

Overweeg bij familiale eierstokkanker altijd het risico op borstkanker

C.M.KETS, M.F.NIERMEIJER, L.F.A.G.MASSUGER EN N.HOOPERBRUGGE

Dames en Heren,

Het is al geruime tijd bekend dat bij erfelijke borst- en eierstokkanker vrouwelijke familieleden een verhoogd risico hebben op zowel borst- als eierstokkanker. Erfelijke borst- en eierstokkanker worden regelmatig veroorzaakt door een mutatie in een van de 'breast cancer'-genen, *BRCA1* of *BRCA2*. Een vrouw met een mutatie in een van de *BRCA*-genen heeft een kans van 60-80% om vóór het 70e jaar borstkanker en 10-60% kans om vóór het 70e jaar eierstokkanker te krijgen.¹ Daarbij krijgt zij de ziekte gemiddeld 10 tot 15 jaar eerder dan vrouwen in de algemene bevolking. De klinische uiting van een *BRCA1*- of -2-mutatie is in een familie meestal een combinatie van borst- en eierstokkanker, maar ook families met uitsluitend borst- of uitsluitend eierstokkanker komen voor. Wanneer in een familieanamnese eierstokkanker voorkomt bij meerdere vrouwen of op relatief jonge leeftijd (beneden 40 jaar), mag men in de praktijk niet voorbijgaan aan het verhoogde risico op borstkanker naast het verhoogde risico op eierstokkanker. Dat een erfelijke vorm van borst- en eierstokkanker zich kan presenteren met uitsluitend eierstokkanker in de familiegeschiedenis, willen wij illustreren aan de hand van de volgende patiënten, die de afgelopen 2 jaar om erfelijkheidsadvies verzochten.

Patiënt A, een 43-jarige vrouw, werd regelmatig gynaecologisch onderzocht in verband met het familiair voorkomen van eierstokkanker. Twee zussen van patiënte overleden ten gevolge van eierstokkanker op 36- en 38-jarige leeftijd. Ook haar moeder kreeg eierstokkanker, maar op oudere leeftijd (70 jaar). De stamboom is weergegeven in figuur a. Patiënte onderging een tijd alleen gynaecologische controles en recent ook borstcontroles. Op 43-jarige leeftijd bemerkte zij een tumor in de linker borst. Eerder uitgevoerde mammografie liet geen afwijkingen zien. Bij nadere diagnostiek bleek zij mammacarcinoom te hebben (T1N0Mx), waarvoor zij een mammaparende operatie, radiotherapie en chemotherapie heeft ondergaan. Vanwege het ontstaan van borstkanker werd zij verwezen naar het klinisch-genetisch centrum. Bij DNA-onderzoek naar een erfelijke vorm van

borst- en eierstokkanker werd een pathogene mutatie in *BRCA1* aangetoond.

Patiënte besloot tot een preventieve adnexectomie. Er vindt regelmatig borstonderzoek plaats.

Patiënt B, een 50-jarige vrouw, was zich al jaren bewust van haar risico op eierstokkanker, omdat zowel haar zus op 42-jarige leeftijd als twee zussen van haar vader beneden de leeftijd van 50 jaar eierstokkanker hadden gekregen. In de familie (zie figuur b) komt geen borstkanker voor en met het risico op borstkanker had patiënte dan ook nooit rekening gehouden. Zij onderging geen regelmatige controles. Op 48-jarige leeftijd bemerkte zij een zwelling onder in de buik. De gynaecoloog stelde de aanwezigheid vast van een tumor die primair uitging van het linker ovarium. Dit bleek een sereus papillair adenocarcinoom van het ovarium te betreffen, stadium IIIC. Patiënte onderging een 'debulking'-operatie en chemotherapie. Met de chemotherapie kwam patiënte in klinisch complete remissie en gedurende 2 jaar follow-up werden geen tekenen van recidief geconstateerd. Gedurende haar behandeling werd patiënte verwezen naar het klinisch-genetisch centrum en bij DNA-onderzoek werd een pathogene mutatie in *BRCA1* gevonden. Inmiddels is regelmatig borstonderzoek gepland.

Patiënt C, een 61-jarige vrouw, verzocht op eigen initiatief haar gynaecoloog om verwijzing naar het klinisch-genetisch centrum, omdat twee van haar zussen eierstokkanker kregen op respectievelijk 51- en 55-jarige leeftijd. Het gezin bestaat uit 7 zussen en 3 broers (zie figuur c). In de familie komt geen borstkanker voor. Patiënte maakte zich zorgen om het eierstokkankerrisico van haarzelf en haar twee dochters. DNA-onderzoek werd gestart bij een zus met eierstokkanker en hierbij werd een pathogene mutatie in het *BRCA1*-gen gevonden. Patiënte bleek de *BRCA1*-mutatie niet te bezitten, zodat zij zelf en haar dochters geen verhoogd risico op borst- of eierstokkanker hebben, en zij dus kon worden gerustgesteld.

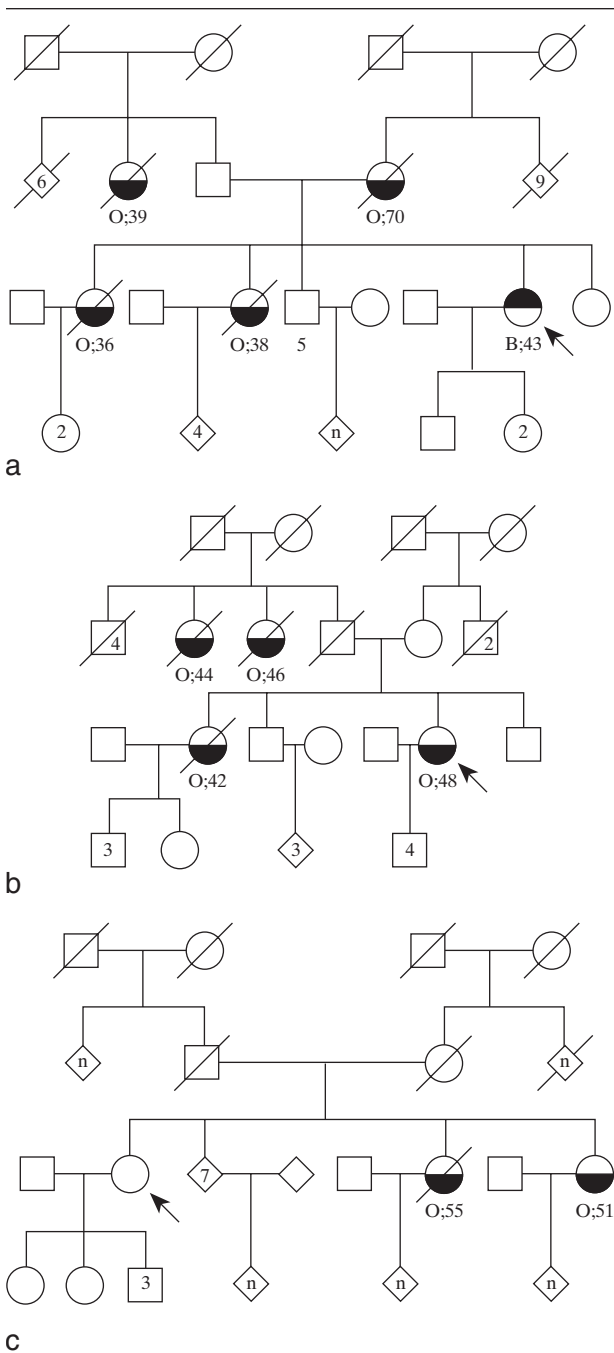
Bij de beschreven families die zich presenteerden met uitsluitend eierstokkanker waren de patiëntes en/of de behandelend artsen zich onvoldoende bewust van het verhoogde risico op borstkanker. In het algemeen is eierstokkanker een niet frequent voorkomende aandoening. De kans voor een Nederlandse vrouw om eierstokkanker te krijgen is ongeveer 1,5%, met een gemiddelde diagnoseleeftijd van 63 jaar. Circa 10% van de ovariumcarcinomen is erfelijk. Het grootste deel van de erfelijke ovariumcarcinomen (90% of meer) wordt ver-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Antropogenetica, sectie Klinische Genetica: mw.C.M.Kets, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.M.F.Niermeijer, klinisch geneticus; mw.dr.N.Hoogerbrugge, internist (tevens: afd. Medische Oncologie).

Afd. Obstetrie en Gynaecologie: hr.dr.L.F.A.G.Massuger, gynaecoloog.

Correspondentieadres: mw.C.M.Kets (m.kets@antrg.umcn.nl).



Stambomen van patiënt A (a), B (b) en C (c); de betreffende patiënten zijn in de figuur aangegeven met een pijltje; (○): vrouw; (□): man; (◇): onbekend geslacht; (∅, √, ∘): overleden persoon; (●): ovariumkanker (O); (●): borstkanker (B); het getal achter de O en de B is de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld; de cijfers in de symbolen geven het aantal broers, zussen of kinderen weer; n = onbekend aantal.

oorzaakt door veranderingen in *BRCA1* en *BRCA2*.² Een klein deel wordt veroorzaakt door een genverandering die past bij hereditair non-polyposiscolorectaal carcinoom (HNPCC).²

Als eierstokkanker op jonge leeftijd of bij meerdere familieleden voorkomt of als er naast eierstokkanker ook borstkanker in de familie voorkomt, wordt de kans op een *BRCA1*- of *BRCA2*-genmutatie groter.³ Ook indien er in dergelijke families met sterke aanwijzingen voor erfelijke borst- en eierstokkanker geen pathogene verandering in de *BRCA1*- of *-2*-genen gevonden wordt, bestaat er zowel voor de patiënten als hun eerstegraadsfamilieleden een indicatie voor screening op borst- en eierstokkanker. Een genetische predispositie dan wel genverandering die wel een verhoogd risico op eierstokkanker geeft, maar niet op borstkanker, is tot op heden niet bekend. Wel zijn er bepaalde mutaties in *BRCA1* en *BRCA2* beschreven, die sterker met ovariumcarcinoom samenhangen dan met borstkanker.²

Bij familiair vóórkomen van borstkanker ligt dit anders. Familiaire clustering van borstkanker komt regelmatig voor en hoeft geen verhoogd risico op eierstokkanker te betekenen. Van de vrouwen met borstkanker heeft circa 13% één of meer eerstegraadsfamilieleden met borstkanker en dit is vaak wel reden voor borstcontroles bij familieleden. In de recent in het Tijdschrift gepubliceerde NHG-standaard 'Diagnostiek van mammacarcinoom' zijn de controleadviezen voor familieleden van patiënten met borstkanker opgenomen.^{4,5} Bij 3 tot 5% van alle patiënten met borstkanker speelt een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2* een doorslaggevende rol.⁵ Er is bij het familiair vóórkomen van borstkanker zonder eierstokkanker alleen reden voor screening op eierstokkanker wanneer er een *BRCA1*- of *-2*-mutatie wordt gevonden.

Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2* staan voor de moeilijke keuze tussen regelmatige controle om een tumor in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen, of preventieve operatie met het doel kanker te voorkomen. Borstcontroles bestaan uit maandelijks zelfuitgevoerd borstonderzoek, halfjaarlijks lichamelijk onderzoek door een arts en jaarlijkse mammografie.⁴⁻⁸ Momenteel vindt er bij vrouwen met een *BRCA1*- of *BRCA2*-genverandering wetenschappelijk onderzoek plaats naar de waarde van MRI-onderzoek bij borstcontroles. MRI-onderzoek lijkt veelbelovend te zijn bij het vroegtijdig opsporen van borstkanker.⁹ Echter, een gunstig prognostisch effect van regelmatige borstcontroles op jonge leeftijd staat niet vast,^{10,11} zodat verder onderzoek hiernaar nodig is. Een profylactische bilaterale mastectomie maakt de kans op borstkanker klein.¹² Er zijn sterke aanwijzingen dat preventieve verwijdering van de adnexen, te weten de ovaria en de tubae, vóór aanvang van de natuurlijke menopauze, ook het risico op borstkanker aanzienlijk reduceert.¹³⁻¹⁵ Dit aspect kan voor een vrouw met een *BRCA*-mutatie van doorslaggevende betekenis zijn om tot een preventieve adnexextirpatie over te gaan. De keuze voor een preventieve adnexextirpatie wordt door veel vrouwen met een compleet gezin als minder moeilijk ervaren dan de keuze voor een preventieve mastectomie.¹⁶ Uiteraard is na preventieve verwijdering van de adnexen ook de kans op het krijgen van eierstok- of eileiderkanker sterk verminderd,^{14,15} waarbij een kleine kans op extragonadaal

ovariumcarcinoom blijft bestaan.^{17 18} Het is niet aange-
toond dat regelmatige gynaecologische controle bij een
vrouw met een *BRCA*-mutatie in de vorm van vaginale
echoscopie van de eierstokken en bepaling van de waar-
de van CA 125 het risico op overlijden ten gevolge
van eierstokkanker reduceert.¹³ Toch lijkt screening bij
vrouwen met een hoog risico op eierstokkanker zinvol
vanuit de gedachte dat dit zou kunnen leiden tot detec-
tie van de maligniteit in een vroeg stadium van de ziek-
te met dientengevolge een betere prognose.¹⁷

Dames en Heren, het afnemen en juist interpreteren van
de familieanamnese van patiënten met eierstok- en/of
borstkanker zijn van groot belang. Wanneer er in de fa-
milie op jonge leeftijd of bij meerdere personen eier-
stokkanker voorkomt, bestaat er een verhoogd risico op
het ontstaan van borstkanker, ook wanneer er in de
familie geen borstkanker voorkomt. In deze families
bestaat er een verhoogd risico op zowel borst- als eier-
stokkanker en worden vanaf jonge leeftijd borstcontro-
les en eierstokcontroles geadviseerd aan alle risicodra-
gende vrouwen. Bovendien bestaat er voor vrouwen die
draagster zijn van een *BRCA*-mutatie, en bij wie daar-
om vaststaat dat zij een sterk verhoogd risico hebben op
kanker, de mogelijkheid van preventieve operaties. De
familieanamnese is belangrijk voor het herkennen van
families met een hoog risico op eierstok- én borstkanker.
Zo kunnen de patiëntes en hun naaste verwanten in mul-
tidisciplinair verband over de risico's, controlemogelijk-
heden en preventieve operatieve ingrepen geïnformeerd
worden, zodat weloverwogen keuzen kunnen worden
gemaakt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen
gemeld.

ABSTRACT

In cases of familial ovarian cancer, always consider the risk of breast cancer. – A family history of ovarian cancer without breast cancer can be a pitfall in interpreting the high breast cancer risks. A family with high breast and ovarian cancer risks due to a *BRCA1* or *BRCA2* mutation, can present itself with ovarian cancer only. In three women, 43, 50 and 61 years of age, there was a family history of ovarian cancer. In the youngest woman breast carcinoma was diagnosed and she was referred for genetic counseling and DNA mutation analysis. She was identified with a pathogenic mutation in *BRCA1* and decided for regular breast examination and prophylactic adnectomy. The 50-year-old woman presented with ovarian cancer and was found to have a *BRCA1* mutation. She received surgery and chemotherapy for her ovarian cancer and regular examination of the breasts. The third woman at risk could be reassured, since she did not carry the *BRCA1* mutation that was found in her affected sister. Because the patients and their family members can benefit from regular surveillance and prophylactic sur-

gery, it is of great importance to identify the high breast cancer risks as well as the high ovarian cancer risks in these families.

LITERATUUR

- 1 King M, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. The New York Breast Cancer Study Group. *Science* 2003;302:643-6.
- 2 Boyd J. Hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003;88(1 Pt 2):S8-13.
- 3 Sarantaus L, Auranen A, Nevanlinna H. *BRCA1* and *BRCA2* mutations among Finnish ovarian carcinoma families. *Int J Oncol* 2001;18:831-5.
- 4 Bock GH de, Beusmans GHMI, Hinloopen R, Roelfsema WJ, Wiersma Tj. NHG-standaard Diagnostiek van mammacarcinoom. *Huisarts Wet* 2002;45:466-72.
- 5 Wobbes Th. De standaard 'Diagnostiek van mammacarcinoom' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de chirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:535-7.
- 6 Asperen CJ van, Bock GH de, Horst F van der, Koning HJ de, Rutgers EJTh. Screening op mammacarcinoom buiten landelijk bevolkingsonderzoek, op grond van individuele risico-inschatting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:120-5.
- 7 Bosch WJHM van den. De standaard 'Diagnostiek van mammacarcinoom' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsgeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:533-4.
- 8 Rutgers EJTh, Tuut MK. CBO-richtlijn 'Mammacarcinoom: screening en diagnostiek'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:115-9.
- 9 Kuhl CK. High-risk screening: multi-modality surveillance of women at high risk for breast cancer (proven or suspected carriers of a breast cancer susceptibility gene). *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(3 Suppl):103-6.
- 10 Giard RWM, Bonneux LGA. Borstkankerscreening onvoldoende effectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2205-8.
- 11 Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Lancet* 2003;361:1411-7.
- 12 Meijers-Heijboer H, Geel B van, Putten WL van, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
- 13 Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. Swiss Institute for Applied Cancer Research Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling. *Ann Oncol* 2003;14:9-19.
- 14 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
- 15 Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Veer L van 't, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
- 16 Roosmalen MS van, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, Daal W van. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for *BRCA1* mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:2092-100.
- 17 Verheijen RHM, Menko FH, Kenemans P. Familiair ovariumcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:63-6.
- 18 Dijkhuizen FP, Huisman A, Boonstra H, Aalders AL. Tubacarcinoom na profylactische laparoscopische ovariëctomie bij een patiënte met een *BRCA1*-mutatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:877-9.

Aanvaard op 28 april 2004