

Er is evenwel een aantal kanttekeningen te plaatsen, waardoor de tegenstelling tussen deze opvattingen genuanceerd kan worden.

– Dat het echografisch onderzoek van palpabele mammatumoren niet overal zo'n grote plaats inneemt, heeft niet alleen te maken met de controverse betreffende de betrouwbaarheid bij het maken van het onderscheid tussen maligne en benigne tumoren, het heeft ook te maken met het gegeven dat dit onderzoek bij het merendeel van de patiënten met een dergelijke tumor geen extra informatie oplevert. Ook uit het onderzoek van Perre et al. blijkt dat zelfs in een door onvolkomenheden geplaagd retrospectief onderzoek de meeste afwijkingen mammografisch correct zijn beschreven. Het is de taak van de echografist als aanvulling de fout-negatieve bevindingen (waarschijnlijk veroorzaakt door te dicht klierweefsel) en de fout-positieve bevindingen (waarschijnlijk veroorzaakt door onscherp begrensde cysten en abscessen) nader te onderzoeken. Een patiënte met een mammografisch evident maligne tumor is niet gebaat bij echografie als diagnosticum, de methode is uitsluitend zinvol als nuttig hulpmiddel bij de cytologische punctie.

– Het artikel vermeldt 3 afwijkingen met een echografisch benigne aspect, die histologisch op een maligniteit bleken te berusten. Zolang er maligne mammatumoren bestaan die een benigne aspect kunnen vertonen (het maligne lymfoom en het medullaire mammacarcinoom zijn hiervan beruchte voorbeelden), mag het echografisch onderzoek nooit de laatste diagnostische methode zijn. De vluchtige lezer zou ten onrechte kunnen concluderen dat dit wél het geval is, maar uit de beschouwing blijkt dat de auteurs er zelf ook niet op vertrouwen en bij hun aanbevelingen laten zij steeds echografie volgen door (ten minste) cytologisch onderzoek.

– Ten slotte moet worden opgemerkt dat in de discussie of mammografie vervangen kan worden door echografie, de stralenbelasting zo langzamerhand een oneigenlijk argument is geworden. Bij gebruik van de moderne

apparatuur voor mammografie bedraagt de gemiddelde weefseldosis 2,5 mGy per borst. Het hypothetisch risico van mammacarcinoom als gevolg hiervan is niet te berekenen, omdat geen informatie bestaat over de toename van de kans op carcinoom bij deze lage doses. Wanneer wij aannemen dat de risico's dezelfde zijn als bij 500 mGy en hoger, zal de incidentie op 60-jarige leeftijd stijgen met 0,125% en op 70-jarige leeftijd met 0,05%.³ Dit valt ruimschoots weg tegen de dankzij dit diagnosticum bereikte sterftedaling. Zelfs bij zwangeren is mammografie verantwoord bij goede klinische indicatie.⁴

Het is verantwoord mammografisch onderzoek te vervangen door echografie bij patiënten jonger dan 30 jaar met een palpabele afwijking, omdat de kans op een maligniteit naast de palpabele afwijking verwaarloosbaar klein is en omdat van mammografie ten gevolge van het dichte klierweefsel meestal geen bruikbare informatie kan worden verwacht.⁵ In alle andere gevallen blijft het mammografisch onderzoek als beeldvormende diagnostische methode het onderzoek van keuze, dat soms – thans bewezen betrouwbaar – aangevuld dient te worden met echografie.

LITERATUUR

- ¹ Perre CI, Hooge P de, Hustinx PA, Muller JWTh. Echografisch onderzoek van de palpabele mammatumor zeer waardevol. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2374-7.
- ² Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med 1992; 327: 937-42.
- ³ Feig SA, Hendrick RE. Risk, benefit and controversies in mammographic screening. In: Haus AG, Yaffe MJ, eds. A categorial course in physics, technical aspects of breast imaging. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 1992: 103-18.
- ⁴ Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (WVC). ICRP (International Commission on Radiological Protection)-uitgangspunten voor bescherming van de patiënt in de radiodiagnostiek. Rijswijk: Ministerie van WVC, 1992.
- ⁵ Schütte HE. Herziening consensus beeldvormende diagnostiek van de mamma. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2383-5.

Aanvaard op 22 januari 1993

Capita selecta

Periodiek onderzoek van families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom

H.F.A.VASEN EN P.DEVILEE*

Bij ongeveer 5% van alle gevallen van mammacarcinoom spelen erfelijke factoren een doorslaggevende rol.¹ Her-

* Namens de Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom.

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Academisch Ziekenhuis, Rijnsburgerweg 10, 2333 AA Leiden.

Dr.H.F.A.Vasen, internist.

Rijksuniversiteit, Instituut voor Anthropogenetica, Leiden.

Dr.P.Devilee, moleculair geneticus.

Correspondentie-adres: dr.H.F.A.Vasen.

kenning van families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom is belangrijk, omdat door periodiek onderzoek van de risicodragende familieleden het carcinoom in een vroeg stadium kan worden vastgesteld, met een grotere kans op curatieve behandeling.

De belangstelling voor de erfelijke vorm van mammacarcinoom is sterk toegenomen na de recente ontdekking van koppeling van erfelijk mammacarcinoom met een gen op de lange arm van chromosoom 17 bij een deel van de belaste families.² Deze ontdekking biedt de mogelijk-

heid om in de nabije toekomst met behulp van DNA-onderzoek in deze families de dragers van het afwijkende gen te onderscheiden van de niet-gendragers. Het belastende, vele jaren durende screeningsonderzoek en een eventuele preventieve behandeling kunnen dan worden beperkt tot de dragers van het afwijkende gen.

In dit artikel worden de specifieke kenmerken van erfelijk mammacarcinoom besproken, alsmede de huidige mogelijkheden van screening en genetisch onderzoek.

MIJLPALEN IN HET ONDERZOEK NAAR ERFELIJK BEPAALD MAMMACARCINOOM

De herkenning van familiair vóórkomen van mammacarcinoom door Romeinse artsen 100 AD was mogelijk de eerste mijlpaal in de kankergenetica.³ Het was Broca, een beroemde Franse chirurg, die in 1866 het belang van erfelijke factoren onderkende bij het ontstaan van mammacarcinoom in de familie van zijn vrouw.⁴ In de jaren 1930-1950 werd door verschillende onderzoekers vastgesteld dat voor eerstegraads familieleden van patiënten met mammacarcinoom de kans op dit carcinoom 2 tot 4 maal zo groot was als normaal.^{5,6} Sinds de jaren zestig zijn door Lynch talloze families met mammacarcinoom beschreven, die gekenmerkt worden door een autosomaal dominant overervingspatroon.³ Verschillende vormen van erfelijk mammacarcinoom kunnen worden onderscheiden op grond van het verband met andere tumoren. Behalve families met alleen gevallen van mammacarcinoom, de 'site specific breast cancer families', zijn families beschreven met een combinatie van mamma- en ovariumcarcinoom.⁷ In 1969 werd een derde variant beschreven, waarbij mammacarcinoom in combinatie met sarcoom, longcarcinoom, bijnierschorscarcinoom en andere tumoren voorkwam (het Li-Fraumeni-syndroom).⁸ Ten slotte is mammacarcinoom een van de tumoren beschreven in het 'cancer family syndrome' (tabel 1).

Epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd in het begin van de jaren tachtig, bevestigde dat het risico van mammacarcinoom vergroot was indien een of meer eerstegraads familieleden mammacarcinoom hadden.^{9,10} Het risico bleek het grootst indien de betreffende familieleden vóór de menopauze en (of) bilateraal mammacarcinoom hadden.

TABEL 1. De erfelijke vormen van mammacarcinoom

<i>vorm van erfelijk mamma-carcinoom</i>	<i>omschrijving</i>
'site specific breast cancer'	uitsluitend gevallen van mammacarcinoom
'breast/ovary cancer'	combinatie mamma- en ovariumcarcinoom
Li-Fraumeni-syndroom	combinatie mammacarcinoom, sarcoom, hersentumoren, bijnierschorscarcinoom, leukemie, en andere tumoren
'cancer family syndrome'	combinatie mammacarcinoom met variatie van tumoren

In 1990 werd bij 7 van 23 families met erfelijk bepaald mammacarcinoom koppeling van de aandoening aangetoond met een gen op de lange arm van chromosoom 17.² Deze families werden gekenmerkt door een vroege leeftijd van ontstaan van mammacarcinoom (gemiddelde leeftijd van diagnose \leq 45 jaar). Ook werd vastgesteld dat bij families waarin mammacarcinoom samen voorkomt met ovariumcarcinoom deze aandoeningen eveneens met hetzelfde gen gekoppeld waren.¹¹ Een internationaal samenwerkingsverband (International Breast Cancer Linkage Consortium) onderzocht onlangs 214 erfelijk belaste families.^{12,13} Behalve dat dit onderzoek de koppeling met het genoemde gen bevestigde, gaf het inzicht in de genetische heterogeniteit en penetrantie van het gen. Slechts 45% van de site specific breast cancer families gaf enig bewijs voor koppeling, terwijl dit voor bijna alle families met mamma-/ovariumcarcinoom gold. Gendraagsters, zowel uit site specific breast cancer families als uit families met mamma-/ovariumcarcinoom, bleken een kans van 82% te hebben om vóór het 70e jaar mamma- of ovariumcarcinoom te krijgen. De genetische mutaties die leiden tot het Li-Fraumeni-syndroom zijn onlangs gelokaliseerd in het tumorsuppressorgen *p53*, dat gelegen is op de korte arm van chromosoom 17.^{14,15}

DIAGNOSTISCHE CRITERIA

De waarschijnlijkheidsdiagnose 'erfelijk mammacarcinoom' kan tot nu toe alleen gesteld worden met behulp van uitgebreid stamboomonderzoek. Het vóórkomen van mammacarcinoom bij ten minste 3 familieleden in twee opeenvolgende generaties maakt de diagnose aannemelijk. Het vaststellen van mamma- en (of) ovariumcarcinoom bij ten minste 3 naaste familieleden in twee opeenvolgende generaties doet vermoeden dat wij te maken hebben met een familie met mamma-/ovariumcarcinoom. Alleen door toepassing van koppelingsonderzoek kan met grote waarschijnlijkheid worden vastgesteld of het inderdaad een erfelijk bepaald mammacarcinoom (hereditair mammacarcinoom) betreft. Door de genetische heterogeniteit en de vaak kleine families zal de bijdrage van het koppelingsonderzoek aan de diagnostiek echter gering zijn en zal men voorlopig aangewezen blijven op uitgebreid stamboomonderzoek. Pas wanneer het afwijkende gen geïsoleerd is en men de mutatie direct kan aantonen, is een wezenlijke bijdrage aan de diagnostiek te verwachten.

SPECIFIEKE KENMERKEN

Bij families met hereditair mammacarcinoom is het overervingspatroon autosomaal dominant. Dit betekent dat vrouwelijke eerstegraads familieleden van patiënten met mammacarcinoom een kans van 50% hebben om gendraagster te zijn. Ook mannelijke familieleden hebben een kans van 50% om het abnorme gen te erven, maar de ziekte komt bij hen slechts zeer zelden tot expressie. Wanneer de ziekte bij hen niet tot expressie komt, is het onzeker of zij het gen al of niet geërfd hebben. In deze gevallen hebben hun dochters 25% kans op dragerschap.

Verskillende onderzoekers hebben aangetoond dat mammacarcinoom in belaste families veelal op relatief jonge leeftijd wordt vastgesteld.¹⁶ De gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose bij 24 Nederlandse families met mammacarcinoom, waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose 'erfelijk mammacarcinoom' gesteld werd op grond van klinische criteria, bedroeg 47 jaar (uiterste waarden 32 en 87).¹⁷ Bij 3 van de 24 families werd de diagnose 'mammacarcinoom' in alle gevallen gesteld na het 50e levensjaar. Het is de vraag of bij deze laatstgenoemde families een genetische factor een overwegende rol speelt in de pathogenese of dat er een toevallige clustering is van sporadische gevallen.

Een ander kenmerk is dat vrouwen met een erfelijk mammacarcinoom een grotere kans hebben op het ontstaan van carcinoom in de contralaterale mamma dan ongeselecteerde patiënten met mammacarcinoom. Deze kans wordt in de literatuur geschat op 10% na een follow-up-duur van 7 en op 37% na een follow-up-duur van 20 jaar in vergelijking met een risico van 1% per jaar voor ongeselecteerde gevallen van mammacarcinoom.^{17, 18}

PERIODIEK ONDERZOEK VAN ERFELIJK BELASTE FAMILIES

Wegens de sterk vergrote kans op het ontstaan van mammacarcinoom, de hoge sterfte als gevolg van mammacarcinoom in de belaste families en het feit dat het jonge vrouwen betreft, adviseren verschillende onderzoekers vrouwelijke familieleden met een kans van 50% op dragerschap regelmatig te onderzoeken, evenals de vrouwelijke familieleden met een kans van 25% op dragerschap in geval van overerving via de vader. Het onderzoek dat in het algemeen wordt geadviseerd, omvat zelfonderzoek van de borst eenmaal per maand, palpatie door een specialist eenmaal per half jaar en mammografie eenmaal per jaar (tabel 2).¹⁹ Screening dient te worden gestart vanaf 25-30-jarige leeftijd of 5 jaar eerder dan de vroegste leeftijd waarop mammacarcinoom in de familie werd vastgesteld.

Een ernstig probleem is dat mammogrammen die zijn vervaardigd bij jonge vrouwen soms moeilijk te beoordelen zijn.^{20, 21} Om welk percentage vrouwen het hier precies gaat, is niet bekend maar door sommige onderzoekers wordt dit geschat op circa 25-50. Bij deze patiënten blijven regelmatige palpatie van de mammae en eventueel echografisch onderzoek en kernspinresonantie-

tomografie (MRI) als screeningsmethoden over. Bij families met mamma- en ovariumcarcinoom wordt eveneens regelmatig onderzoek geadviseerd om het ovariumcarcinoom vroegtijdig op te sporen (zie tabel 2).²²

Hoewel periodiek onderzoek van erfelijk belaste families al vele jaren wordt gepropageerd, is nog niet aangetoond dat dit onderzoek de prognose inderdaad verbetert. Dit heeft de Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom ertoe gebracht het effect van periodiek onderzoek bij 24 Nederlandse families retrospectief te beoordelen.¹⁷ Tot deze families behoorden 86 patiënten, van wie 78 een mammacarcinoom hadden en de overigen een goedaardige afwijking. Van de 86 patiënten waren er 58 onderzocht omdat zij symptomen hadden (de 'symptomatische groep'), terwijl bij 18 (de 'screeningsgroep') een positieve familieanamnese de aanleiding was voor het onderzoek. Van 10 patiënten was de reden van onderzoek niet te achterhalen. Van de symptomatische groep patiënten hadden 56 van de 58 mammacarcinoom, van wie meer dan de helft (52%) met lymfkliermetastasen, terwijl 12 van de 18 patiënten uit de screeningsgroep mammacarcinoom hadden, met lymfkliermetastasen bij 2 van hen. Dit is statistisch niet significant verschillend ($p = 0,06$). Na een gemiddelde follow-up-duur van respectievelijk 6 en 7 jaar waren 22 patiënten van de symptomatische groep overleden aan de gevolgen van mammacarcinoom en geen van de screeningsgroep ($p < 0,05$).

Deze resultaten doen vermoeden dat periodiek onderzoek van families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom zinvol is. Vanwege het retrospectieve karakter van het onderzoek, de kleine aantallen en de mogelijkheid van selectiebias en 'lead time'-bias (de tijd tussen screening en het hypothetische moment van het ontstaan van de symptomen) kunnen de resultaten echter niet meer dan een indicatie geven van de waarde van screening. Om meer zekerheid hierover te verkrijgen werd door de werkgroep besloten om een prospectief onderzoek uit te voeren. Vrouwelijke leden zonder klachten van belaste families met een risico van 50% van dragerschap en in geval van paternale overerving met een risico van 25% zullen volgens een zelfde protocol worden gescreend en de resultaten zullen centraal worden geregistreerd.

GENETISCHE SCREENING

De lokalisatie van het met mammacarcinoom gekoppelde gen op chromosoom 17q betekent een zeer belangrijke stap voorwaarts ten aanzien van de mogelijkheden van diagnostiek van erfelijk belaste families. Met behulp van DNA-onderzoek kan in belaste families onderscheid gemaakt worden tussen vrouwen met een groot en vrouwen met een klein risico het abnormale gen geërfd te hebben. Ten aanzien van vrouwen met een klein risico zal de frequentie van het screeningsonderzoek kunnen worden verminderd (of eventueel worden gestaakt) en dient preventieve chirurgische behandeling in ieder geval te worden afgeraden. Bij vrouwen met een sterk vergroot risico zal het periodieke onderzoek moeten worden gecontinueerd en zal bij een niet te beoordelen mammo-

TABEL 2. Protocol van periodiek onderzoek naar mammacarcinoom en ovariumcarcinoom bij erfelijk belaste families

'site specific breast cancer'

vanaf 25-30 jaar of 5 jaar eerder dan de vroegste diagnose:
zelfonderzoek eenmaal per maand
palpatie door specialist eenmaal per half jaar
mammografie eenmaal per jaar

'breast/ovary cancer'

vanaf 30-35 jaar of 5 jaar eerder dan vroegste diagnose:
zelfde onderzoek als bij site specific breast cancer, met gynaecologisch onderzoek eenmaal per jaar
vaginale echografie eenmaal per jaar

gram profylactische mastectomie overwogen kunnen worden. De invoering van DNA-onderzoek kan tal van medisch-ethische vragen oproepen.²³ Uit de eerste ervaringen van counselling van een familie met mamma-/ovariumcarcinoom op grond van de resultaten van DNA-koppelingsonderzoek bleek dat de meerderheid (circa 70%) van de 41 risicodragende vrouwen uit deze familie de uitslag wilde weten.²⁴ Bij 21 van de risicodragende vrouwen was een betrouwbare uitslag mogelijk. De belangrijkste reden om de uitslag te willen weten was voor de 17 vrouwen jonger dan 45 jaar dat de uitslag consequenties heeft voor de medische behandeling en voor de 4 vrouwen ouder dan 45 jaar omdat zij het risico voor hun dochters wilden weten. Van de 17 vrouwen jonger dan 45 jaar bleken 8 een risico van meer dan 90% te hebben van gendragerschap en 9 een risico van minder dan 10%. De 4 vrouwen ouder dan 45 jaar bleken een klein risico van dragerschap te hebben. Van de jonge vrouwen die op de hoogte werden gebracht dat zij een groot risico hadden van dragerschap (en die niet eerder een profylactische operatie hadden ondergaan) wilden 4 van de 7 bilaterale mastectomie en 7 van de 8 bilaterale ovariëctomie laten verrichten. De vrouwen met een klein risico zagen af van de mogelijkheid van preventieve chirurgie, maar opvallend was dat de meerderheid het periodieke onderzoek wilde voortzetten. Hoewel in beide groepen na de informatie over het risico van dragerschap reacties waren van opluchting, had een meerderheid van de vrouwen met een vergroot risico depressieve klachten en last van emotionele labiliteit en slaapproblemen. Deze klachten waren meestal voorbijgaand van aard en vormden geen reden om specialistische hulp in te roepen. Hoewel de counselling van deze familie geen ernstige psychische reacties heeft opgeroepen, is volgens de auteur meer diepgaand psychologisch onderzoek nodig naar de gevolgen op lange termijn van counselling voor deze belaste families. Ten slotte kan de ervaring die men heeft opgedaan met de praktische uitvoering van presymptomatisch DNA-onderzoek van andere erfelijke aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, van nut zijn voor de counselling van de families met mammacarcinoom.²⁵

De klinisch-geneticus geeft de erfelijkheidsvoorlichten interpreteert samen met de geneticus die het onderzoek uitvoert het resultaat van de DNA-test. In tegenstelling tot de behandelende specialisten beschikt hij over voldoende informatie om de voor de betrokken familieleden vaak ingewikkelde en emotioneel beladen problemen zo goed mogelijk te bespreken.

CONCLUSIE

Hoewel de afgelopen twee decennia regelmatig gewezen is op het belang van erfelijke factoren bij het ontstaan van mammacarcinoom in sommige families, is de aandacht van de algemene clinicus voor deze belaste families gering geweest. De recente vorderingen in het genetisch onderzoek, die het in de nabije toekomst mogelijk maken om met behulp van genetische markërs de dragers van het abnormale gen op te sporen, heeft de belangstelling voor de erfelijke aspecten sterk doen toenemen. Verwacht

wordt dat dit gen binnen afzienbare tijd geïsoleerd wordt.

Dit onderzoek heeft in de nabije toekomst belangrijke gevolgen voor de praktijk. Personen die geen gendragers blijken te zijn kunnen gerustgesteld worden en het belastende, vele jaren durende periodieke onderzoek kan hun worden onthouden. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op beoordeling van de waarde van screening van de risicodragende familieleden, op verbetering van de screeningsmethoden en op eventuele preventieve therapie. Verder DNA-onderzoek zal hopelijk ook voor de families met niet aan chromosoom 17 gekoppelde mammacarcinomen duidelijkheid brengen.

De Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom bestaat uit: dr.L.V.A.M.Beex, afd. Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen; prof.dr.F.J.Cleton, afd. Klinische Oncologie, Academisch Ziekenhuis Leiden; prof.dr.H.J.A.Collette, afd. Epidemiologie, Rijksuniversiteit Utrecht; dr.C.J.Cornelisse, Laboratorium voor Pathologie, Academisch Ziekenhuis Leiden; M.A.Crommelin, afd. Radiotherapie, Diaconessenhuis, Eindhoven; dr.P.Devilee, Instituut voor Anthropogenetica, Rijksuniversiteit Leiden; prof.dr.J.A.van Dongen, afd. Chirurgie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam; dr.J.G.M.Klijn, afd. Interne Geneeskunde, Dr.Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam; dr.F.E.van Leeuwen, afd. Epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam; mw.I.S.J.van Leeuwen-Cornelisse, medisch maatschappelijk werker, Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden; prof.dr.P.Meera Khan, Instituut voor Anthropogenetica, Rijksuniversiteit Leiden; dr.F.H.Menko, Klinisch Genetisch Centrum, Vrije Universiteit, Amsterdam; J.C.Oosterwijk, Klinisch Genetisch Centrum, Rijksuniversiteit Leiden; dr.E.J.T.Rutgers, afd. Chirurgie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam; R.H.Sijmons, Klinisch Genetisch Centrum, Rijksuniversiteit Groningen; dr.H.F.A.Vasen, Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden.

LITERATUUR

- Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3044-8.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-9.
- Lynch HT. Genetics and breast cancer. New York: Van Nostrand Reinhold, 1981.
- Broca P. *Traité des tumeurs*. Paris: Asselin, 1866.
- Jacobsen O. Heredity in breast cancer: a genetic and clinical study of two hundred probands. London: Lewis, 1946.
- Penrose LS, MacKenzie H, Karn MN. A genetical study of human mammary cancer. *Ann Eug* 1948; 14: 234-66.
- Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 644-8.
- Li FP, Fraumeni Jr JR. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747-52.
- Ottman R, King MC, Pike MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983; ii: 556-8.
- Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-7.
- Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-3.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP and The Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Devilee P, Cornelis RS, Bootsma A, et al. Linkage to markers for the chromosome region 17q12-q21 in 13 Dutch breast cancer kindreds. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 730-5.

- ¹⁴ Malkin F, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-8.
- ¹⁵ Srivastava S, Zou Z, Pirolo K, et al. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990; 348: 747-9.
- ¹⁶ Lynch HT, Giurgis HA, Brodkey F, et al. Early age of onset in familial breast cancer. *Arch Surg* 1987; 111: 121-6.
- ¹⁷ Vasen HFA, Beex LVAM, Cleton FJ, et al. Clinical heterogeneity of hereditary breast cancer and its impact on screening protocols: the Dutch experience on 24 families under surveillance. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1111-4.
- ¹⁸ Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: risk to the contralateral breast. *J Natl Cancer Inst USA* 1978; 60: 955-60.
- ¹⁹ Lynch HT, Albano WA, Heieck JJ, et al. Genetics, biomarkers, and control of breast cancer: a review. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 13: 43-92.
- ²⁰ Lesnick GJ. Detection of breast cancer in young women. *JAMA* 1977; 237: 967-9.
- ²¹ Yelland A, Graham MD, Trott PA, et al. Diagnosing breast carcinoma in young women. *Br Med J* 1991; 302: 618-20.
- ²² Lynch HT, Watson P, Bewtra C, et al. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991; 67: 1460-6.
- ²³ Vasen HFA, Müller HJ. DNA-onderzoek in families met erfelijke vormen van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1620-3.
- ²⁴ Lynch HT, Watson P, Conway TA, et al. DNA-screening for breast/ovarian cancer susceptibility based on linked markers. *Arch Intern Med* (ter perse).
- ²⁵ Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. Rotterdam, 1993. Proefschrift.

Aanvaard op 11 juni 1993

Tumormerkstoffen bij opsporing, diagnostiek en behandeling van patiënten met mammacarcinoom

C.M.G. THOMAS*, TH. WOBBS†, J.M.G. BONFRER*, J.L. PETERSE‡, M. NAP‡ EN L.V.A.M. BEE‡

Sinds 4 jaar functioneert onder auspiciën van het Landelijk Overleg Kankercentra (LOK) de Landelijke Werkgroep Mammacarcinoom (voorzitter: prof.dr.J.A.van Dongen), waaraan ten minste 2 vertegenwoordigers van iedere tumorwerkgroep Mammacarcinoom uit elk van de 8 Nederlandse integrale kankercentra deelnemen. De werkgroep heeft als taak de activiteiten binnen de afzonderlijke integrale kankercentra die verband houden met de diagnostiek en de behandeling van patiënten met een mammacarcinoom, op landelijk niveau te begeleiden en te stimuleren en waar mogelijk te coördineren.

Ook functioneert sinds 2 jaar onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie een Landelijke Werkgroep Tumormarkers (voorzitter: dr.R.Oosterom), waarin klinisch-chemici deelnemen, die belast zijn met de serumdiagnostiek van tumormerkstoffen vanuit de academische ziekenhuizen en de categorale ziekenhuizen voor de behandeling van kanker. De werkgroep heeft als taak te adviseren en te coördineren wat betreft het toepassen van tumormerkstoffen in diag-

nostiek en therapie en organiseert symposia over tumormerkstoffen.

Namens de beide werkgroepen hebben de auteurs zich beraden over de wijze waarop de serumdiagnostiek van tumormerkstoffen een bijdrage kan leveren aan opsporing, diagnostiek en behandeling van patiënten met, of vermoedelijk met een mammacarcinoom. Dit artikel gaat in op de huidige stand van zaken en probeert het gebruik van serumspiegels van tumormerkstoffen ook te plaatsen in de context van de invloed van orgaanfunctiestoornissen op de hoogte van die serumspiegels.

TUMORMERKSTOFFEN EN VROEGE DIAGNOSTIEK VAN MAMMACARCINOOM

Van alle maligne tumoren bij vrouwen veroorzaakt het mammacarcinoom in Nederland de meeste sterfte. Vroege diagnostiek door middel van mammografische screening is één van de weinige mogelijkheden om de prognose van borstkanker te verbeteren. Ondanks de beperkingen die het mammografisch onderzoek kent, is het mogelijk gebleken met deze methode de sterfte aan deze ziekte bij vrouwen van 50-70 jaar met 30% te reduceren.

Indien de meting van tumormerkstoffen in het serum aan deze vroege diagnostiek zou kunnen bijdragen, zou dat voordelen kunnen opleveren. Een dergelijke tumormerkstof zal voldoende gevoelig en specifiek voor de ziekte moeten zijn. In een zeer vroeg stadium van de ziekte zal een kleine hoeveelheid tumor voldoende merkstof af moeten geven om een verhoging in het serum te kunnen meten, terwijl andere ziekten geen verhoogde serumspiegels mogen veroorzaken, tenzij deze op andere wijze herkend kunnen worden. Dergelijke specifieke tumormerkstoffen zouden ook van waarde kunnen zijn op die tijdstippen in het verloop van de ziekte waar behoefte bestaat aan waarden voor het beoordelen van de toestand van de patiënt. Resultaten van tumormerk-

* Namens de Werkgroep Tumormarkers van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie.

† Namens de Landelijke Werkgroep Mammacarcinoom van het Landelijk Overleg Kankercentra.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Obstetrie en Gynaecologie: dr.C.M.G.Thomas, biochemicus (tevens: Laboratorium Endocrinologie en Voortplanting).

Afd. Heelkunde: dr.Th.Wobbes, chirurg.

Afd. Endocriene Ziekten: dr.L.V.A.M.Beex, internist.

Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

Afd. Klinische Chemie: drs.J.M.G.Bonfrer, biochemicus.

Afd. Pathologie: J.L.Peterse, patholoog.

Laboratorium voor de Volksgezondheid Friesland, afd. Pathologie, Leeuwarden.

Dr.M.Nap, patholoog.

Correspondentie-adres: dr.C.M.G.Thomas.