3 melanomen
melanoom op de leeftijd < 18 jaar
melanoom én alvleesklierkanker
melanoom bij 2 eerstegraadsfamilieliden van wie bij 1 eerstegraadsfamilielid op leeftijd < 40 jaar
melanoom bij 2 eerstegraadsfamilieliden van wie bij 1 eerstegraadsfamilielid multipole melanomen
melanoom bij 2 eerste- of tweedegraadsfamilieliden én 1 eerste- of tweedegraadsfamilielid met alvleesklierkanker
invasief melanoom bij ≥ 3 eerste- of tweedegraadsfamilieliden van wie 2 eerstegraadsfamilieliden

dikkedarmkanker

wel IHC en MSI-onderzoek verricht	dikkedarmkanker op leeftijd < 40 jaar dikkedarmkanker op leeftijd 40-70 jaar, indien sprake is van: – microsatellietinstabiliteit – afwezigheid van MLH1-, PMS2-, MSH2- of MSH6-eiwitten in de tumorcelkern
geen IHC en MSI-onderzoek verricht	dikkedarmkanker op leeftijd < 50 jaar dikkedarmkanker op leeftijd 50-70 jaar, indien sprake is van: – 2e primaire dikkedarmtumor – een aan het Lynch-syndroom gerelateerde tumor* – 2 of meer eerste- of tweedegraadsfamilieliden < 70 jaar met dikkedarmkanker of een aan het Lynch-syndroom gerelateerde tumor

IHC = immunohistochemie; MSI = microsatellietinstabiliteit.

* Betreft maligne tumoren van baarmoeder, maag, dunne darm, nierbekken, urineleider, blaas, eierstok, galwegen en talgklier.

van haar artikelen te waarborgen, doende betaalde abonnementen en op uw medewerking.

Marjolijn J.L. Ligtenberg

le ziekte, en is dus sprake van

; voor de behandeling en de

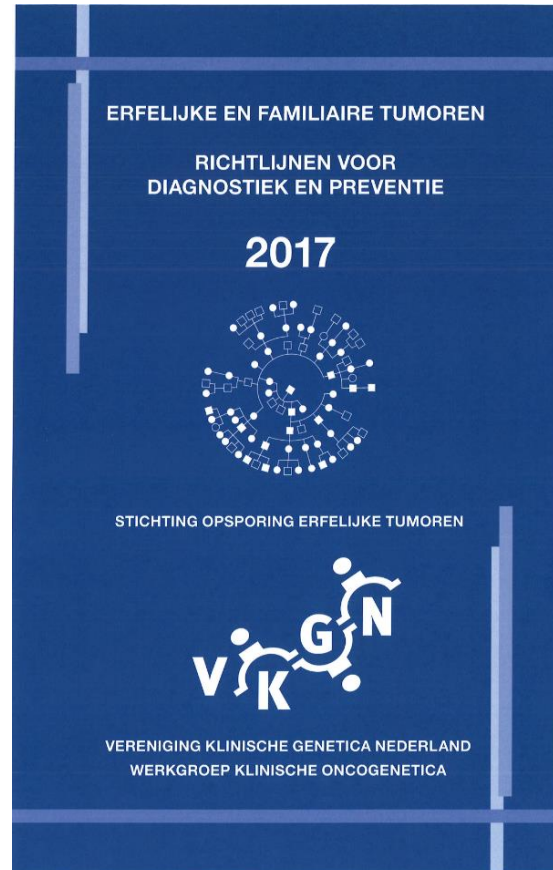
: DNA-onderzoek kan steeds
end onderzoek verricht naar

ik laagdrempelig en tijdig

van belang:

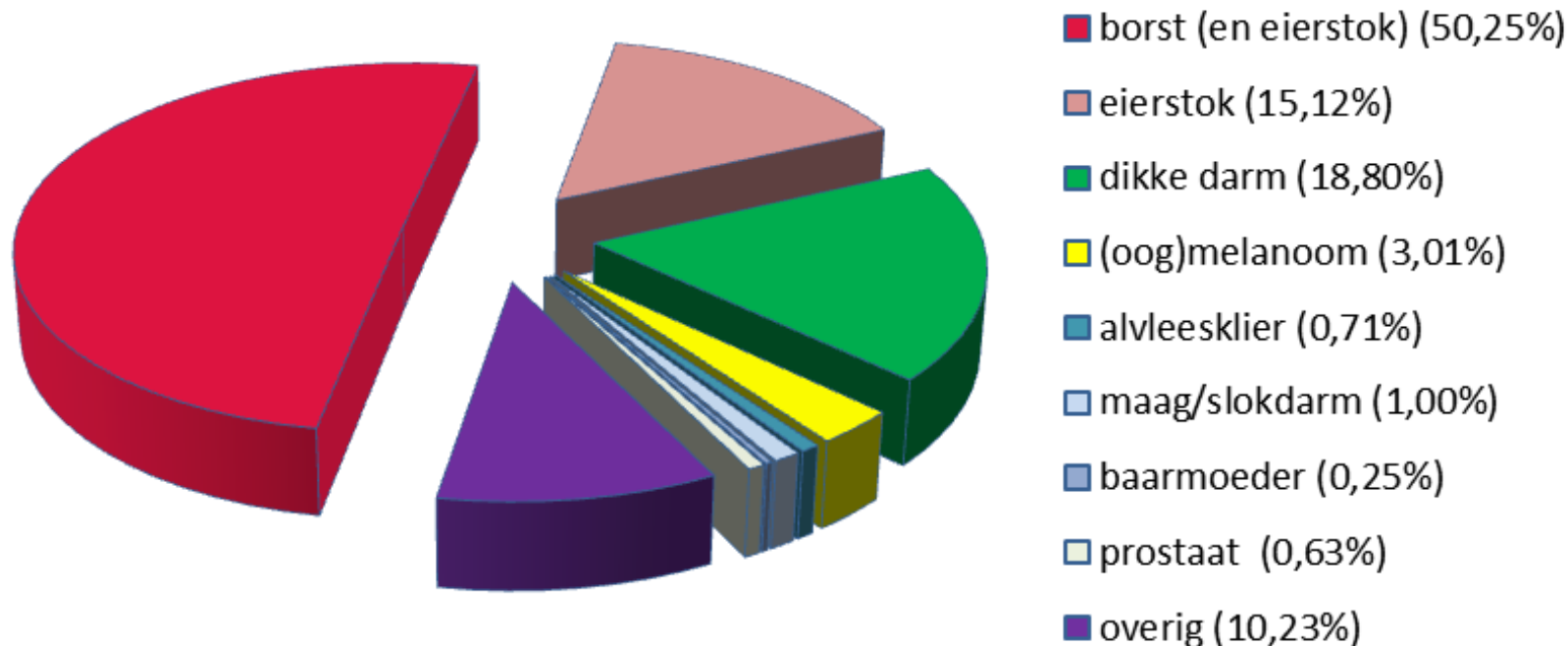
enigingen en korte lijnen tussen

Richtlijnen erfelijke en familiale tumoren 2017

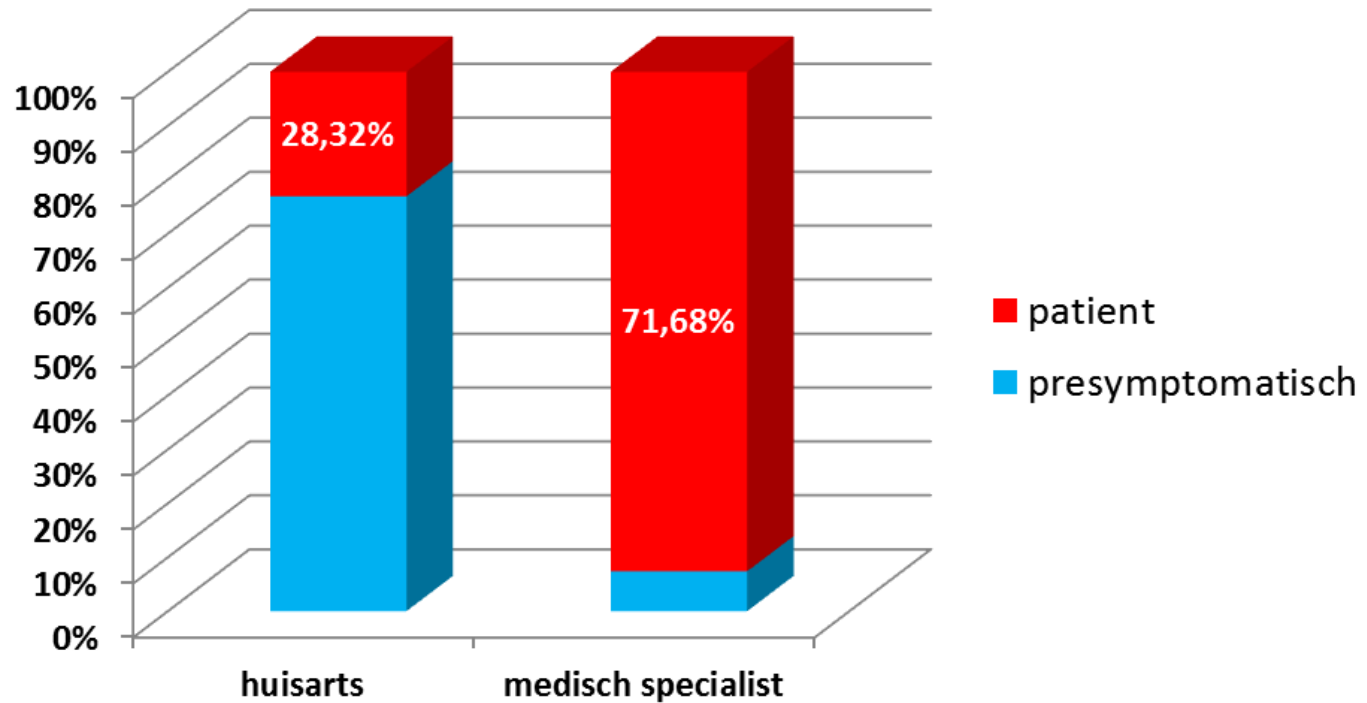


<http://www.oncoline.nl/stoet> en www.erfelijkekanker.nl

Erfelijkheidsonderzoek vanwege kanker: welke diagnoses? Afdeling Genetica, 2018



Wie verwijst patiënten naar de klinisch geneticus?



Rol huisarts bij familie-onderzoek

Optie 1: Aan de nakomelingen van [met vermelding van de betreffende voorouder(s)]

Optie 2 (indien akkoord voor de patiënt): aan de familieleden van [met de persoonsgegevens van de patiënt].

Betreft: erfelijkheidsonderzoek

Geachte heer/mevrouw,

Mogelijk heeft u van familieleden al gehoord van het erfelijkheidsonderzoek dat binnen uw familie is verricht. Als u daarvan nog niet op de hoogte was, kan deze brief u wellicht overvallen. De informatie in deze brief kan echter van belang zijn voor u en/of uw kinderen.

Met erfelijkheidsonderzoek in uw familie is een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker aangetoond. Deze brief is aan u gericht omdat het mogelijk is dat u deze aanleg bij u draagt.

Vrouwen met deze erfelijke aanleg hebben een verhoogd risico op borst- en eierstokkanker. Er zijn mogelijkheden om deze aandoeningen vroegtijdig te ontdekken of het risico te verlagen: vrouwen kunnen extra controles en/of preventieve operaties laten verrichten. Mannen met de aanleg krijgen meestal zelf geen borstkanker.

De erfelijke aanleg kan zowel door mannen als door vrouwen worden doorgegeven.

Als u meer wilt weten over het eventuele risico, mogelijke controles en/of DNA-onderzoek, dan kunt u bijgevoegd formulier gebruiken om u aan te melden bij de polikliniek Genetica in het UMC Utrecht. U heeft dan een verwijzing van de huisarts nodig. De huisarts kan hiervoor het onderste gedeelte van het aanmeldformulier invullen.

Het is ook mogelijk dat u zich laat verwijzen naar een afdeling Genetica in een ander Universitair Medisch Centrum in Nederland. De huisarts kan de verwijzing voor u regelen.

Het is dan zinvol dat de huisarts de volgende informatie in de verwijsbrief vermeldt:

- Uw familie is bij de afdeling Genetica in het UMC Utrecht bekend met Hix nummer index
- Het onderzoek van uw familie is verricht in het DNA-laboratorium van het met familielaboratoriumnummer
- In uw familie is een afwijking in het BRCA1-gen aangetoond. Het laboratorium hanteert hiervoor de volgende omschrijving:

Met vriendelijke groet,

Genetica bij kanker

Hoe zat het ook alweer?

Voor vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie is het life-time risico om borstkanker te krijgen

- 1) 10 - 20%
- 2) 20 - 40%
- 3) 40 - 60%
- 4) 60 - 80 %
- 5) 80 - 100%

(Vrouwen zonder BRCA genmutatie hebben een risico van ruim 12 procent op borstkanker)

Genetica bij kanker

Hoe zat het ook alweer?

Voor vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie is life-time risico om eierstokkanker te krijgen

- 1) 5-10%
- 2) 10-25%
- 3) 10-45%
- 4) 10-60%
- 5) 60-80%

(Vrouwen zonder een BRCA genmutatie hebben een risico van ongeveer 0,7 procent om eierstokkanker te ontwikkelen)

Risico's op kanker voor mutatiedragers

	BRCA1	BRCA2
Borstkanker	60 - 80%	60-80%
Idem voor mannen	Max 1%	7%
Dubbelzijdig borstkanker	50 - 60%	50 - 60%
Eierstokkanker	35 - 45%	10 - 20%
Prostaatkanker	?	↑ ↑

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Vraag:

Als een vrouw een sterk verhoogd risico heeft (>30%) om borstkanker te ontwikkelen in haar leven, dan volgt een verwijzing naar de klinisch geneticus bij ongeveer:

- 1) 10 - 20%
- 2) 20 - 40%
- 3) 40 - 60%
- 4) 60 - 80 %
- 5) 80 - 100%

(Volgens de NHG standaard is verwijzing naar KG zinvol als risico > 30% is)

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Verwijzing volgens de NHG richtlijn bij verhoogd risico

SOLLIE ET AL.

European Journal of Cancer Care

WILEY 7

TABLE 6 Proportion of referrals for annual screening and genetic counselling in accordance with guideline

	X26 Fear of Breast Cancer		A29.2 Family history of Breast Cancer	
	Moderately increased lifetime risk (20%–30%) Referrals for annual screening, n (%)	Strongly increased lifetime risk (>30%) Referrals for genetic counselling, n (%)	Moderately increased lifetime risk (20%–30%) Referrals for annual screening, n (%)	Strongly increased lifetime risk (>30%) Referrals for genetic counselling, n (%)
Referral in accordance with guideline ^a Incl. BRCA positive family ^b	6 (18) 0	4 (33) 5	26 (25) 3	3 (13) 2
Referral not according to guideline ^c	5 (15)	3 (42)	14 (13)	6 (26)

REF: Primary care management of women with breast cancer-related concerns-a dynamic cohort study using a network database. Sollie A., Helsper C. W., Ader R. J M, Ausems M. G E M, van der Wouden J. C., Numans M. E. Nov 2016 In: European Journal of Cancer Care. 25, p. 1005–1014

NHG-Standaard Borstkanker (derde herziening)

NHG-Werkgroep Borstkanker

Belangrijkste wijzigingen

- De rol van de huisarts in verschillende fasen van het zorgproces (bij verwijzing naar de mammapoli, het aanbieden van een vervolcontact na de diagnose en in de nazorg) is toegevoegd.
- Het beleid bij familiale belasting (indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek en voor verwijzing naar een klinisch geneticus) is herzien en weergegeven in [stroomdiagram 2].
- Vrouwen met een uitslag BI-RADS o (onvolledig onderzoek) in het bevolkingsonderzoek borstkanker worden vanaf 1 juli 2017 verwezen naar een afdeling radiologie van een ziekenhuis waar ook een mammapoli is (was: naar de mammapoli).
- Postmenopauzale vrouwen met tepeluitvloed (ongeacht de kleur) worden naar de mammapoli verwezen (was: geen reden voor mammo-gram of verwijzen bij melkachtige of heldere tepeluitvloed).

Kernboodschappen

een mammapoli indien drie maanden na een niet-afwijkend mammo- of echogram nog steeds sprake is van een knobbeltje of gelokaliseerde pijn in één borst.

- Op basis van de familieanamnese kan er een indicatie bestaan voor screening buiten het bevolkingsonderzoek of verwijzing naar een klinisch geneticus (zie [stroomdiagram 2]). Vrouwen met een indicatie voor screening buiten het bevolkingsonderzoek komen van hun 40e tot 50e levensjaar in aanmerking voor een jaarlijks mammogram via de huisarts; van 50 tot 75 jaar kunnen zij participeren in het bevolkingsonderzoek. Vrouwen met een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus ontvangen daar indien nodig een screeningsadvies.
- Vrouwen ouder dan 60 jaar die ten minste vijf jaar geleden borstsparend behandeld zijn voor borstkanker kunnen doorgaans door de behandelend specialist voor de nacontroles naar de huisarts worden terugverwezen.

- de diagnostiek bij vrouwen die de huisarts bezoeken met klachten van de borst(en);
- het beleid bij klachten van de borst(en);
- de rol van de huisarts bij verwijzing naar de mammapoli;
- de follow-up na de behandeling voor borstkanker;
- het beleid bij familiale belasting: indicaties voor screening en verwijzing naar een klinisch geneticus;
- de rol van de huisarts bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Bij het opstellen van deze aanbevelingen is zoveel mogelijk aangesloten bij de multidisciplinaire richtlijn borstkanker.¹

Diverse ontwikkelingen maakten herziening van de standaard noodzakelijk, zoals de veranderde indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek en verwijzing naar een klinisch geneticus op basis van familiale belasting, de nieuwe verwijsroute voor patiënten met een uitslag BI-RADS o in

Stroomdiagram 2. Indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker of verwijzing naar een klinisch geneticus

Vrouw of man zonder borstkanker in de voorgeschiedenis en een van de volgende situaties:

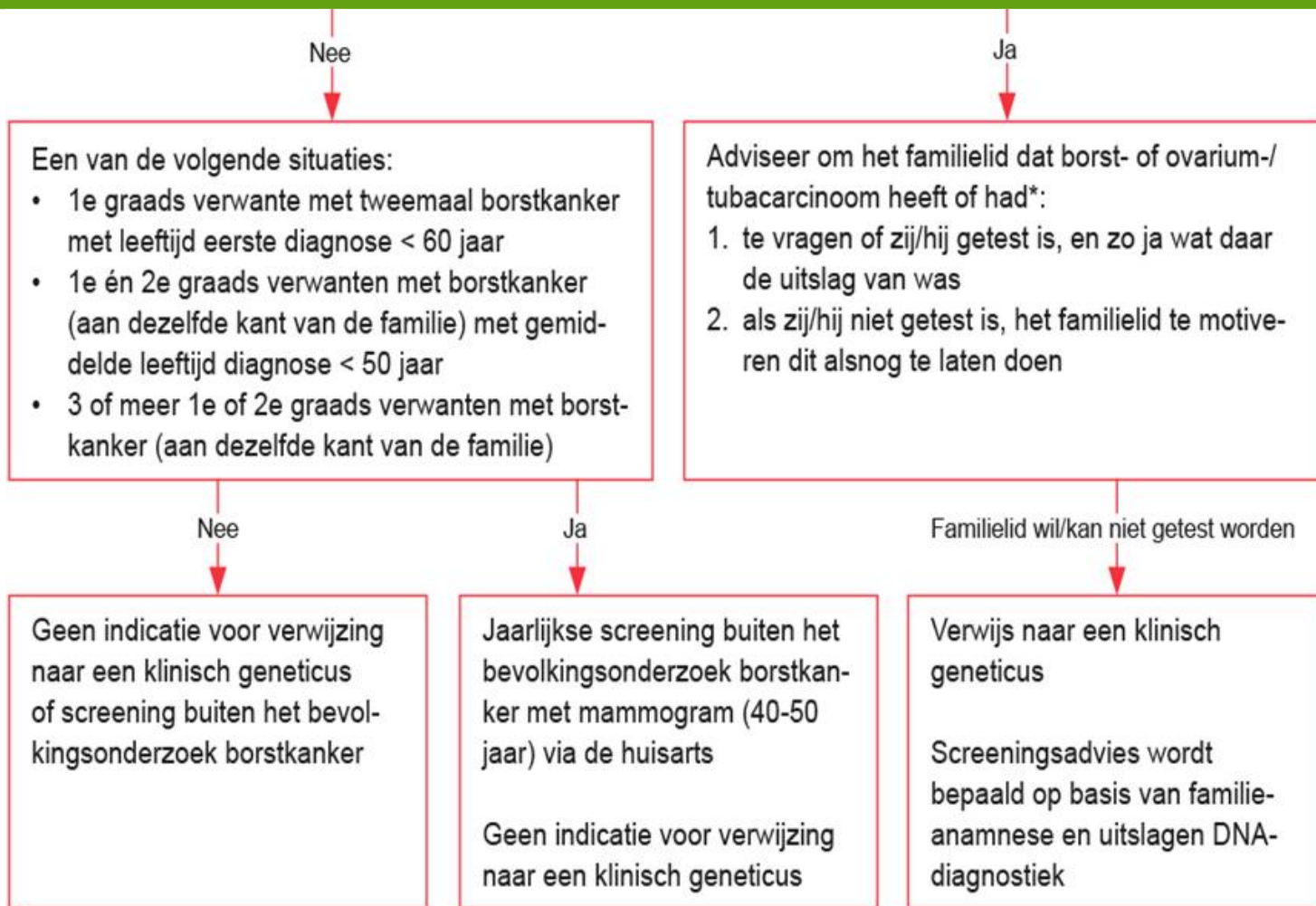
- 1e of 2e graads verwant(e) met BRCA1/2-mutatie (man of vrouw)
- 1e graads verwante met borstkanker < 40 jaar
- 1e graads verwante met bilaterale borstkanker met eerste tumor < 50 jaar
- 1e graads verwante met meerdere primaire tumoren in 1 borst met eerste tumor < 50 jaar
- 1e graads verwante met triple negatieve (oestrogeenreceptor negatief, progesteronreceptor negatief en HER2/neu negatief) borstkanker < 60 jaar
- 1e graads mannelijke verwant met borstkanker
- 1e graads verwante met borstkanker < 50 jaar en 1e graads verwant met prostaatkanker < 60 jaar (aan dezelfde kant van de familie)
- 2 of meer 1e graads verwanten met borstkanker < 50 jaar
- 3 of meer 1e en/of 2e graads verwanten met borstkanker (aan dezelfde kant van de familie), waarvan ten minste 1 diagnose < 50 jaar
- 1e graads verwante met ovarium-/tubacarcinoom (inclusief extra ovarieel primair peritoneaalcarcinoom), ongeacht leeftijd diagnose

Nee



Ja





1e graads: kinderen, ouders, broers en zussen

2e graads: kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzussen, grootouders, ooms en tantes

Wees alert op combinatie borstkanker in de familie en Asjkenazi Joodse afkomst in verband met een grotere kans op een BRCA1/2-mutatie.

* Bij een 1e of 2e graads verwant(e) met BRCA1/2-mutatie kan deze stap worden overgeslagen, verwijs direct naar een klinisch geneticus.

Indicaties verwijzing naar klinische genetica, richtlijn borstkanker 2017

- één patiënt met borstkanker < 40 jr
- kanker in beide borsten, of meerdere tumoren in één borst, met eerste tumor < 50 jr
- triple negatieve borstkanker
- 2 eerstegraadige familieleden met borstkanker < 50 jr
- 3 eerste- of tweede graads patiënten met borstkanker, waarvan tenminste één < 50 jr
- borst- en eierstokkanker in zelfde tak van familie of bij één patiënt
- borstkanker < 50 jr en prostaatkanker < 60e jaar in zelfde tak van de familie
- man met borstkanker
- Joodse afkomst

1 op de 5 vrouwen

Panel voor DNA-onderzoek

Borstkanker		Eierstokkanker
Huidig panel	Toekomstig panel	Huidig panel
- BRCA1 - BRCA2 - CHEK2 - PALB2 - ATM	- BRCA1 - BRCA2 - CHEK2 - PALB2 - ATM - CDH1 - TP53 - BRIP1 - RAD51C - RAD51D	- BRCA1 - BRCA2 - RAD51C - RAD51D - BRIP1

Genetica bij kanker

Een patiënte met borstkanker heeft een indicatie voor genetisch onderzoek. De kans om bij deze vrouw een mutatie te vinden in één van de borstkankergenen (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 of ATM) is ongeveer

- 1) 0 ongeveer 5%
- 2) 0 ongeveer 10%
- 3) 0 ongeveer 20%
- 4) 0 ongeveer 30%

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Familiair matig verhoogd risico (>20% en <30%)

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
40 - 50	Nee	Jaarlijks	Nee
50 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

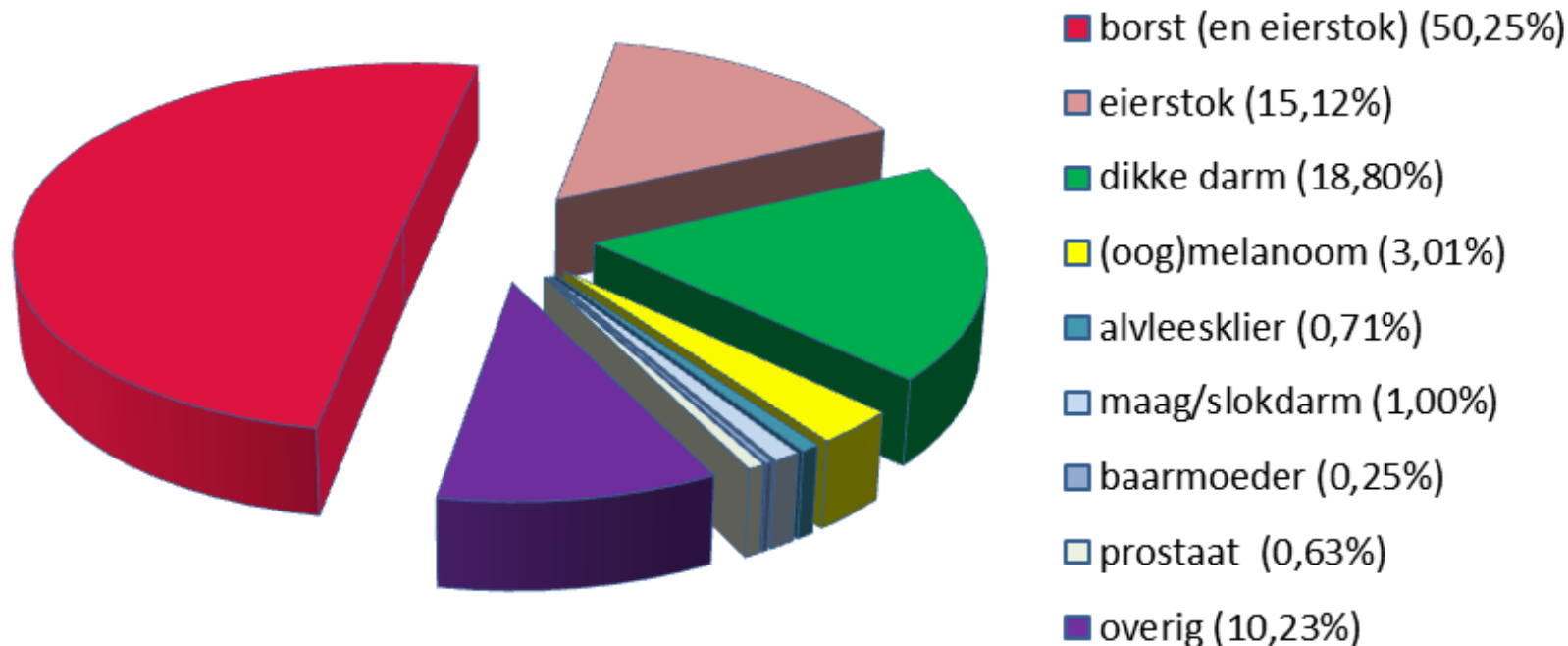
#Screening met MRI enkel in studieverband.

Familiair sterk verhoogd risico (>30%):

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
35 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
60 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

#Screening met MRI enkel in studieverband.

Erfelijkheidsonderzoek vanwege kanker: welke diagnoses? Afdeling Genetica, 2018



Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“De klinisch geneticus wordt door de ene groep makkelijker gevonden dan door de andere “

- 1) Eens
- 2) Oneens

Who is being referred to cancer genetic counseling? Characteristics of counselees and their referral

E. van Riel • S. van Dulmen • M. G. E. M. Ausems

J Community Genet (2017) 8:303–310
DOI 10.1007/s12687-017-0326-4

ORIGINAL ARTICLE

Referral to cancer genetic counseling: do migrant status and patients' educational background matter?

J. A. M. van der Giessen¹ • E. van Riel¹ • M. E. Velthuisen¹ • A. M. van Dulmen^{2,3,4} •
M. G. E. M. Ausems¹

Els van Riel



Jeanine van der Giessen



Opleidingsniveau oncogenetische adviesvragers (n= 731), 2014-2015

	studie 2014 % (n)		CBS 2014 % (n)		p-waarde
laag	5,0	(36)	9,8	(1.229.000)	<0.01
midden-1	21,6	(154)	21,0	(2.625.000)	0.70
midden-2	35,2	(251)	40,7	(5.089.000)	<0.01
hoog	38,2	(273)	28,5	(3.564.000)	<0.01

	studie 2014 % (n)		CBS 2014 % (n)	
geen migratie achtergrond	88,7	(641)	78,64 (13.234.545)	
migratie achtergrond	11,3	(82)	21,2 (3.594.744)	

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“Alle vrouwen met eierstokkanker zouden de klinisch geneticus moeten bezoeken”

- 1) Eens
- 2) Oneens

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

KNL integraal
kankercentrum
Nederland

Epitheliaal Ovariumcarcinoom
Landelijke richtlijn, Versie: 2.2

Research

Charles W Helsper, Liesbeth M Van Vliet, Mary E Velthuisen, Niek J de Wit, Roy PH Beijaert, Els Butter, Marleen PL van Gent-Wagemakers, Els O Witteveen, Ronald P Zweemer, Sandra M van Dulmen and Margreet GEM Ausems

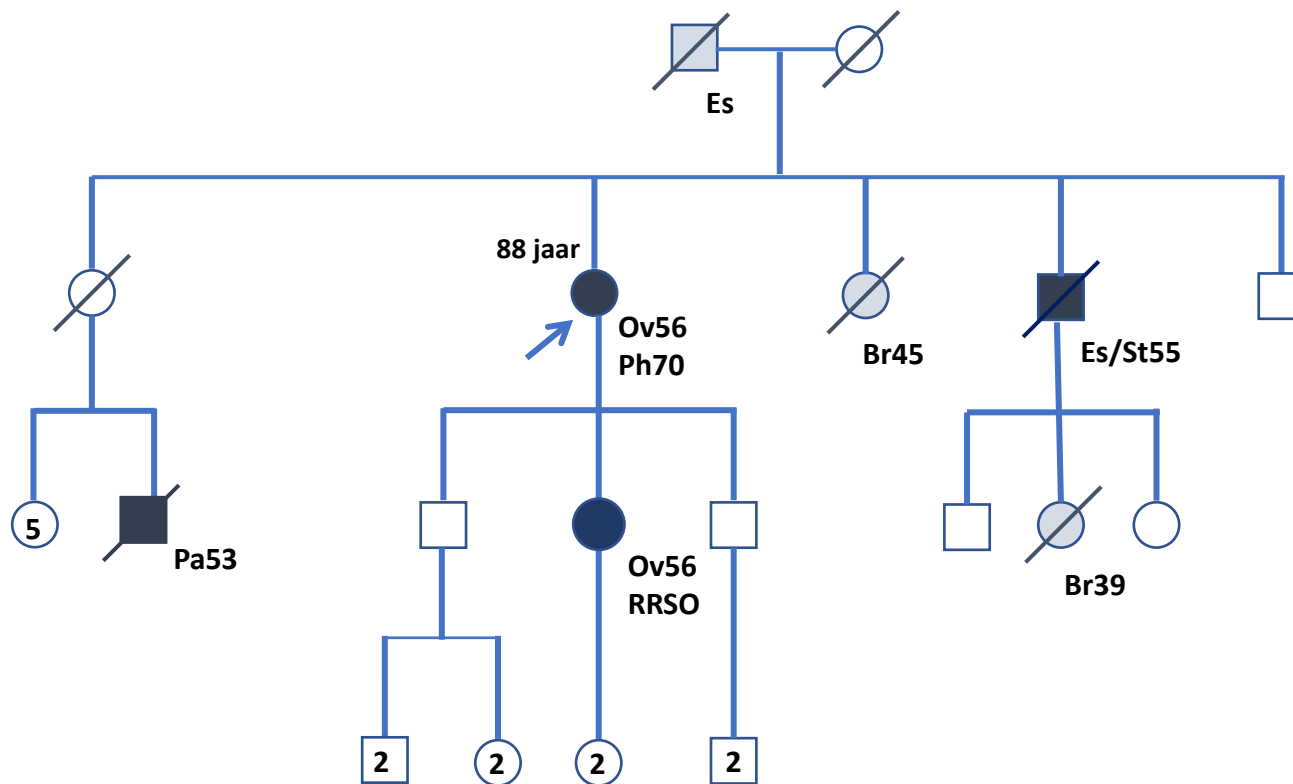
Identifying patients with a history of ovarian cancer for referral for genetic counselling:

non-randomised comparison of two case-finding strategies in primary care

Nov 2018 In: British Journal of General Practice. 68, p. e750-e756

- man
- vrouw
- ◻ overleden
- bevestigd
- niet bevestigd

Ov = ovariumcarcinoom
 Br = borstkanker
 Es = oesophagus carcinoom
 St = maagcarcinoom
 Pa = pancreascarcinoom
 Ph = pharynx carcinoom



Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Stelling:

“BRCA diagnostiek? Dat kan best door de huisarts.. “

- 1) Eens
- 2) Oneens

Genetica bij kanker: wat kan de huisarts doen?

Genetica bij kanker?

Wat is bekend?

Borst-en eierstokkanker

Prostaatkanker

Darmkanker

Wat kan de huisarts doen?

Herkennen hoog risico families

Rol bij (opstarten) periodieke controles

Rol bij familie-onderzoek