

## Klinische genetica (25): erfelijke vormen van mamma- en ovariumcarcinoom

Th.A.M. van Os, Arts oncogenetica Afdeling klinische genetica, Academisch ziekenhuis Maastricht  
Dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Afdeling klinische genetica, Academisch ziekenhuis Maastricht  
H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

borstkanker (*breast neoplasms*) – ovariumkanker (*ovarian neoplasms*) – BRCA1-gen (*genes, BRCA1*) – BRCA2-gen (*genes, BRCA2*)

Stel: mevrouw C. meldt zich op uw spreekuur. Gisteren zag ze op tv een programma over erfelijke vormen van kanker en ze maakt zich nu zorgen omdat ook in haar familie kanker voorkomt. U neemt een anamnese af, bespreekt haar angsten en laat uiteindelijk wat bloed afnemen voor laboratoriumonderzoek. Een week later ziet u haar terug: u deelt de uitslag mee en bespreekt de verschillende opties, elk met hun eigen risico. De vrouw maakt haar keuze, dankt u voor het consult en vertrekt. Volgende patiënt.

Misschien zal het in de toekomst ooit zo gaan. Nu kenmerken alle stappen in het erfelijkheidsonderzoek op het gebied van de kankergenetica – van eerste intake, via genonderzoek tot en met de uiteindelijke conclusies en adviezen – zich door grote onzekerheden en weinig harde wetenschappelijke bewijzen. Dit geldt zeker voor erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom.

Steeds meer worden patiënten en familieleden zich bewust van de erfelijke aspecten van kanker en de huisarts krijgt hier steeds meer vragen over. Daarom besteden we aandacht aan erfelijke vormen van kanker. In dit artikel geven we u een stand van zaken over erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom.

### EXPRESINFORMATIE

**Erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom is een autosomaal-dominante aandoening. Kenmerken die een belangrijke aanwijzing vormen voor erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom zijn onder meer een familiale voorgeschiedenis en de leeftijd van de patiënt. Bij een vermoeden van erfelijke belasting wordt verwezen naar een klinisch-genetisch centrum, waar een stamboom wordt opgesteld en het risico wordt ingeschat.**

### Wanneer moet erfelijkheid overwogen worden?

Ongeveer 1 op de 10 vrouwen in Nederland krijgt mammacarcinoom en 1 op de 60 ovariumcarcinoom. Beide vormen van kanker doen zich meestal voor op een leeftijd boven de 50 jaar. In slechts 5%-8% van de gevallen gaat het om een erfelijke vorm.

Erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom is een autosomaal-dominante aandoening: zowel mannen als vrouwen kunnen deze aanleg bezitten en aan hun kinderen doorgeven, steeds met elk 50% kans. De erfelijke aanleg heeft betrekking op het krijgen van mamma- en/of ovariumcarcinoom. Draagsters hebben een grote kans om deze carcinomen tijdens het leven te ontwikkelen, maar redelijk wat vrouwen ontwikkelen géén carcinomen.

De volgende kenmerken doen aan een erfelijke vorm van mamma- of ovariumcarcinoom denken. Ze zijn gerangschikt in afnemende graad van waarschijnlijkheid.

- De 3-2-1-regel: 3 door mamma- of ovariumcarcinoom aangedane personen in 2 opeenvolgende generaties waarbij 1 persoon aangedaan moet zijn op een leeftijd jonger dan 50 jaar.

- Twee door mamma- of ovariumcarcinoom aangedane eerstegraadsverwanten met een gemiddelde leeftijd bij de diagnose onder de 50 jaar.
- Eén (sporadisch) geval van mammacarcinoom op een leeftijd jonger dan 35 jaar of van ovariumcarcinoom op een leeftijd jonger dan 50 jaar of van mamma- én ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd.

Extra aanwijzingen voor een mogelijke erfelijke aanleg zijn:

- mamma- én ovariumcarcinoom in de familie;
- bilateraal mammacarcinoom (waarbij het moet gaan om 2 primaire tumoren);
- mammacarcinoom bij een man.

Deze aanwijzingen hebben geleid tot de in tabel 1 opgesomde verwijscriteria. Bij twijfel kunt u overleggen met de collegae van het klinisch-genetische centrum in de eigen regio.

**Tabel 1**

**Criteria voor verwijzing voor klinisch-genetisch onderzoek**

Aantal patiënten in de familie	criteria voor verwijzing
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– één patiënte met mammacarcinoom voor het 35ste jaar</li> <li>– één patiënte met bilateraal mammacarcinoom, waarvan de eerste tumor voor het 50ste jaar</li> <li>– één patiënte met ovariumcarcinoom voor het 50ste jaar</li> <li>– één patiënte met mamma- én ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd</li> <li>– een man met mammacarcinoom ongeacht de leeftijd</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– twee eerstegraadsfamilieleden met mamma- en/of ovariumcarcinoom, bij wie minstens één de aandoening kreeg voor het 50ste jaar</li> <li>– twee eerstegraadsfamilieleden met ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd</li> <li>– twee tweedegraadsfamilieleden met mamma- en/of ovariumcarcinoom, beiden voor het 50ste jaar</li> </ul>
3	– in alle gevallen, tenzij het gaat om 3 familieleden met een lage graad van verwantschap.
<p>Zowel patiënten als gezonde familieleden (bij voorkeur eerstegraadsfamilieleden) komen in aanmerking voor verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum.  De genoemde leeftijden hebben betrekking op het moment van diagnose.  Eerstegraadsverwanten: kinderen, ouders, broers en zusters van de adviesvrager  Tweedegraadsverwanten: kinderen van broers en zusters, grootouders, ooms en tantes van de adviesvrager.</p>	

**Risico-inschatting**

Op het spreekuur klinische genetica wordt eerst een zorgvuldige stamboom gemaakt van zowel de paternale als de maternale lijn. Deze stamboom vermeldt wie op welke leeftijd welke vorm van kanker kreeg. Vaak moeten de precieze medische gegevens van de betreffende patiënt(en) opgevraagd worden, zeker wanneer het gaat om een vorm van kanker in de buik en om onderscheid te maken tussen metastasen en primaire tumoren. Op basis van deze gegevens kijkt de klinisch geneticus of de stamboom voldoet aan de klinische criteria voor erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom. Als de diagnose niet gesteld kan worden op klinische gronden, dan komt de klinisch geneticus op basis van de gegevens en met behulp van tabellen (meestal de Claustabellen) tot een inschatting van de kans dat de adviesvraagster in de loop van het leven mammacarcinoom ontwikkelt (cumulatief risico). Deze risico's worden als volgt benoemd en besproken:

- bevolkingsrisico: 10%;
- licht verhoogd risico: 10-20%;
- matig verhoogd risico: 20 tot 30%;
- sterk verhoogd risico: > 30%.

De Claustabellen houden echter geen rekening met de in de vorige paragraaf genoemde 'extra aanwijzingen'.

## Casus

Een 32-jarige moeder van twee kinderen – Sandra van 7 en Arianne van 4 – bezoekt het spreekuur vanwege een pijnlijke plek in de linkerborst. De pijn is sinds een paar dagen aanwezig. Het laatste jaar heeft ze wel vaker pijn gehad maar meestal waren de klachten na een paar dagen verdwenen. Bij het lichamelijk onderzoek komen geen bijzonderheden aan het licht.

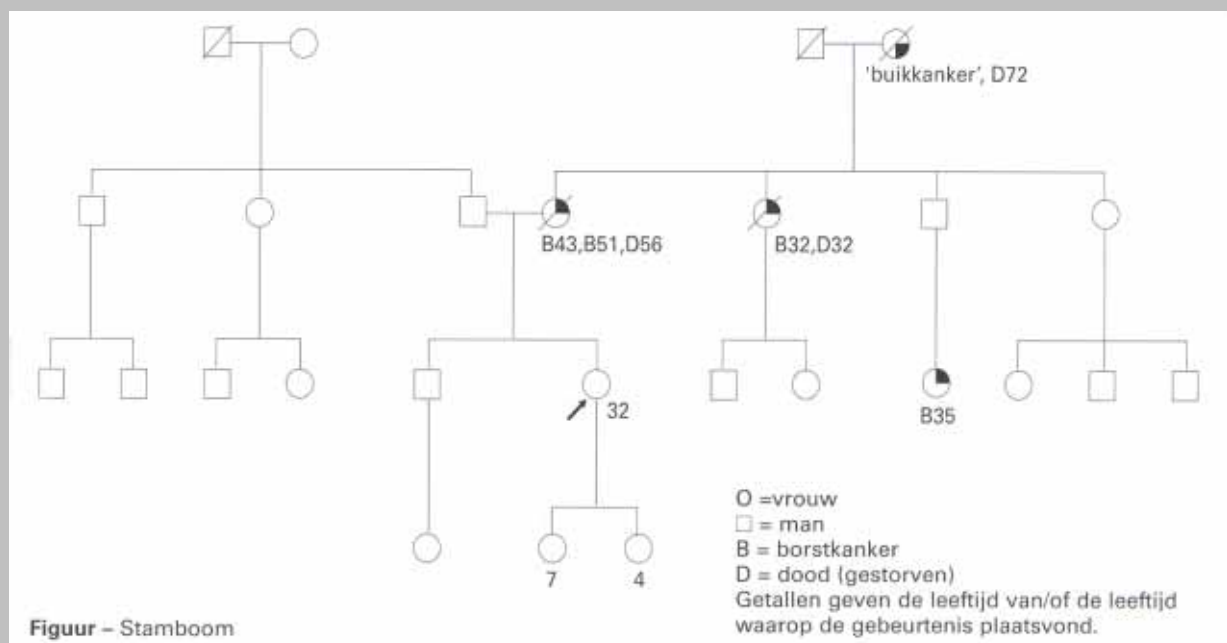
Bij doorvragen blijkt de vrouw zich vooral zorgen te maken sinds het overlijden van haar moeder, ruim een jaar eerder. Zij kreeg mammacarcinoom op 43-jarige leeftijd; 8 jaar later ontwikkelde zij contralateraal mammacarcinoom. Een zus van haar moeder zou op 32-jarige leeftijd aan mammacarcinoom overleden zijn. Recent kreeg een nichtje van ongeveer 35 (dochter van een broer van haar moeder) mammacarcinoom. Haar oma overleed aan leverkanker op de leeftijd van 72 jaar en zij had ook “iets in de buik”. De stamboom geeft een overzicht van de kankersterfte in de familie.

In overleg met de patiënte wordt een mammografie aangevraagd. De vrouw bezoekt 3 weken later opnieuw het spreekuur. Ze heeft een tv-programma over borstkanker gezien, waarin werd gezegd dat “wanneer borstkanker in een familie voorkomt, het vaak erfelijk is.” Ze is nu extra ongerust en wil een DNA-test. De mammografie liet geen afwijkingen zien. Zij wordt naar een klinisch-genetisch centrum verwezen.

Een maand na de intake meldt het klinisch-genetisch centrum dat de familie van de vrouw op klinische gronden sterk verdacht is voor erfelijk mamma-ovariumcarcinoom; bij haar oma bleek de diagnose ovariumcarcinoom gesteld te zijn. De vrouw heeft een sterk verhoogd risico van mamma- en ovariumcarcinoom. Vanaf nu wordt screenend onderzoek van de mammae geadviseerd, naast screening van de ovaria vanaf 35 jaar. Bij de nicht met mammacarcinoom vindt DNA-onderzoek plaats.

Een half jaar later volgt het bericht dat er bij het nichtje een mutatie in het BRCA-1-gen gevonden is en dat het nu mogelijk is geworden om bij familieleden DNA-onderzoek te laten doen. Samen met de huisarts overweegt de vrouw de voor- en nadelen hiervan en uiteindelijk besluit ze zich presymptomatisch te laten testen.

Een aantal maanden later blijkt zij draagster te zijn van de familiale BRCA-1-mutatie. Zij komt bij de huisarts om te overleggen wat haar nu te doen staat en welke stappen zij kan ondernemen voor haar dochters.



## EXPRESINFORMATIE

Op basis van de stamboom en de kansberekening formuleert de klinisch geneticus adviezen voor extra screening. Het nut van veel screening is evenwel onduidelijk. Bovendien is het meeste onderzoek verricht in de algemene populatie en niet bij de subgroep van vrouwen met erfelijke kanker.

## Screening: zin en onzin

Op basis van de stamboom en de kansberekening formuleert de klinisch geneticus adviezen voor extra screening (buiten het borstbevolkingsonderzoek). Het uitgangspunt is dat extra screening wordt aangeboden aan vrouwen met een risico van mammacarcinoom dat gelijk is aan of hoger dan dat van vrouwen in de leeftijd 50-60 jaar, dat wil zeggen met een cumulatief risico > 20% (zie tabel 2).

De theorie achter screeningsadviezen is dat door regelmatig onderzoek een carcinoom vroegtijdig kan worden ontdekt en een betere prognose en overleving mogelijk wordt. *Voor vrouwen met een verhoogd risico van mamma- of ovariumcarcinoom is deze theorie echter niet wetenschappelijk bewezen.*

**Tabel 2**

**Adviezen voor screening op mamma- en ovariumcarcinoom**

<b>Mammacarcinoom</b>	
<b>laag risico (&lt; 20%)</b>	
	– geen extra mammascreening, wel te zijner tijd deelname aan het bevolkingsonderzoek op borstkanker
<b>matig verhoogd risico (20-30%)</b>	
35-50 jaar	– maandelijks zelfonderzoek van de borsten – jaarlijks borstonderzoek door een arts – jaarlijkse mammografie
vanaf 50 jaar	– deelname aan het bevolkingsonderzoek op borstkanker
<b>hoog risico (&gt; 30%)</b>	
vanaf 25-30 jaar (of vanaf 5 jaar jonger dan de jongst met mammacarcinoom gediagnosticeerde persoon, indien dat lager uitkomt)	
	– maandelijks zelfonderzoek van de borsten – halfjaarlijks borstonderzoek door een arts – jaarlijkse mammografie
<b>Ovariumcarcinoom</b>	
Bij vermoeden van erfelijk mamma/ovariumcarcinoom (en dus het ook voorkomen van een ovariumcarcinoom in de familie) of bij aangetoonde BRCA-mutatie:	
vanaf 35 jaar (of vanaf 5 jaar jonger dan de jongst met ovariumcarcinoom gediagnosticeerde vrouw, als dat lager uitkomt)	jaarlijks onderzoek door een gynaecoloog: – lichamenlijk onderzoek – vaginale echoscopie – bepaling van tumormerkstof CA 125 in bloed

**Zelfonderzoek en palpatie van de borsten**

De meeste wetenschappelijke onderzoeken laten zien dat maandelijks zelfborstonderzoek geen sterftereductie oplevert. Tussen 40 en 50 jaar zijn er vaker vals-positieve bevindingen en de daarmee gepaard gaande invasieve ingrepen (zoals puncties). Eén onderzoek maakt waarschijnlijk dat kennis van het eigen lichaam vrouwen wél kan helpen bij het herkennen van een afwijking in de borst, waardoor een mammacarcinoom eerder gevonden en behandeld kan worden.

Ook voor de geadviseerde screening door halfjaarlijks borstonderzoek door een arts zijn er geen bewijzen voor een betere overleving.

Alle genoemde onderzoeken zijn echter gedaan in de algemene populatie en het is onduidelijk in hoeverre deze bevindingen gelden voor de subgroep van vrouwen met hogere risico's van mammacarcinoom.

**Mammografie**

Over het nut van screenende mammografie bestaat uitgebreide wetenschappelijke literatuur. Maar ook deze studies hebben voornamelijk betrekking op vrouwen met het bevolkingsrisico. Het lijkt erop dat screenend borstonderzoek bij vrouwen tussen de 50 en 75 jaar (bevolkingsonderzoek) ertoe leidt dat mammacarcinoom in een vroeger stadium wordt gevonden en dus de overleving ten goede komt. Omdat mammografie onder de 50 jaar onbetrouwbaarder is, komt men tot dezelfde specificiteit voor de groep van 40- tot 50-jarigen als voor de 50- tot 75-jarigen door 1x per jaar in plaats van 1x per 2 jaar een mammografie te verrichten; het nut hiervan is echter omstreden. Onder de 40 jaar geldt de vuistregel: hoe jonger de vrouw, hoe actiever het klierweefsel, hoe onbetrouwbaarder de mammografie. Onder de 40 jaar is de voorspellende waarde van een mammografie dan ook gering, en bij vrouwen van 35 of jonger zonder klachten of symptomen is het mammogram zeer omstreden.

Bij vrouwen met een erfelijke aanleg rijst nog een probleem. Een mammografie veroorzaakt slechts een geringe stralingsbelasting, maar er zijn aanwijzingen dat de borstkankergenen (vooral BRCA1) een rol spelen in de DNA-reparatie van schade die onder andere door straling ontstaat. Daarnaast zou vooral borstweefsel van jonge tot zeer jonge vrouwen extra gevoelig zijn voor straling.

### **MRI-onderzoek van de borsten**

Op researchbasis wordt momenteel MRI-onderzoek vergeleken met mammografie: de eerste berichten zijn gunstig. Misschien ontwikkelt MRI zich in de toekomst tot het preferentiële screeningsonderzoek bij jonge vrouwen met een verhoogd risico van mammacarcinoom.

### **Onderzoek van de ovaria**

Wanneer een ovariumcarcinoom gediagnosticeerd wordt, is de tumor vaak al in een vergevorderd stadium en is de overleving slecht. Met screening hoopt men het ovariumcarcinoom in een vroeger stadium te vinden en daardoor een betere overleving te bewerkstelligen. Maar ook hiervoor zijn er op dit moment geen harde wetenschappelijke bewijzen. Bij echografie kunnen goedaardige afwijkingen tot (achteraf overbodige) ingrepen leiden. Onderzoek van de tumormarker CA125 kan zowel vals-positief als vals-negatief uitvallen.

### **EXPRESINFORMATIE**

**Van de genen BRCA1 en BRCA2 is bekend dat ze erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom kunnen veroorzaken. Over het algemeen komen hoogrisicofamilies in aanmerking voor mutatieanalyse van BRCA. Wordt er bij een aangedane vrouw geen mutatie gevonden, dan heeft verder onderzoek bij andere aangedane personen in de familie meestal geen zin.**

### **DNA-onderzoek**

Er zijn momenteel twee genen bekend die erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom veroorzaken: BRCA1 (*BreastCancer 1*) en BRCA2. Beide kunnen sinds begin 2001 grotendeels – nog altijd niet volledig – onderzocht worden. Een dergelijk onderzoek duurt ongeveer 6 maanden. Tabel 3 en 4 geven een overzicht van de kenmerken en cumulatieve risico's van de genen BRCA1 en BRCA2. Over het algemeen komen hoogrisicofamilies in aanmerking voor mutatieanalyse van BRCA. Deze analyse vindt in eerste instantie plaats bij een jong-aangedaan persoon: de kans om een mutatie te vinden is dan het grootst. De kans om bij een aangedane persoon een pathogene mutatie te vinden, is afhankelijk van de familiegeschiedenis: als er zowel mamma- als ovariumcarcinoom in de familie voorkomt, is de slaagkans ongeveer 40%. Komt alleen mammacarcinoom in de familie voor, dan daalt de kans tot < 15 %. Bij sporadisch mammacarcinoom op een leeftijd van minder dan 36 jaar is de kans < 5%. Deze getallen hangen ook af van de subpopulatie waaruit de aangedane persoon komt. Bij Ashkenazi-Joden zijn de kansen op het vinden van een pathogene mutatie groter vanwege foundereffecten (een foundereffect wil zeggen dat een vaker voorkomende mutatie terug te voeren is op één voorouder [founder] in een meestal nieuw gestichte en een tijdlang geïsoleerde populatie).

### **Geen BRCA-mutatie aangetoond**

Wordt bij deze aangedane persoon geen mutatie gevonden, dan zijn er twee mogelijkheden. Het kan zijn dat in de familie geen sprake is van erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom. Waarschijnlijker is echter dat er een nog niet aantoonbare mutatie aanwezig is op een gedeelte van de BRCA-genen die nog niet toegankelijk zijn voor onderzoek of op een ander nog onbekend gen. Wordt er geen mutatie gevonden, dan heeft verder onderzoek bij andere aangedane personen in de familie meestal geen zin. Uitzonderingen zijn de zeldzame families die zowel via vaders als moeders kant belast zijn en bij wie er dus twee BRCA-mutaties kunnen zijn. Daarnaast wordt ook nog wel eens een tweede aangedane persoon in een familie getest als de eerst geteste persoon mammacarcinoom kreeg op een leeftijd van ouder dan 50 jaar, omdat er dan rekening wordt gehouden met een zogenaamde *phenocopy*. Dat wil zeggen dat deze persoon aangedaan is op basis van het bevolkingsrisico en niet op basis van een erfelijke aanleg.

### **Geen aangedane levende persoon meer**

Als alle aangedane personen overleden zijn, wordt er over het algemeen geen DNA-onderzoek verricht bij een niet-aangedane persoon. Je kunt dan namelijk wel bewijzen dat een dergelijke persoon een mutatie heeft, maar niet dat hij of zij die niet heeft.

### **EXPRESINFORMATIE**

**Als een BRCA-mutatie wordt aangetoond, komen de andere familieleden in aanmerking voor presymptomatisch DNA-onderzoek. Vrouwen die draagster zijn van een BRCA-mutatie hebben een risico van 60-85% om tijdens het leven mammacarcinoom te ontwikkelen, en 20-40% om ovariumcarcinoom te krijgen. Mannelijke dragers hebben een licht verhoogd risico van mammacarcinoom en prostaatacarcinoom.**

**Tabel 3**  
**Kenmerken van de genen BRCA1 en BRCA2**

	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>
locus	chromosoom 17q21	chromosoom 13q12
bekend sinds	1994	1995
coderende exonen	22	26
nucleotiden	7108 bp	10987 bp
aminozuren	1863	3418
verschillende mutaties (Nederland en België)	106	100
unclassified varianten (Nederland en België)	79	78
drager (UK, niet Joods)	1:833	Onduidelijk
functies	– tumorsuppressiegen – DNA-herstel – transcriptie regulatie	– tumorsuppressiegen – DNA-herstel – transcriptie regulatie

**Tabel 4**  
**Cumulatieve carcinoomrisico's voor mutatiedragers**

	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>
mammacarcinoom	– 60-85%	– 60-85%
vrouwen	– gemiddelde leeftijd < BRCA2	– gemiddelde leeftijd diagnose > BRCA1 – gemiddelde kans tweede mammacarcinoom < BRCA1 – gemiddelde leeftijd tweede mammacarcinoom > BRCA1
mammacarcinoom mannen	licht verhoogd	6%
ovariumcarcinoom	30-60%	15-20%
prostaatcarcinoom	licht verhoogd	licht verhoogd
andere carcinomen	colon: licht verhoogd	Pancreas, maag: licht verhoogd

### Een BRCA-mutatie aangetoond

#### ● Presymptomatisch onderzoek

Zodra een BRCA-mutatie in de familie is aangetoond, komen de andere familieleden in aanmerking voor presymptomatisch DNA-onderzoek. Bij kinderen en broers en zussen van een persoon met de mutatie, bestaat een a-prioririsico van 50% dat ze de mutatie ook hebben geërfd. Het onderzoek vindt pas op volwassen leeftijd plaats, bij voorkeur vanaf de leeftijd waarop anders met screening zou zijn begonnen (meestal vanaf 25 jaar). Voor het onderzoek bij niet-aangedane personen hebben de klinisch-genetische centra een speciaal protocol, waarin vaak zowel een arts als een psychosociaal medewerkster de adviesvrager zien. Vaak bouwt een klinisch-genetisch centrum tussen het voorlichtend gesprek en de bloedafname een wachttijd in om de kans te geven de (nieuwe) informatie over voor- en nadelen van het DNA-onderzoek te laten bezinken en daarmee te voorkomen dat men overhaaste beslissingen neemt. Na bloedafname duurt het DNA-onderzoek naar een bekende familiale mutatie 2 à 3 maanden.

Als de onderzochte persoon de familiale mutatie niet heeft, dan bestaat er nog wel het bevolkingsrisico: voor vrouwen is dat het al eerder genoemde risico van 10% van mamma carcinoom en 2% van ovarium carcinoom. Er is dan geen extra screening meer nodig. Wel komen natuurlijk alle vrouwen vanaf 50 jaar in aanmerking voor het gewone borstbevolkingsonderzoek.

- **Vrouwen met een BRCA-mutatie**

Zoals reeds aangegeven hebben vrouwen die draagster zijn van een BRCA-mutatie een risico van 60-85% om tijdens het leven mamma carcinoom te ontwikkelen, en 20-40% om ovarium carcinoom te krijgen (zie tabel 4). Draagsters die al een mamma carcinoom hebben, hebben vermoedelijk een sterk verhoogd risico van een tweede primair mamma carcinoom. De meeste oncologische chirurgen adviseren dan ook een ablatio in plaats van een borstconserverende therapie als mamma carcinoom zich voordoet bij een draagster of een vrouw uit een familie die hier sterk verdacht voor is. Tot nu toe zijn er overigens geen harde bewijzen dat een ablatio de overleving bij deze vrouwen verbetert.

- **Mannen met een BRCA-mutatie**

Mannen die drager zijn van een BRCA-mutatie hebben een licht verhoogd risico om mamma carcinoom te krijgen, en op hogere leeftijd een licht verhoogd risico van prostaat carcinoom. Zij behoeven hiervoor geen extra screening. Mannen die drager zijn kunnen de BRCA-mutatie op hun beurt doorgeven aan hun kinderen.

## **EXPRESINFORMATIE**

**Draagsters van een BRCA-mutatie kunnen kiezen voor een preventieve bilaterale mamma-amputatie en/of preventieve ovariëctomie. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van de pil de kans op mamma carcinoom vergroot bij vrouwen met een BRCA-mutatie en bij vrouwen uit families met een sterk vermoeden van erfelijk mamma- of ovarium carcinoom.**

### **Preventieve operaties**

Draagsters van een BRCA-mutatie en hun niet-geteste vrouwelijke eerste- en tweedegraads verwanten komen in aanmerking voor de hoogrisicoscreening op borst- en ovariumkanker (zie hierboven en tabel 2). Daarnaast kunnen draagsters kiezen voor een preventieve operatie – een bilaterale mamma-amputatie en/of ovariëctomie.

- **Mamma-amputatie**

Bij een preventieve ablatio verwijdert de chirurg de hele mamma inclusief tepel en tepelhof; er wordt zoveel mogelijk borstklierweefsel meegenomen. Omdat de vrouwen gezond zijn, vindt er geen okselklier toilet plaats. Een mamma-amputatie is een mutilerende ingreep die – mede door het belang van borsten in deze samenleving – het zelfbeeld en de seksualiteitsbeleving sterk kan beïnvloeden. Borstvoeding wordt uiteraard onmogelijk. In de recente literatuur zijn er aanwijzingen dat een amputatie de kans op mamma carcinoom doet afnemen. Uitgesloten is het ontstaan van een tumor echter niet: bij een operatie blijven er altijd een aantal borstklier cellen achter en elke borstklier cel draagt in zich de aanleg om een carcinoom te ontwikkelen.

Na een mamma-amputatie kan een vrouw kiezen voor een plastisch-chirurgische reconstructie (die er altijd lelijker zal uitzien dan de oorspronkelijke borst). Soms vinden ablatio en reconstructie in dezelfde sessie plaats. Niet elke mamma reconstructie is bij iedere vrouw mogelijk. Na een reconstructie komt een vrouw in aanmerking voor een jaarlijkse mammografie. Wanneer een prothese geplaatst is, is de vrouw meestal röntgenologisch moeilijker te controleren op het ontstaan van nieuwe mamma carcinoomen. Er moeten foto's in verschillende richtingen genomen worden en ook dan blijft er een 'dode hoek' over waarin zich ongezien een mamma carcinoom kan ontwikkelen. De kans hierop is echter klein. Voor vrouwen die na een ablatio geen reconstructie gekozen hebben, is borst screening niet meer nodig. Wel moeten zij attent blijven op knobbels in de borst en de oksels.

Uit de eerste voorlopige ervaringen met preventieve bilaterale mastectomie blijkt dat vooral jonge vrouwen die nog kleine kinderen hebben, en die zelf hun moeder op jonge leeftijd aan mamma carcinoom verloren, voor deze optie kiezen. De meeste vrouwen kiezen hierna voor een vorm van mamma reconstructie.

Voor de groep van bewezen draagsters van een BRCA-mutatie bestaat er (nog) geen bewijs dat een preventieve bilaterale mastectomie een duidelijke sterftereductie geeft. Wel is er inmiddels een Nederlands onderzoek dat een eerste aanwijzing hiervoor aandraagt, al laat de gemiddelde follow-up hierin van 2,9 jaar nog geen eenduidige conclusies toe.

#### • Ovariëctomie

Naast een preventieve bilaterale mastectomie kunnen draagsters een preventieve ovariëctomie met medeneming van de tubae ondergaan. Technisch gesproken is dit een relatief eenvoudige ingreep die laparoscopisch kan worden uitgevoerd. Na deze ingreep blijft er een restrisico van coelomepitheelcarcinoom van ongeveer 4%. Ook dit getal berust weer op onderzoek in de algemene populatie en het is nog niet bewezen dat dit ook geldt voor draagsters van een BRCA-mutatie. Vooralnog wordt ook na een ovariëctomie een jaarlijkse gynaecologische screening geadviseerd. Preventieve ovariëctomie kan plaatsvinden vanaf het moment dat er begonnen zou worden met de ovariascreening (dus meestal vanaf 35 jaar) en na voltooiing van het gezin.

Vrouwen na de menopauze kiezen het vaakst voor deze optie. Vrouwen vóór de menopauze komen door deze ingreep meteen in de menopauze terecht – met alle nadelen van dien: toegenomen botontkalking, verhoogde kans op hart- en vaatziekten, opvliegers, mogelijke emotionele veranderingen en verstoorde seksualiteitsbeleving. Gezien deze bijwerkingen valt hormoonsubstitutie te overwegen, zeker als een vrouw ernstige klachten krijgt. Er zijn geen harde wetenschappelijke bewijzen dat de kans op mammacarcinoom hierbij flink stijgt. Wel zijn er aanwijzingen voor ten minste een geringe stijging, maar ook deze zijn weer gebaseerd op onderzoek in de algemene populatie. Over hormoonsubstitutie bij draagsters van een BRCA-mutatie denken de Nederlandse academische centra onderling verschillend. Wel is men het erover eens dat draagsters die al een mammacarcinoom doorgemaakt hebben hiervoor niet in aanmerking komen. Bij draagsters met ernstige postmenopauzale klachten geven sommige gynaecologen in overleg met de vrouw wel substitutie. De toegenomen levenskwaliteit wordt afgewogen tegen het mogelijk toegenomen risico van mammacarcinoom. Daarnaast zijn er ook gynaecologen die meteen na de ovariëctomie substitueren in de hoop de genoemde problemen te voorkomen.

#### **Poliklinieken erfelijke tumoren**

In veel academische centra is er een samenwerkingsverband ontstaan tussen verschillende specialisten om patiënten met een erfelijke aanleg voor een tumorsyndroom zo goed mogelijk te begeleiden. De eerste intake, diagnosestelling en screeningsadviezen gebeuren meestal in een klinisch-genetisch centrum, waarna de verdere screening en begeleiding in een polikliniek erfelijke tumoren plaatsvindt. Hieraan zijn in het geval van erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom naast een klinisch geneticus ook een chirurg, een oncologisch gynaecoloog, röntgenoloog, psycholoog en (meestal op consultbasis) een plastisch chirurg verbonden. Voor deze poliklinieken komen over het algemeen alle patiënten in aanmerking die een screeningsadvies voor een hoog risico gekregen hebben.

Wanneer een BRCA-mutatie is vastgesteld, zal de patiënte bij haar eerstvolgende bezoek aan de polikliniek ook een uitgebreid informeren gesprek krijgen met zowel de chirurg als de oncologisch gynaecoloog om de verschillende voor- en nadelen van een preventieve operatie te bespreken. In een eventuele volgende fase kan dan ook met de plastisch chirurg gesproken worden over reconstructieve opties.

Een belangrijk doel van poliklinieken erfelijke tumoren is dat de patiënte al haar controles op één plaats in één dagdeel af kan werken. Daarnaast is een belangrijk voordeel dat alle gegevens van deze bijzondere groep zo centraal mogelijk verzameld worden. Na een aantal jaren kan worden nagegaan wat de gegeven adviezen en behandelingen voor effecten hebben op de levenskwaliteit, morbiditeit en mortaliteit, en of en waar deze bijstelling behoeven.

#### **Medicamenteuze profylaxis**

Over het gebruik van middelen als met name Tamoxifen<sup>®</sup> om mammacarcinoom te voorkomen bestaan tegenstrijdige wetenschappelijke aanwijzingen. Een recent groot Amerikaans onderzoek meende een vermindering van het optreden van mammacarcinoom hiermee te zien, terwijl een recent groot Europees onderzoek dit niet vond. Beiden vonden bij Tamoxifen-gebruik een licht verhoogd risico van uteruscarcinoom. Ook deze onderzoeken vonden weer plaats in de algemene populatie.

Op dit moment zijn er geen harde bewijzen voor het voorschrijven van deze middelen; de verwachting is echter wel dat dit soort middelen in de nabije toekomst een rol gaat spelen.

### **BRCA-mutatiedraagsters en de pil**

Over het gebruik van orale anticonceptiva en kans op mamma- en ovariumcarcinoom bestaat een haast onoverzichtelijke hoeveelheid literatuur. Door gebruik van de pil zou de kans op mammacarcinoom toenemen en die op ovariumcarcinoom dalen. Opnieuw heeft bijna alle literatuur betrekking op de algemene populatie. Maar er zijn inmiddels enkele aanwijzingen dat dit effect eveneens geldt voor vrouwen met een BRCA-mutatie en vrouwen uit families met een sterk vermoeden van erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom. Andere vormen van anticonceptie moeten daarom overwogen worden bij deze vrouwen. Bij een voltooid gezin kan men eventueel ook tubaligatie overwegen. Een eerste studie heeft onlangs aangetoond dat na deze ingreep de kans op mamma- en ovariumcarcinoom afneemt in de algemene populatie. De oorzaak hiervan is onduidelijk.

### **Epiloog**

Slechts een klein deel van alle mammacarcinomen wordt veroorzaakt door een mutatie in een van de BRCA-genen. Toch leven er onder patiënten en hun familieleden veel vragen en zorgen over de erfelijkheid van de aandoening. Met bovenstaande richtlijnen en achtergronden zal de huisarts beter in staat zijn om de eerste vragen te beantwoorden en zo nodig met een klinisch-genetisch centrum te overleggen of hiernaar te verwijzen.

Het hele proces is een lange en vaak moeizame weg – vanaf de eerste vragen bij de huisarts op het spreekuur tot en met eventueel DNA-onderzoek, al dan niet gevolgd door de uiteindelijke follow-up met screening en eventuele grote operaties. Het grootste probleem blijft dat veel beslissingen gebaseerd moeten worden op kansen en niet op zekerheden. Er zijn voor alsnog weinig overtuigende en eenduidige bewijzen voor de zorgkeuze bij draagsters van een BRCA-mutatie en vrouwen met een sterk verhoogd risico van mamma-ovariumcarcinoom. Een heldere advies blijft hierdoor moeilijk. Hopelijk brengt verder wetenschappelijk onderzoek meer duidelijkheid.

### **Referenties:**

Van Asperen CJ, Bock GH de et al. Screening op mammacarcinoom buiten het landelijk bevolkingsonderzoek, op grond van individuele risico-inschatting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:120-125.

Ausens MGEM. Erfelijke borstkanker in de huisartspraktijk. *Patient Care* 1996;23(6):25-27.

Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-651.

Devilee P, Tollenaar RAEM, Cornelisse CJ. Van gen naar ziekte; van BRCA1 of BRCA2 naar mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2549-2551.

Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001;358:56-63.

Van Geel AN, Rutgers EJ. et al. Vrouwen met erfelijk risico op borstkanker: consensus van chirurgische vertegenwoordigers van de werkgroepen voor erfelijke tumoren ten aanzien van intensieve controle, diagnostiek en preventieve ablatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:874-877.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO: Het mammacarcinoom: Richtlijn voor screening en diagnostiek. Utrecht:CBO;2000.

Meijers-Heijboer H, van Geel B van, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;344:1904-1909.

Narod SA, Sun P, et al: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-1470.

Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn IMM, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:53-60.

Zie ook: Referaat: Sijmons RH. Studies on the clinical genetics of cancer. [Proefschrift]. Groningen 1999. *Patient Care* 2000;27(1):36.

#### **Adres voor correspondentie:**

Dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts  
Afdeling klinische genetica Academisch ziekenhuis  
Maastricht  
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht  
email: connie.schrander@ven.unimaas.nl

De auteurs danken dr. U. Moog, klinisch geneticus, voor het kritisch doorlezen van het manuscript, en dr. A. Wijngaard, moleculair geneticus, voor hulp bij tabel 3.