

Erfelijke aanleg voor prostaatkanker: achtergrond en adviezen

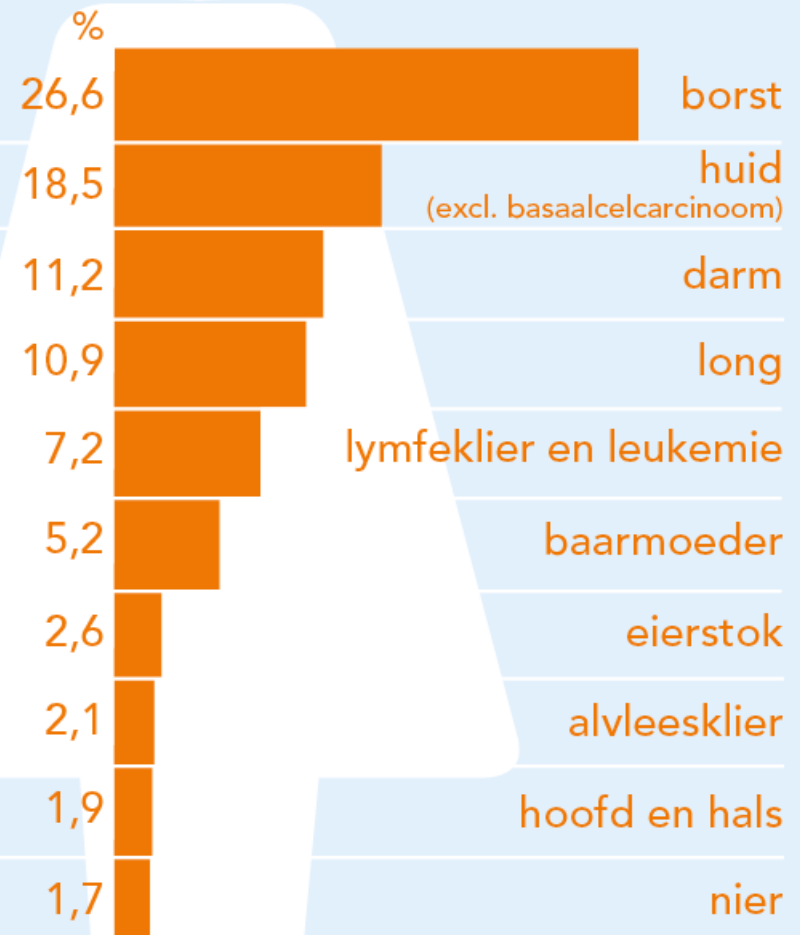
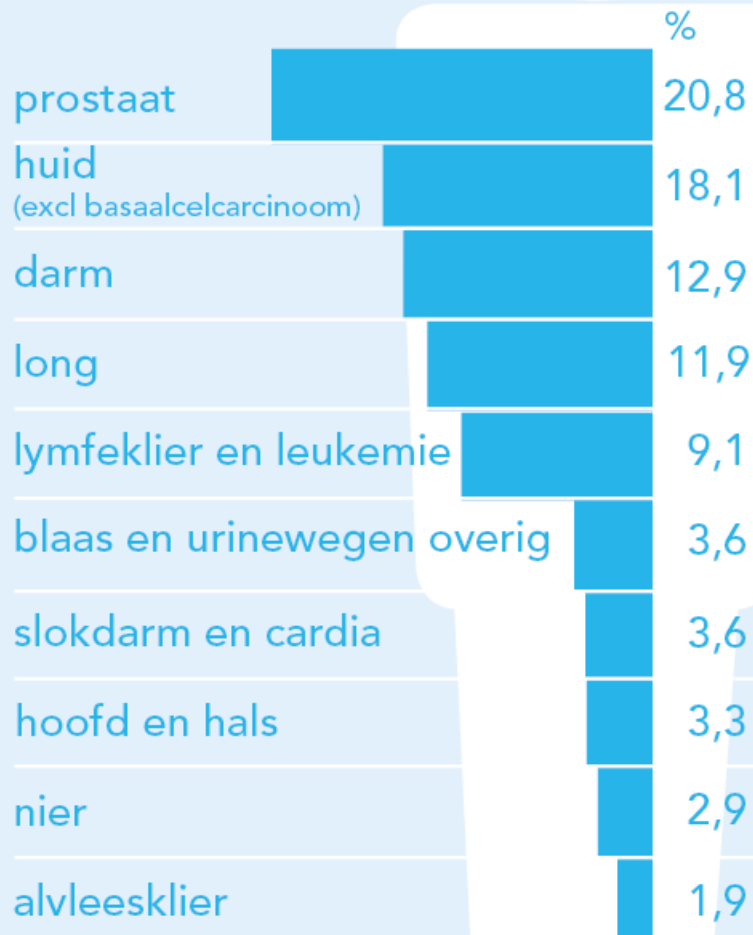
Dr. Margreet Ausems

klinisch geneticus, afdeling genetica 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....	

meest voorkomende kankersoorten in 2018



© bron IKNL

Krijgt u wel eens vragen van mannen met prostaatkanker over erfelijkheidsonderzoek?

1. Ja
2. Nee

Krijgt u wel eens vragen van mannen die PSA-waarde willen laten bepalen?

1. Ja
2. Nee

Take home messages

- Prostaatkanker kán erfelijk zijn
- Daarom doorvragen...
- Voor sommige mannen is bepaling PSA waarschijnlijk wel zinvol
- Familieanamnese van belang voor screeningsadviezen en genetisch onderzoek
- Mannen met gemetastaseerde ziekte verwijzen voor genetisch onderzoek

M42 NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen

Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, Norg RJC, de Vries A, Wolters RJ, van den Donk M, Burgers JS, Opstelten W, Klomp MA

Huisarts Wet 2013(3):56:114-22.

Deze standaard vervangt de NHG-Standaard Bemoeilijkt mictie bij oudere mannen.

In oktober 2014 is de bijlage Prostaatcarcinoom geactualiseerd. Huisarts Wet 2014(10):57:538.

Belangrijkste wijzigingen

- De titel van de NHG-Standaard Bemoeilijkt mictie bij oudere mannen is veranderd in Mictieklachten bij mannen, omdat deze herziene standaard ook richtlijnen geeft voor het beleid bij incontinentie en nycturie en zich richt op mannen vanaf 18 jaar. Daarmee vervallen de aanbevelingen voor mannen in de NHG-Standaard Incontinentie.
- Wanneer, na uitvoerige informatie aan de patiënt, een PSA-bepaling is verricht, wordt bij een verhoogde waarde (≥ 3 ng/ml) geadviseerd naar de uroloog te verwijzen voor eventueel vervolgonderzoek.
- Bij transurethrale katheterisatie wegens acute urineretentie wordt het voorschrijven van een alfablokker aanbevolen.

Kernboodschappen

- In de huisartsenpraktijk zijn mictieklachten bij mannen meestal niet te verklaren door specifieke aandoeningen. In dat geval wordt gesproken van 'aspecifieke mictieklachten'.
- Prostaatcarcinoom is zelden de oorzaak van mictieklachten.
- Uitleg en niet-medicamenteuze adviezen vormen de basis voor de begeleiding van mannen met aspecifieke mictieklachten.
- Alleen wanneer niet-medicamenteuze be-

handeling onvoldoende helpt en de patiënt veel klachten heeft, wordt besloten tot medicamenteuze behandeling; alfablokkers zijn dan eerste keus.

- Het effect van medicatie op aspecifieke mictieklachten, met en zonder incontinentie of nycturie, is zeer beperkt en berust voor een groot deel op placebowerking.

Inleiding

De NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van mictieklachten bij volwassen mannen. Anders dan de vorige standaard Bemoeilijkt mictie bij oudere mannen richt deze herziene standaard zich op mannen vanaf 18 jaar, omdat mictieklachten niet alleen optreden bij veroudering maar ook voorkomen bij jongvolwassenen.¹

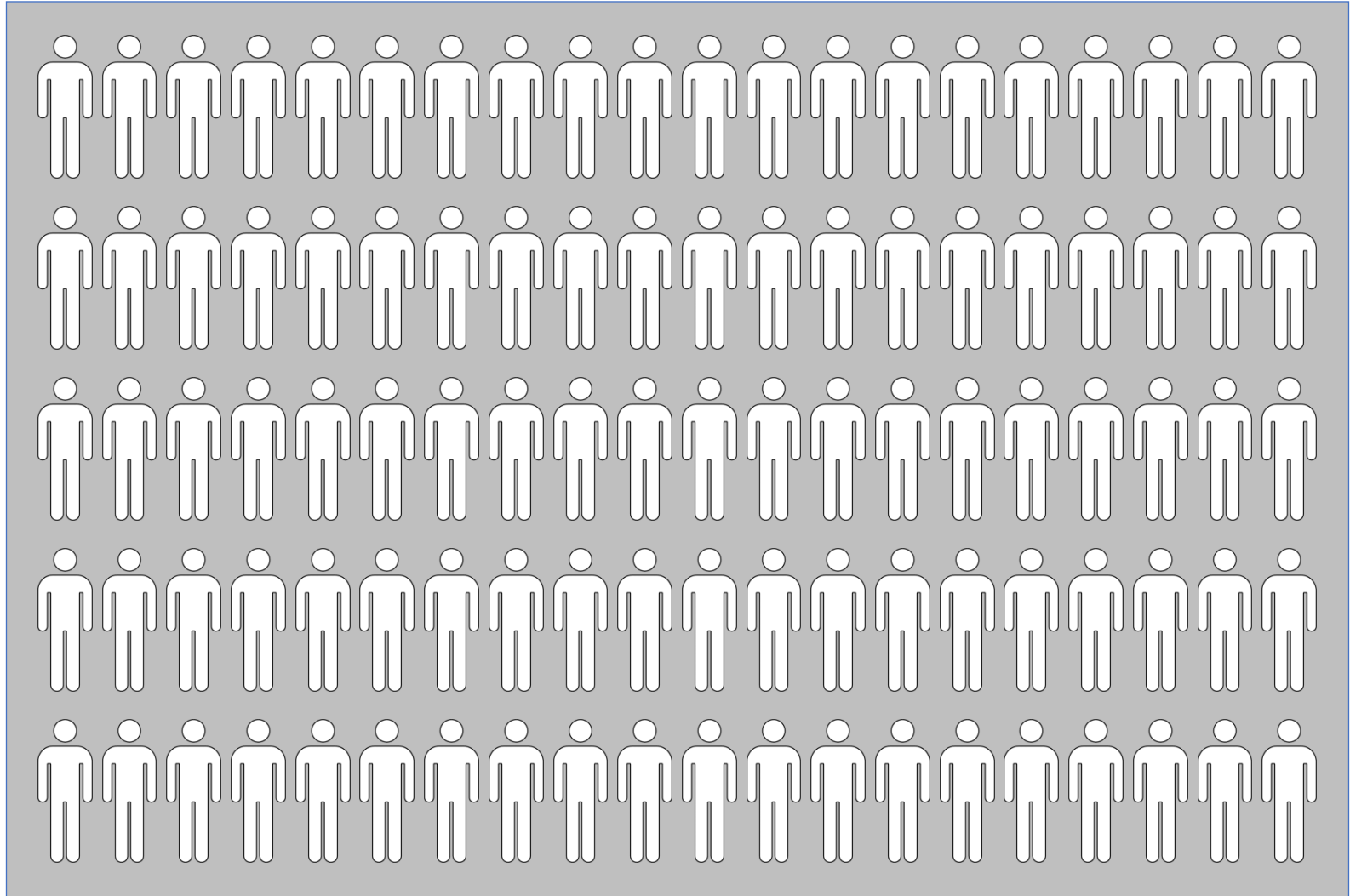
Daarnaast worden in deze standaard incontinentieklachten besproken, omdat de NHG-Standaard Incontinentie veelal alleen wordt geassocieerd met incontinentie bij vrouwen. De aanbevelingen over mannen daarin vervallen met het verschijnen van deze standaard.

De onderste urinewegen worden gezien als één geheel, waarvan de fysiologie en functies (continentie en urinelozing) worden bepaald door processen die elkaar op verschillende niveaus beïnvloeden. Moeite met uitplassen gaat vaak samen met moeite om de urine op te houden en deze klachten zijn

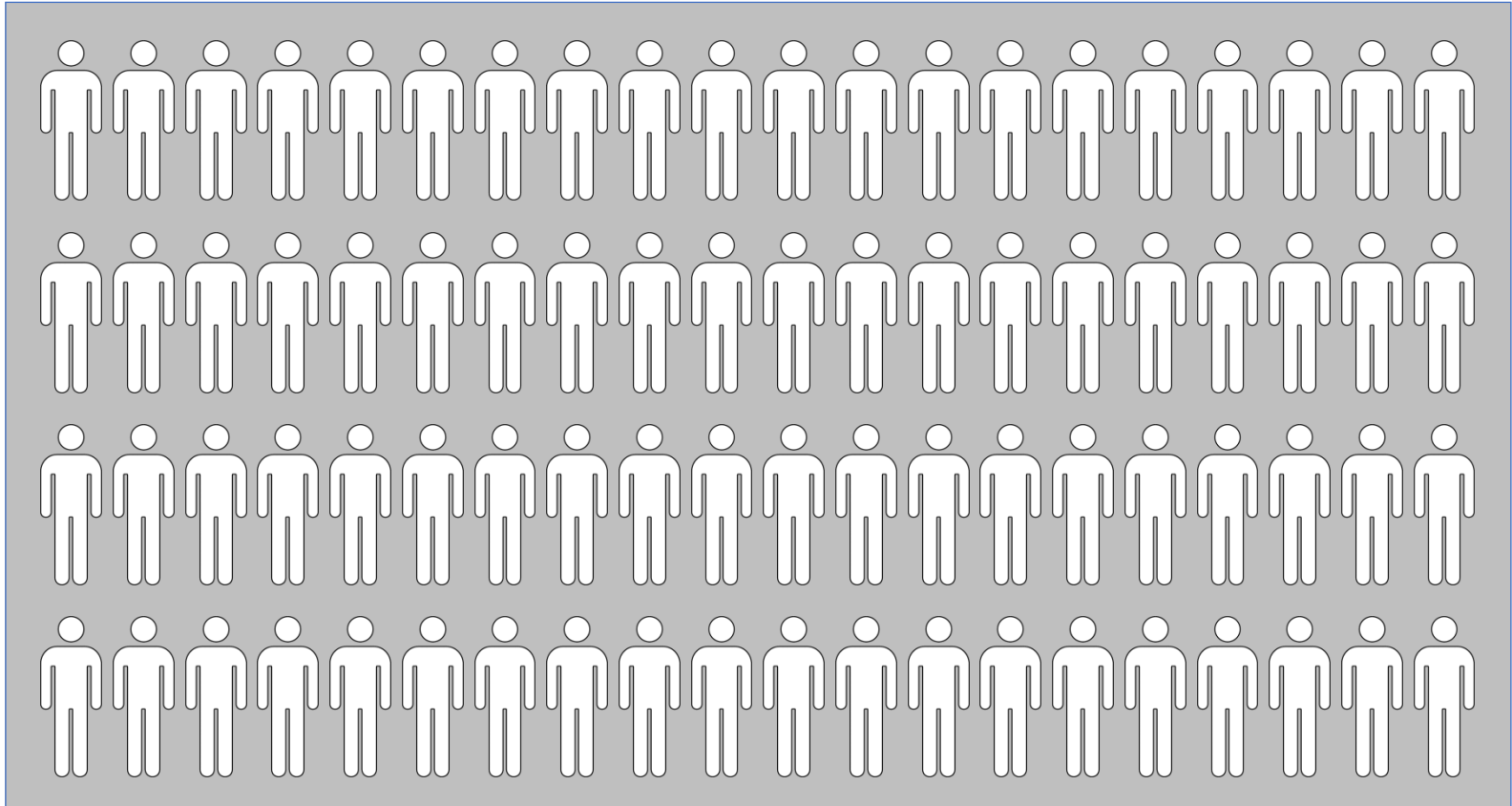
WDH Vlieland 2019
Oncogenetica

Margreet Ausems en
Fleur van Ouwerkerk

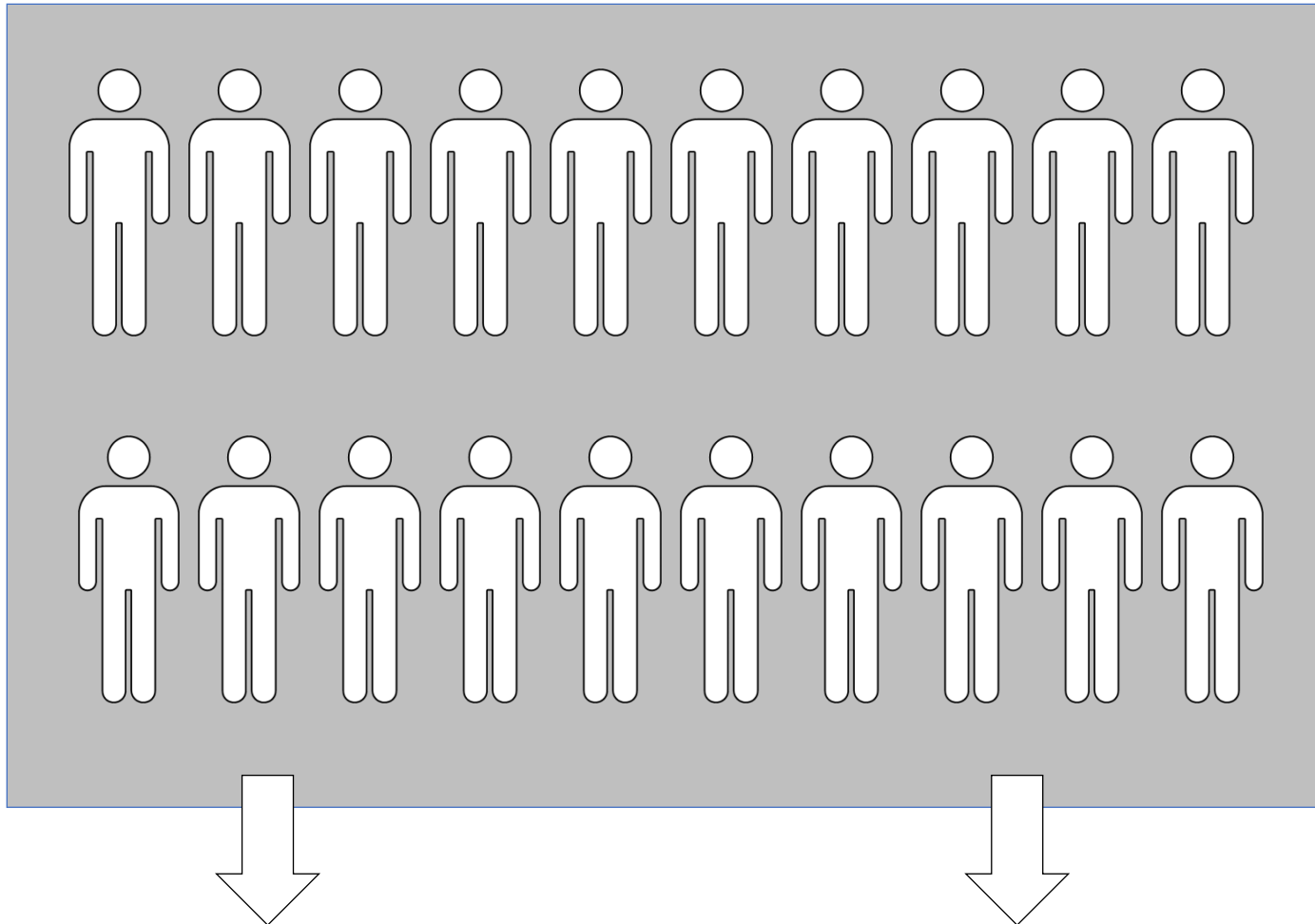
100 mannen tussen 50-70 testen hun PSA



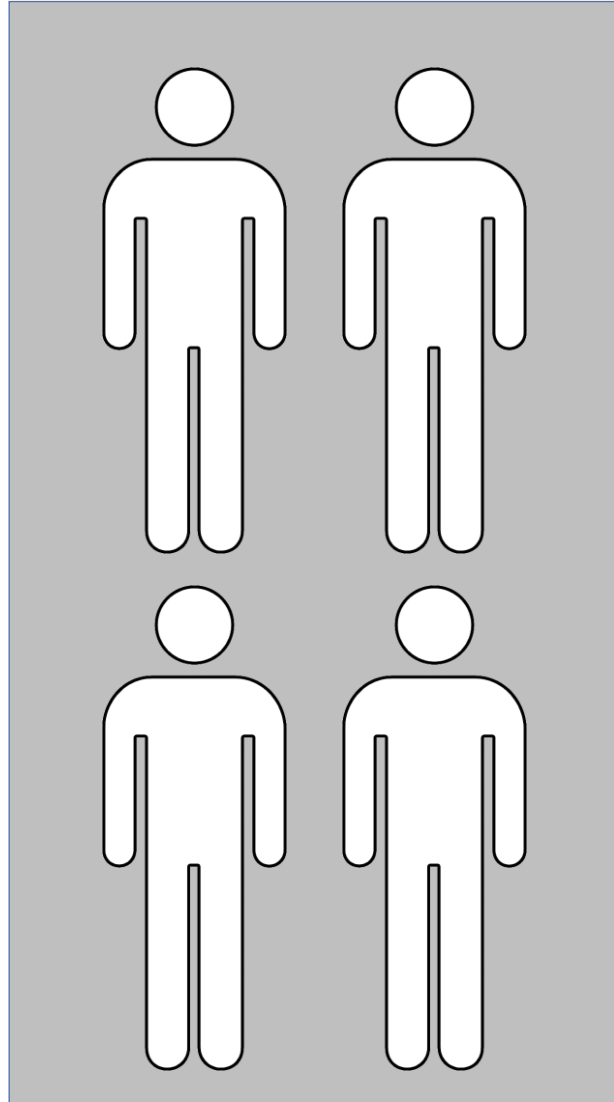
80 mannen normaal PSA



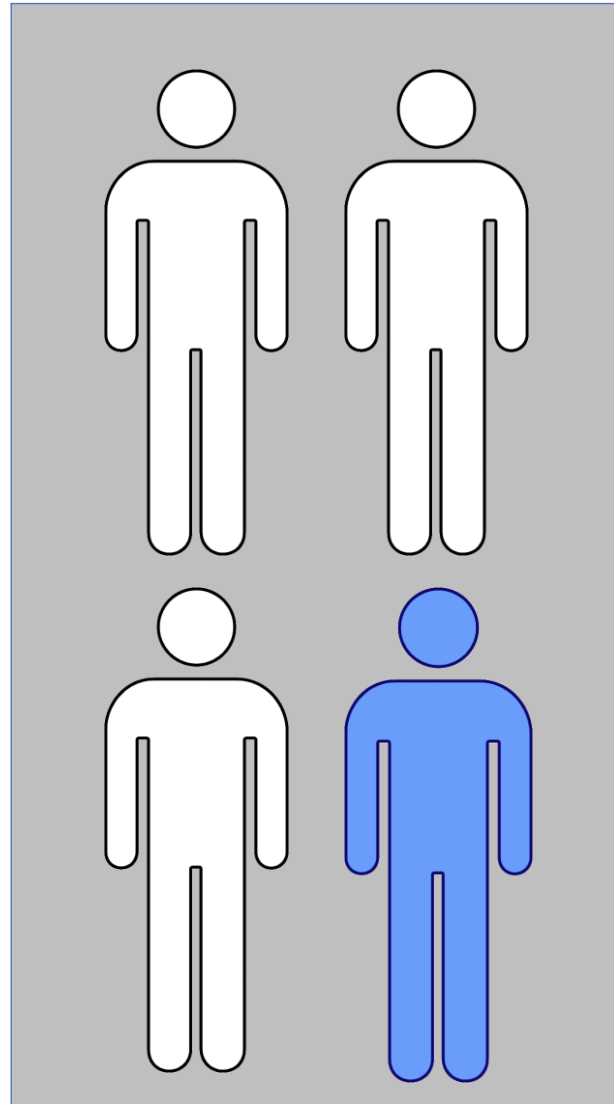
20 mannen: PSA verhoogd



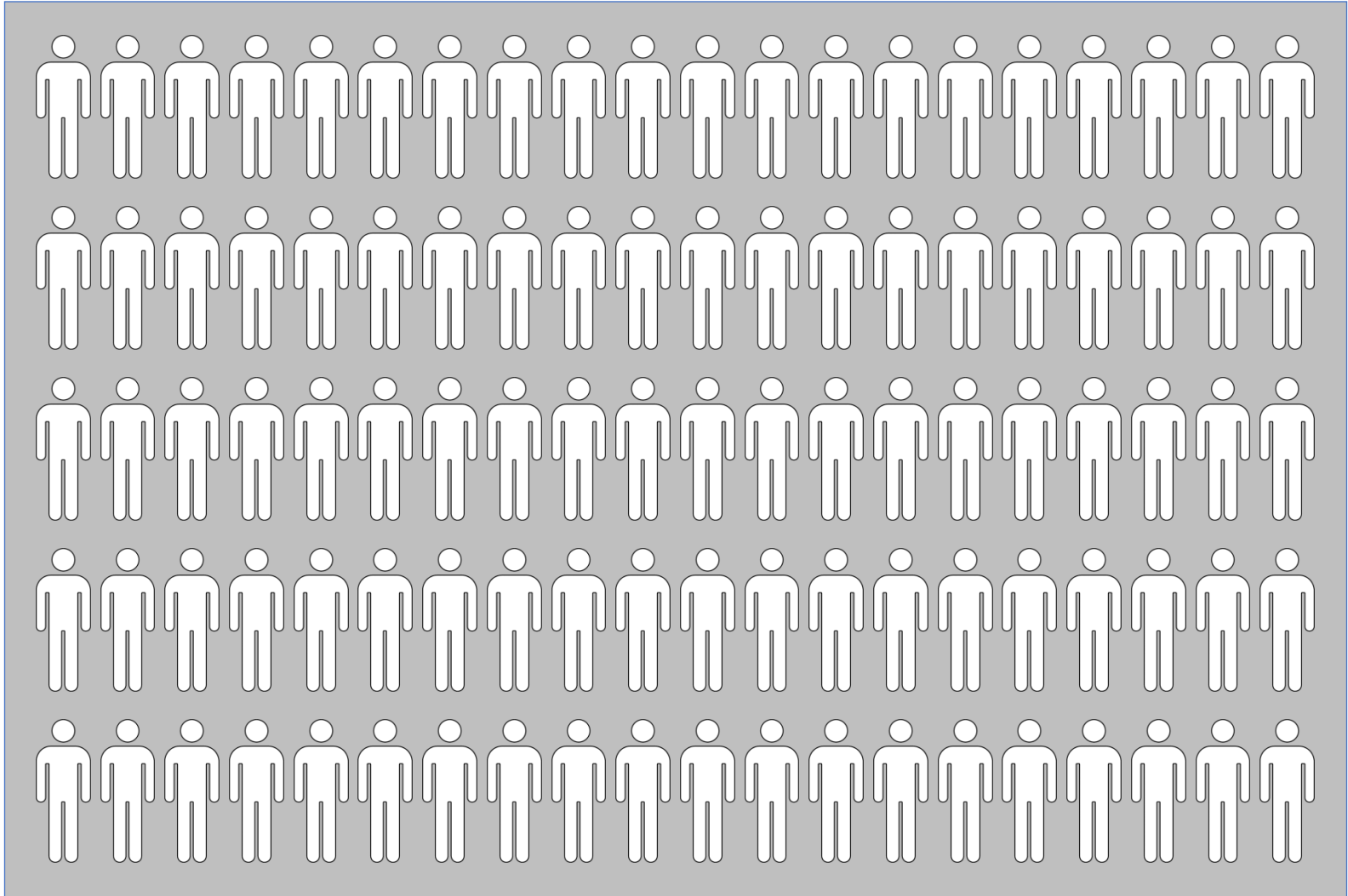
4 mannen hebben dan prostaatkanker



1 krijgt ooit klachten in toekomst niet eens zeker dat hij eraan overlijdt; andere 3 wel prostaatkanker patiënt



100 mannen tussen 50-70 testen hun PSA NIET



1 van de 100 mannen krijgt ooit prostaatkanker



Conclusies NHG (standaard mictieklachten bij mannen)

- Prostaatkanker komt veel voor, derhalve ontstaat er veel awareness in de bevolking over deze aandoening
- Het aantal verzoeken tot screening zal toenemen
- Wees spaarzaam met PSA bepaling (kans op detectie tumor die nooit klinisch relevant zal worden)
- Bij screeningsverzoek is RT belangrijker dan PSA
- Ieder afwijkend RT (bij levensverwachting > 10 jaar) = verwijzing uroloog
- Nut van vroegdiagnostiek bij aanwijzingen voor erfelijke prostaatkanker niet aangetoond

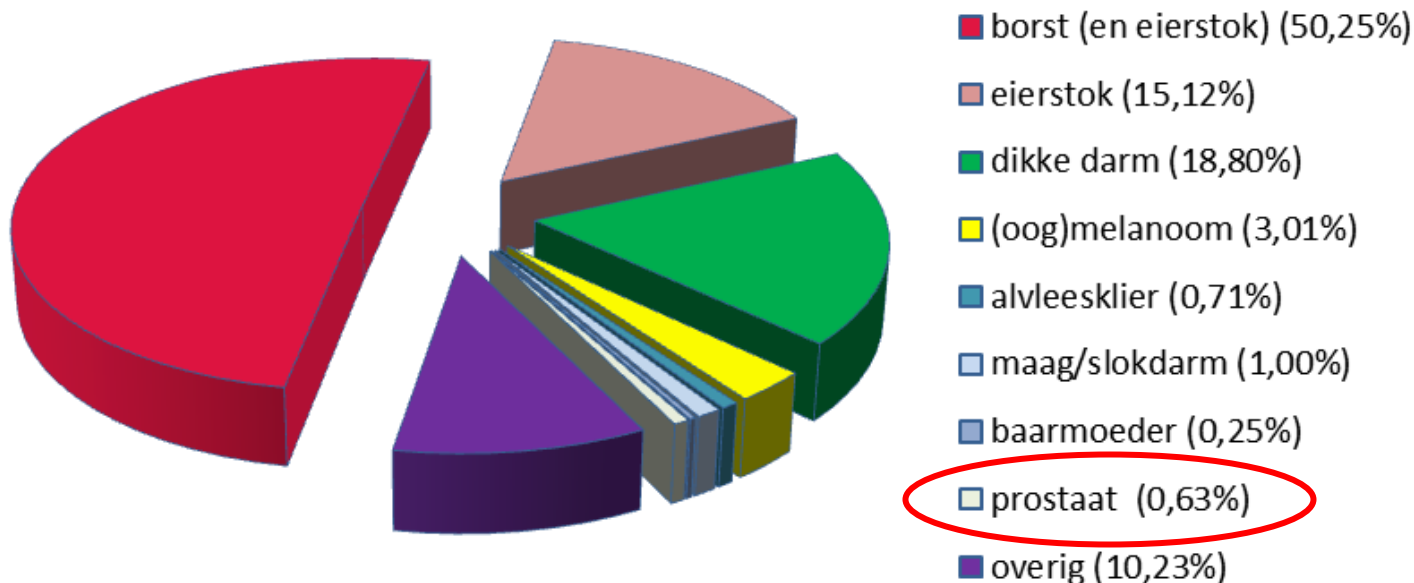
Het gebruik van de PSA test moet niet worden aangemoedigd bij asymptomatische mannen. Echter een goed geïnformeerde man, geschikt voor vroegopsporing naar prostaatcarcinoom moet, op verzoek, toegang hebben tot een PSA test en eventuele aanvullende diagnostiek.

Voor mannen (vanaf 50 jaar) met een PSA waarde beneden de 3.0 ng/mL is, afhankelijk van andere risicofactoren een prostaatbiopsie niet geïndiceerd.

Bij mannen (vanaf 50 jaar) met een PSA waarde tussen de 2.0-2.9 ng/mL is een herhaling van de PSA test binnen 1-2 jaar aan te bevelen. Hertesten bij mannen met een PSA <2.0 ng/mL kan, afhankelijk van andere risicofactoren, 4 tot 8 jaar uitgesteld worden.

Bij iedere patiënt dient de familie anamnese te worden afgenomen. Als er op basis van de familie anamnese aanwijzingen zijn voor erfelijk prostaatcarcinoom dan wordt periodiek onderzoek verricht volgens de adviezen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Erfelijkheidsonderzoek vanwege kanker: welke diagnoses? Afdeling Genetica, 2018



Risicofactoren voor prostaatkanker

- Leeftijd
 - Zelden < 40 jaar
 - Overall lifetime risico ca. 12%
- Familiegeschiedenis
 - 5-10% erfelijke aanleg
 - RR neemt toe bij positieve familie anamnese
- Overig
 - Etniciteit
 - Leefstijl
 - Toegang tot zorg

Relatieve Risico (RR) gerelateerd aan Familiegeschiedenis voor prostaatkanker

Risk Group	RR (95% CI)
Brother(s) with prostate cancer diagnosed at any age	3.14 (2.37–4.15)
Father with prostate cancer diagnosed at any age	2.35 (2.02–2.72)
One affected FDR diagnosed at any age	2.48 (2.25–2.74)
Affected FDRs diagnosed <65 y	2.87 (2.21–3.74)
Affected FDRs diagnosed ≥65 y	1.92 (1.49–2.47)
Second-degree relatives diagnosed at any age	2.52 (0.99–6.46)
Two or more affected FDRs diagnosed at any age	4.39 (2.61–7.39)

Adapted from Kiciński et al. PLoS One 6 (10): e27130, 2011

Diagnostische criteria erfelijk prostaatcarcinoom (HPC)

- ≥ 3 familieleden met prostaatkanker van wie één persoon een eerstegraads familielid is van de andere twee;
- ≥ 2 eerstegraads familieleden met prostaatkanker met een diagnoseleeftijd < 55 jaar;
- prostaatkanker vastgesteld in 3 opeenvolgende generaties, binnen 1 tak van de familie.

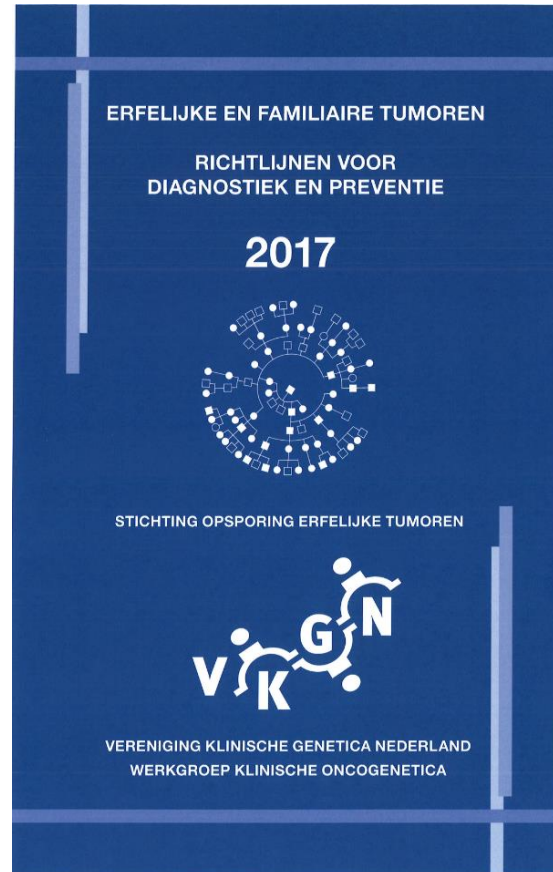
Aandachtspunt

Aard van de tumor moet worden meegenomen. Indien overwegend laag-risico tumoren (Gleason score ≤ 6 , cT-stadium ≤ 2 ; PSA ≤ 10 ng/ml) wordt een terughoudend surveillance beleid aanbevolen ter voorkoming van overdiagnostiek en overbehandeling bij familieleden.

Welke adviezen indien HPC?

1. Jaarlijks PSA en rectaal toucher door huisarts, vanaf 60 jaar
2. Eenmaal per 2 jaar bepaling PSA, 50-75 jaar
3. Jaarlijks bepaling PSA, 50-75 jaar
4. Jaarlijks PSA en rectaal toucher door uroloog, vanaf 60 jaar

Richtlijnen erfelijke en familiale tumoren 2017



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



"Er is nooit iemand die goed heeft doorgevraagd. Niemand!"

Nora (31)





"Mijn dochter is vroeg: mama, kan ik dat gen ook hebben?"

Danië (23)





"De verpleegkundige verzekerde mij: prostaatkanker staat genetisch los van borstkanker"

Béatrice (42)





"Erfelijke aanleg stopt niet bij één familielid"

Caroline (43)



Verwijsindicaties borstkanker

één patiënt met borstkanker < 40 jr

bilateraal borstkanker (of meerdere tumoren in één borst), met eerste tumor < 50 jr

triple negatief borstkanker < 60 jr

man met borstkanker

≥ 2 eerstegraads verwanten met borstkanker < 50 jr

≥ 3 eerste- of tweedegraads patiënten (zelfde tak) met borstkanker, waarvan tenminste één < 50 jr

borst- en eierstokkanker in zelfde tak van familie of bij één patiënt

borstkanker < 50 jr én prostaatkanker < 60 jr in zelfde tak van de familie

Joodse afkomst

RESEARCH ARTICLE

Open Access

First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis



Zheng-Ju Ren^{1†}, De-Hong Cao^{1,2†}, Qin Zhang³, Peng-Wei Ren⁴, Liang-Ren Liu¹, Qiang Wei¹, Wu-Ran Wei¹ and Qiang Dong^{1*} 

Abstract

Background: The relationship between first-degree family history of female breast cancer and prostate cancer risk in the general population remains unclear. We performed a meta-analysis to determine the association between first-degree family history of female breast cancer and prostate cancer risk.

ORIGINAL ARTICLE

Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer

C.C. Pritchard, J. Mateo, M.F. Walsh, N. De Sarkar, W. Abida, H. Beltran, A. Garofalo, R. Gulati, S. Carreira, R. Eeles, O. Elemento, M.A. Rubin, D. Robinson, R. Lonigro, M. Hussain, A. Chinnaiyan, J. Vinson, J. Filipenko, L. Garraway, M.-E. Taplin, S. AlDubayan, G.C. Han, M. Beightol, C. Morrissey, B. Nghiem, H.H. Cheng, B. Montgomery, T. Walsh, S. Casadei, M. Berger, L. Zhang, A. Zehir, J. Vijai, H.I. Scher, C. Sawyers, N. Schultz, P.W. Kantoff, D. Solit, M. Robson, E.M. Van Allen, K. Offit, J. de Bono, and P.S. Nelson

ABSTRACT

BACKGROUND

Inherited mutations in DNA-repair genes such as *BRCA2* are associated with increased risks of lethal prostate cancer. Although the prevalence of germline mutations in DNA-repair genes among men with localized prostate cancer who are unselected for family predisposition is insufficient to warrant routine testing, the frequency of such mutations in patients with metastatic prostate cancer has not been established.

METHODS

We recruited 692 men with docu

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Nelson at the Division of Human Biology, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Ave., Mailstop D4-100, Seattle, WA 98109, or at pnelson@fhcrc.org.

Drs. Pritchard, Mateo, and Walsh and Drs. Offit, de Bono, and Nelson contributed equally to this article.

This article was published on July 6, 2016,

Overzicht studies 'gemetastaseerde prostaatkanker'

Auteur	Jaar	Land	N patiënten	% mutaties ¹⁾
Pritchard et al.	2016	US en UK	692	11,8%
Robinson et al.	2015	US en UK	150	4,6%
Velho et al.	2018	US	150	14%
Na et al.	2016	US en China	799	6,1%
Hart et al.	2016	US	69	17,4%
Abida et al.	2017	US	451	19%
Giri et al.	2017	US	200	5,5%

¹⁾ *BRCA2, CHEK2, ATM en andere genen.*

JAMA Oncology | Original Investigation

Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines

Piper Nicolosi, PhD; Elisa Ledet, PhD; Shan Yang, PhD; Scott Michalski, MS, LCGC; Brandy Freschi, MS, CGC; Erin O'Leary, MS, CGC; Edward D. Espino, MD, PhD; Robert L. Nussbaum, MD; Oliver Sartor, MD

[+ Supplemental content](#)

IMPORTANCE Prostate cancer is the third leading cause of cancer-related death in men in the United States. Although serious, most of these diagnoses are not terminal. Inherited risk for prostate cancer is associated with aggressive disease and poorer outcomes, indicating a critical need for increased genetic screening to identify disease-causing variants that can pinpoint individuals at increased risk for metastatic castration-resistant prostate cancer.

OBJECTIVE To identify positive (pathogenic, likely pathogenic, and increased risk) germline variants in a large prostate cancer cohort and to evaluate the usefulness of current practice guidelines in recognizing individuals at increased risk for prostate cancer who would benefit from diagnostic genetic testing.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Cross-sectional study of data from 3607 men with a personal history of prostate cancer who underwent germline genetic testing between 2013 and 2018 and were unselected for family history, stage of disease, or age at diagnosis. Referral-based testing was performed at a Clinical Laboratory Improvement

From: Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines

JAMA Oncol. Published online February 07, 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6760

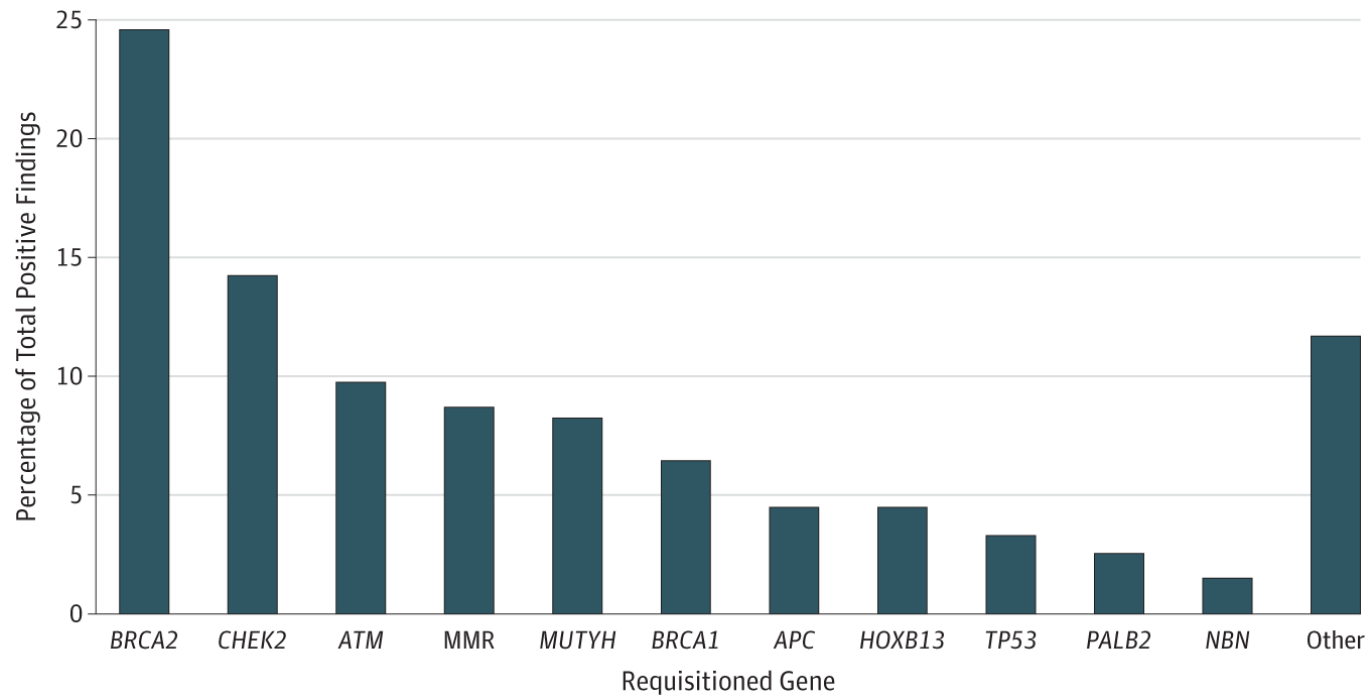


Figure Legend:

Frequency by Gene of Pathogenic, Likely Pathogenic, and Increased-Risk Allele Variants Detected in This Study All positive variants detected in a gene were combined and divided by the total number of pathogenic variants detected ($n = 674$). Mismatch repair (MMR) genes included MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 (no MSH1 variants were detected in this cohort).

	Total cohort (n = 3607)	Patients with a positive finding (n = 620)	Patients with a positive finding (% of total)
Age at Testing (Years)			
<50	134	20	13.4
50–59	629	111	15.7
60–69	1308	237	16.9
70–79	1214	189	14.5
80–89	297	58	18.2
>90	24	5	20.8
Family history (Cancer)			
Prostate	1547	256	16.6
Breast	1450	262	18.1
Ovarian	355	81	22.8
Colon	659	107	16.2
Pancreatic	402	78	19.4
Other	548	96	17.5
Gleason Score			
3	2	0	0
4	5	0	0
5	2	0	0
6	139	21	15.1
7	691	110	15.9
8	246	44	17.9
9	393	62	15.8
10	60	10	16.7
Unknown	2069	374	18.0

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	?	↑ ↑

Adviezen voor mannen met BRCA genmutatie

- Belangrijkste consequentie: kinderen kunnen drager zijn (50% kans)
- Onderscheid BRCA1-dragers en BRCA2-dragers
- Voor BRCA2-dragers geldt: 7% kans op borstkanker, en (ca. 3 keer) verhoogd risico op prostaatkanker
- Mannen met prostaatkanker en BRCA2 mutatie hebben slechtere overleving, hogere Gleason score en jongere diagnoseleeftijd i.v.m. non-carriers
- Controle-adviezen voor BRCA2-dragers volgen op korte termijn!

Castro et al, 2013; Tryggvadóttir et al, 2007; Mitra et al, 2008; Edwards et al, 2010; Gallagher et al, 2010

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by Ola Bratt on pp. 500–501 of this issue

Targeted Prostate Cancer Screening in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study

Elizabeth K. Bancroft^{a,b}, Elizabeth C. Page^b, Elena Castro^{b,c}, Hans Lilja^{d,e,f,g}, Andrew Vickers^h, Daniel Sjöberg^h, Melissa Assel^h, Christopher S. Fosterⁱ, Gillian Mitchell^{j,k}, Kate Drew^j, Lovise Mæhle^l, Karol Axcrona^l, D. Gareth Evans^m, Barbara Bulman^m, Diana Ecclesⁿ, Donna McBrideⁿ, Christi van Asperen^o, Hans Vasen^p, Lambertus A. Kiemeny^q, Janneke Ringelberg^p, Cezary Cybulski^r, Dominika Wokolorczyk^r, Christina Selkirk^s, Robert J. Huddell^{s,t}, Andrew Boiceau^u, Anna Bina Shattock^u, Jimmy Lam^v, Louise Toulou^v

Prostate Cancer

Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in *BRCA2* Mutation Carriers

Article info

Article history:

Accepted August 12, 2019

Keywords:

BRCA1

BRCA2

Prostate-specific-antigen

Prostate cancer

Targeted prostate screening

Abstract

Background: Mutations in *BRCA2* cause a higher risk of early-onset aggressive prostate cancer (PrCa). The IMPACT study is evaluating targeted PrCa screening using prostate-specific-antigen (PSA) in men with germline *BRCA1/2* mutations.

Objective: To report the utility of PSA screening, PrCa incidence, positive predictive value of PSA, biopsy, and tumour characteristics after 3 yr of screening, by *BRCA* status.

Design, setting, and participants: Men aged 40–69 yr with a germline pathogenic *BRCA1/2* mutation and male controls testing negative for a familial *BRCA1/2* mutation were recruited. Participants underwent PSA screening for 3 yr, and if PSA > 3.0 ng/ml, men were offered prostate biopsy.

Outcome measurements and statistical analysis: PSA levels, PrCa incidence, and tumour characteristics were evaluated. Statistical analyses included Poisson regression offset by person-year follow-up, chi-square tests for proportion *t* tests for means, and Kruskal-Wallis for medians.

Results and limitations: A total of 3027 patients (2932 unique individuals) were recruited (919 *BRCA1* carriers, 709 *BRCA1* noncarriers, 902 *BRCA2* carriers, and 497 *BRCA2* noncarriers). After 3 yr of screening, 527 men had PSA > 3.0 ng/ml, 357 biopsies were performed, and 112 PrCa cases were diagnosed (31 *BRCA1* carriers, 19 *BRCA1*

Waarom erfelijkheidsonderzoek bij prostaatkanker?

- Richtlijn borstkanker
- Wetenschappelijk onderzoek (buitenland):
5-19% van mannen met gemetastaseerde **prostaatkanker** heeft mutatie in **borstkankergen** (met name BRCA2, ATM en CHEK2)
- Als mutatie wordt aangetoond:
 - Consequenties voor familieleden
 - Deelname aan trials (onderzoeken met nieuwe behandelingen)

Erfelijke aanleg voor prostaatkanker overwegen, als.....

- Prostaatkanker < 60 jaar en borstkanker < 50 jaar
- Twee of meer familieleden met prostaatkanker < 55 jaar
- Prostaatkanker (jong) en eierstokkanker
- Prostaatkanker (jong) en alvleesklierkanker
- Prostaatkanker (jong) en Joodse afkomst
- Prostaatkanker met Gleason score ≥ 7
- Prostaatkanker, gemetastaseerd

→ overleg met klinisch geneticus

Take home messages

- Prostaatkanker kán erfelijk zijn
- Daarom doorvragen...
- Voor sommige mannen is bepaling PSA waarschijnlijk wel zinvol
- Familieanamnese van belang voor screeningsadviezen en genetisch onderzoek
- Mannen met gemetastaseerde ziekte verwijzen voor genetisch onderzoek

Erfelijkheidsonderzoek vanwege kanker: welke diagnoses? Afdeling Genetica, 2018

