



*Zorgstandaarden
Zeldzame Aandoeningen*

Erfelijkheid bij kanker

bij zeldzame aandoeningen

November 2014

Generiek zorgthema ten behoeve van
zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen

Erfelijkheid bij kanker

Auteur:

Drs. S.A. Hendriks, VSOP

Met adviezen en bijdragen van:

Dr. F. J. Hes, klinisch geneticus,
Afdeling Klinische genetica, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden,
voorzitter Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO), Vereniging Klinische Genetica Nederland (2013)

De tekst werd becommentarieerd door:

Drs. F.E.G. Bach Kolling – Dandrieu, Borstkankervereniging Nederland (BVN), Programmacommissie BRCA (2013)

Drs. M. Segers, VSOP (2013)

Drs. A. Speijer, VSOP (2013)

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)
Koninginnelaan 23
3762 DA Soest

November 2014

Deze tekst vervangt het document Oncogenetica bij zeldzame aandoeningen, mei 2013.

1 Inleiding

Oncogenetica is het deelgebied van de klinische genetica dat betrekking heeft op erfelijke en familiale tumoren. Ongeveer 40% van de adviesvragen op een polikliniek klinische genetica betreft een vraag over erfelijkheid van tumoren. Meestal gaat het dan over erfelijke aanleg voor kanker zoals bijvoorbeeld borstkanker of darmkanker, maar ook over goedaardige tumoren met een hoge kans op kanker zoals familiale adenomateuze polyposis (FAP).

1.1 Kanker is genetisch

De term 'genetisch' heeft bij kanker twee betekenissen. Enerzijds wordt bedoeld dat kanker gepaard gaat met veranderingen in het erfelijk materiaal in de tumor: de genen (functionele onderdelen van het DNA). Deze veranderingen in een gedeelte van het DNA (genmutaties) kunnen:

- *spontaan optreden*, bijvoorbeeld bij overschrijven van het DNA bij celdeling of
- *geïnduceerd* (op gang gebracht) worden door factoren buiten het lichaam (extern), bijvoorbeeld UV-straling, radioactiviteit, chemische stoffen.

Anderzijds wordt met 'genetisch' vaak bedoeld, dat een ziekte erfelijk is. Dan is een mutatie die leidt tot een verhoogde kans op tumoren aanwezig in alle lichaamscellen en kan de aanleg via de geslachtscellen worden overgedragen aan de volgende generatie.

Of de ziekteverschijnselen tot uiting komen in een volgende generatie hangt o.a. af van de overervingswijze. De meeste mutaties in kanker(predispositie)genen vertonen een *autosomaal dominante wijze* van overerving. Hierbij hebben kinderen van mutatiedragers 50% risico om de aanleg te erven (Overervingswijze, zie het generieke zorgthema Erfelijkheid (www.zorgstandaarden.net) en www.erfelijkheid.nl).

Bij de meeste vormen van kanker is slechts ongeveer 5% erfelijk. Erfelijke vormen van kanker zijn daarom vrij zeldzaam. In sommige families komen bepaalde tumoren vaker voor zonder dat hierbij een duidelijk overervingspatroon of erfelijk tumorsyndroom kan worden herkend. Dit wordt *familiaire belasting* genoemd, zie 1.2.3 *Familiaire belasting*).

1.2 Niet-erfelijke en erfelijke vormen van kanker, familiale belasting

In de meeste gevallen is kanker niet-erfelijk. Kankervormen waarbij erfelijke aanleg een rol speelt zijn zeldzaam.

1.2.1 Niet-erfelijke kanker

Meestal ontstaan de afwijkingen in het erfelijke materiaal bij kanker in de loop van het leven in bepaalde lichaamscellen: zogenaamde verworven mutaties (ook wel: somatische mutaties).

Erfelijkheid bij kanker

Deze mutaties erven niet over. Deze vormen worden niet-erfelijke kanker of sporadische carcinomen genoemd en ontstaan meestal op oudere leeftijd. De patiënt is vaak de enige in de familie met deze vorm van kanker.

1.2.2 Erfelijke vormen van kanker

Bij erfelijke vormen van kanker, d.w.z. erfelijke carcinomen komen de betreffende mutaties in alle lichaamscellen voor. Deze mutaties, ook wel kiembaanmutaties genoemd, zijn in veel gevallen bij DNA-onderzoek aantoonbaar.

De overervingswijze is meestal autosomaal dominant, d.w.z. de volgende generatie heeft 50% risico de erfelijke aanleg te hebben. Anderen overervingswijzen zijn mogelijk, maar blijven hier buiten beschouwing (Overervingswijze, zie het generieke zorgthema Erfelijkheid (www.zorgstandaarden.net) en www.erfelijkheid.nl).

De kans dat de volgende generatie ook symptomen krijgt, hangt o.a. af van leefstijl en omgevingsfactoren, andere genetische factoren en de specifieke erfelijke genmutatie (zie 1.3 Pathogenese; van genafwijking naar symptomen).

1.2.3 Familiaire belasting

Wanneer uit het stamboomonderzoek naar voren komt dat meerdere familieleden de betreffende vorm van kanker hebben én waarbij met DNA-onderzoek geen kiembaanmutatie kan worden aangetoond (een zogenoemde 'non-informatieve uitslag') spreekt men van een *familiair carcinoom*. Ongeveer 15% van alle kanker is familiair.

Het verhoogde aantal ziektegevallen binnen een familie wordt dan door meerdere factoren bepaald (multifactorieel, bijvoorbeeld leefstijl, genetische en omgevingsfactoren) of door een nog onbekende erfelijke factor.

1.3 Pathogenese; van genafwijking naar symptomen

1.3.1 Gentypen

Bij zowel niet-erfelijke als erfelijke vormen van kanker kunnen verschillende typen genen een rol spelen. Het type gen geeft een aanwijzing voor de wijze waarop de normale functie van een gen verstoord is geraakt, d.w.z. hoe de genmutatie is ontstaan [8]:

- Oncogenen: bij normale activatie van oncogenen wordt celgroei (proliferatie) in gang gezet. Gemuteerde oncogenen initiëren tumorgroei (abnormale celgroei). De groeistimulerende werking wordt a.h.w. versterkt ('gain of function'). Oncogenen zonder mutatie (die in alle cellen voorkomen) worden proto-oncogenen genoemd.

Erfelijkheid bij kanker

- Tumor-suppressorgenen (two-hit mechanisme): bij inactivatie van twee genkopieën wordt tumorgroei niet (meer) onderdrukt ('loss of function'). Een voorbeeld zijn de DNA-herstel-genen: bij DNA-schade wordt DNA niet of niet correct hersteld.

1.3.2 Ontregelde celgroei door meerdere factoren

Bij erfelijke tumoren is het ontstaan van kwaadaardige tumoren (kanker) niet uitsluitend het gevolg van de genmutatie zélf. Door de genmutatie is er namelijk aanleg voor (een verhoogd risico op) de betreffende kankervorm. Een cel wordt pas een tumorcel als ook het gen dat is geërfd van de andere (niet aangedane) ouder gemuteerd raakt. Ook leefstijl en andere factoren spelen een rol.

Als een cel een tumorcel is geworden, zijn vervolgens nog andere stappen nodig waarbij belangrijke processen in de lichaamscellen ontregeld raken. Door deze ontregeling kunnen cellen gaan woekeren (ongeregelde groei). Door deze ongeregelde groei ontstaan tumoren (celmassa's) die door ingroei of verdrukking lichamelijke klachten (symptomen) kunnen geven.

Samengevat, soms is kanker dus erfelijk bepaald; bij de meeste erfelijke tumoren gaat een specifieke genetische afwijking binnen een familie over van generatie op generatie (autosomaal dominante overerving). Bij het ontstaan van een erfelijke kwaadaardige tumor spelen naast de genmutatie ook andere factoren een rol. De groeiende tumormassa leidt uiteindelijk tot lichamelijke klachten.

1.3.3 Het verband tussen de genmutatie en het optreden van symptomen

De samenhang tussen de genmutatie en de aard en de mate van optreden van ziekteverschijnselen kan op verschillende manieren worden beschreven.

1.3.3.1 Penetrantie

Of iemand met de mutatie daadwerkelijk klachten krijgt, verschilt per kanker(predispositie)gen. Het verband tussen de mutatie en het optreden van de symptomen/de aandoening kan worden uitgedrukt in het aantal personen (uitgedrukt in procenten) met een aangetoonde mutatie binnen een familie waarin de betreffende vorm van kanker voorkomt .

Wanneer bij **alle** personen met de genmutatie de ziekteverschijnselen tot uiting komen, wordt gesteld dat de penetrantie vrijwel 100% is. Bij aandoeningen met 100% penetrantie is het dus **zeer zeker** dat de persoon met de genmutatie in de loop van het leven ziekteverschijnselen vertoont. Dit is het geval bij bijvoorbeeld familiale adenomateuze polyposis (FAP).

Wanneer dit percentage lager ligt, bijvoorbeeld 70%, is dus niet met zekerheid te zeggen of de persoon met de mutatie daadwerkelijk een tumor zal krijgen (onvolledige penetrantie). Het percentage geeft dan de kans aan, dat ziekteverschijnselen optreden. *Penetrantie is leeftijdsafhankelijk.*

Erfelijkheid bij kanker

1.3.3.2 Expressie

Het ernst en aard van de ziekteverschijnselen, de zogenaamde *expressie*, verschilt per kanker (predispositie)gen en kan ook binnen een familie met eenzelfde genmutatie verschillen.

1.4 Kenmerken van erfelijke vormen van kanker

Kenmerken van erfelijke vormen van kanker (d.w.z. de aanwezigheid van een kiembaanmutatie) zijn:

- Het ontwikkelen van de ziekte op jonge leeftijd.
- *Aanwezigheid van meerdere primaire tumoren* in hetzelfde orgaan of in gepaarde organen (dubbelzijdig).
- *Aanwezigheid van tumoren in meerdere organen*. Dit zijn vaak specifieke combinaties (bijvoorbeeld erfelijke of familiale borst- en eierstokkanker (BRCA1, BRCA2), de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)).
- Een *positieve familieanamnese*, dat wil zeggen; er zijn meerdere familieleden met een vorm van kanker uit de betreffende combinatie, die vaak al op jonge leeftijd klachten hebben gekregen. Een - negatieve familieanamnese- sluit echter een erfelijke vorm van kanker niet uit.

2 Indicatie

Dit zorgthema heeft betrekking op de navolgende groepen zorgvragers en hun naasten:

- personen bij wie zich een zeldzame, genetische aandoening heeft geopenbaard, i.c. personen met tumor(en) bij wie een erfelijke predispositie is vastgesteld. NB personen met een verworven (sporadische) mutatie (i.e. personen met een verworven (sporadische) tumor vallen derhalve buiten deze indicatie (zie 1.2.1 Niet-erfelijke kanker);
- personen die drager¹ zijn van een zeldzame, genetische aandoening (i.c. een zeldzame, erfelijke aanleg voor tumoren);
- personen die de erfelijke aanleg niet dragen c.q. de aandoening niet hebben, maar naaste familieleden zijn van personen uit een van bovenstaande twee groepen;
- personen met een verweesde aandoening², dit is bij erfelijke tumoren niet van toepassing.

¹ Iemand die de aandoening niet heeft, d.w.z. de aandoening openbaart zich niet, in geval van een autosomaal recessieve aandoening. Of Hij/ zij vertoont (in geval van een X-gebonden aandoening) alleen milde symptomen. De drager kan het dragerschap van de mutatie wel door geven. Bij een autosomaal dominante aandoening is de term -drager- niet van toepassing.

² 'Een verweesde aandoening heeft een hogere prevalentie dan een zeldzame aandoening (volgens de officiële (Europese) definitie), maar vergelijkbare problematiek, waardoor patiënten gelijksoortige problemen ervaren als patiënten met een zeldzame aandoening' (definitie van VSOP).

3 Behandeling en begeleiding

3.1 Genetische counseling (erfelijheidsadvisering): geïnformeerde keuze

Juist bij zorgvragen rondom erfelijkheid is een gebalanceerde keuze op basis van informatie over de mogelijke consequenties (ziektebeeld, uiting, preventieve- en behandelingsopties etc.) noodzakelijk. De informatie wordt zodanig gebracht dat de keuze vooral door de betrokkene(n) zelf wordt bepaald. Aan de afdelingen Klinische genetica van de universitaire medische centra zijn genetisch consultants, psychologen en/of maatschappelijk werkenden verbonden die expertise hebben op het gebied van keuze-maken en ook vragen hieromtrent kunnen beantwoorden.

3.2 Index-patiënt; diagnostiek, behandeling en begeleiding

Bij het maken van een keuze om het wel of geen erfelijkheidsonderzoek te verrichten, kunnen misverstanden en onwetendheid de overwegingen van de patiënt en diens naasten beïnvloeden. Het is cruciaal deze punten te inventariseren bij voorlichting over het zorgtraject en erfelijheidsadvisering.

3.2.1 Genetische diagnostiek

Het proces om tot een diagnose van een erfelijke vorm van kanker te kunnen komen bestaat uit: het ziekteverhaal (de anamnese) van de adviesvrager en familie, inclusief de bevindingen bij lichamelijke en/of afbeeldend onderzoek. Belangrijke aandachtspunten in de anamnese zijn de leeftijd bij diagnosestelling en de locatie van tumoren (zie [1.4 Kenmerken van erfelijke vormen van kanker](#)).

DNA-onderzoek kan de diagnose bevestigen; de kans dat dit lukt, verschilt per tumorsyndroom. Zo kan bij VHL de klinische diagnose bij circa 95% van de families die aan de klinisch diagnostische criteria voldoen de aandoening moleculair genetisch worden bevestigd.

De patiënt binnen een familie, bij wie de aandoening is vastgesteld, heet 'index-patiënt'.

Wanneer de genmutatie bekend is, kan bij familieleden van de index-patiënt worden onderzocht of zij de mutatie ook hebben (presymptomatisch onderzoek bij familieleden).

Onderzoek naar de mutatie zonder dat iemand symptomen heeft, wordt *voorspellend DNA-onderzoek* of *presymptomatisch onderzoek* genoemd.

3.2.2 Behandeling en begeleiding van de index-patiënt

Behandeling en begeleiding zijn o.a. afhankelijk van de organen die 'at risk' zijn. Afhankelijk van het orgaan waarvoor een aanleg van tumor(en) bestaat, worden de door de beroepsgroep gehanteerde handelingsafspraken (o.a. richtlijnen, best practices, zie www.oncoline.nl) gevolgd. Tijdige diagnosticering en behandeling met steeds beter wordende medische technieken, dragen bij aan het stijgen van de

Erfelijkheid bij kanker

overlevingskansen. Het is waarschijnlijk dat oncologische behandelingen steeds vaker gegeven gaan worden op basis van de uitkomsten van nieuwe genetische profielen (next generation sequencing). Wanneer op basis van een specifiek genetische profiel therapie wordt ontwikkeld, is in de toekomst steeds meer een behandeling op maat mogelijk (personalized cancer treatment).

3.2.2.1 Voorlichting

Voorlichting over de erfelijkheidsaspecten en de consequenties van familieonderzoek heeft plaatsgevonden tijdens de diagnostische fase van het zorgtraject. Van belang bij de begeleiding van (eventueel behandelde) patiënten is dat zij moeten worden geïnstrueerd bij ziekte of bij ontwikkeling van nieuwe (lichamelijke) symptomen laagdrempelig een arts te consulteren. Voor de diverse erfelijke vormen van kanker zijn alarmsymptomen beschreven. Patiënten moeten goed worden voorgelicht over de vroege verschijnselen van de desbetreffende verschillende soorten van kanker.

3.2.2.2 Symptomatische behandeling

Een erfelijke aanleg voor tumoren is (nog) niet te genezen door herstel van de genetische afwijking zelf. Het is daarom van belang om de tumoren en de gevolgen ervan tijdig op te sporen en te behandelen. Wanneer de primaire tumor (curatief) is behandeld, blijft er een reële en continue dreiging dat zich opnieuw een tumor/tumoren ontwikkelen. Deze situatie vertoont overeenkomsten met de situatie van een mutatie drager zonder symptomen, lees daarom verder bij 3.3.1.2. **Presymptomatisch onderzoek.**

3.2.2.3 Periodiek klinisch onderzoek

Een periodieke algemene screening op tumoren en symptomen is moeilijk vanwege de grote variëteit in kankersoorten en de leeftijd waarop de specifieke kankervorm zich presenteert. Voor veel erfelijke tumoren is reeds een programma voor een periodiek klinisch onderzoek per tumorsyndroom opgezet (zie www.oncoline.nl). De coördinatie van deze surveillance (“preventief management”) is vaak geregeld volgens deze richtlijnen. Daar waar het hoofdbehandelaarschap onvoldoende vorm heeft gekregen of er nog geen centrale zorgverlener is, kan een andere discipline(bijvoorbeeld de huisarts) in samenspraak met de betrokkene de coördinerende rol op zich nemen. Attenderen op het maken van periodieke screeningsafspraken is een voorbeeld van deze coördinerende taken. Daarnaast speelt ook STOET (Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren) een rol bij de follow-up programma’s. (zie www.stoet.nl, zie 3.5.2 Opslag van gegevens/ Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET)).

3.2.2.4. Zelfbeschikkingsrecht

Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom is de wens van de betrokkene om wel of niet DNA-onderzoek te laten verrichten bepalend. Soms heeft dit gevolgen voor familieleden, die hierdoor onwetend blijven over de genetische afwijking die in hun familie voorkomt en het daarbij horende risico op het hebben

Erfelijkheid bij kanker

van de aandoening voor hen als verwanten. Het kan echter ook voorkomen dat iemand zijn familieleden niet wil laten weten wat de uitslag van het onderzoek is. Er bestaat geen wettelijke verplichting om familieleden hierover te informeren. Geloofsovertuiging, gesteldheid (lichamelijk/geestelijk), vooroordelen en misverstanden kunnen hieraan ten grondslag liggen.

Deze verschillende besluiten kunnen echter wel gevolgen hebben voor familieleden die hierdoor (wellicht) ook niet te weten komen dat zij mogelijk (ook) mutatiedrager zijn.

Ook voor familieleden die juist verkiezen om geen kennis te willen nemen van de mogelijk erfelijke belasting in hun familie, hebben de keuzes omtrent erfelijkheidsonderzoek en de consequenties. Genetisch consulenten, psychologen/maatschappelijk werkenden van de klinisch genetische afdelingen ondersteunen bij deze besluitvorming. Het ondersteuningsaanbod van deze teams levert een cruciale bijdrage aan deze vorm van zelfmanagement.

3.3 Familieleden; diagnostiek, behandeling en begeleiding

3.3.1 Diagnostiek bij familieleden

3.3.1.1 Familieonderzoek

Wanneer de mutatie is aangetoond bij de index-patiënt is er een indicatie voor erfelijkheidsadviesing (genetic counseling) en desgewenst DNA-onderzoek voor de familieleden. Als deze patiënt indien geïndiceerd diens familieleden heeft ingelicht (bijvoorbeeld doormiddel van een familiebrief van de klinisch geneticus), kan voor betreffende verwanten een eigen zorgtraject worden gestart. In de praktijk kan het traceren van een complete familie gecompliceerd worden door factoren als adoptie, emigratie, brouilering en discrepant biologisch ouderschap (zie 3.6.3. [Discrepant biologisch verwantschap](#)).

De klinisch geneticus kan voorlichten en adviseren bij de afweging om DNA-onderzoek te verrichten. Een richtlijn van de VKGN over het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker is vastgesteld (2012).

3.3.1.2. Presymptomatisch onderzoek

Wanneer iemand nog geen symptomen heeft, maar wel DNA-onderzoek laat doen, wordt dit *voorspellend onderzoek* of *presymptomatisch onderzoek* genoemd. De wetenschap mutatiedrager te zijn, kan voordelen bieden, maar heeft ook een keerzijde.

Eenzijds kan deze wetenschap namelijk zekerheid bieden en daarmee een belangrijk psychosociaal voordeel opleveren. Een ander voordeel is dat tijdige diagnosticering en behandeling de overlevingskansen kunnen vergroten en dat preventieve ingrepen het risico op kanker kunnen reduceren.

Bij een kindervens zijn er meer handelingsopties mogelijk dan zonder deze kennis (prenatale diagnostiek, preïmplantatie genetische diagnostiek (www.erfelijkheid.nl, www.pgdnederland.nl)).

Erfelijkheid bij kanker

Anderzijds kan, zeker wanneer screeningsmogelijkheden en/of preventieve handelingsopties beperkt zijn, de wetenschap mutatedrager te zijn als belastend worden ervaren. De reële en continue dreiging dat een maligniteit zich kan gaan ontwikkelen kan –distress- geven. Psychologische ondersteuning kan nodig zijn (zie [3.4.4 Psychosociale zorg](#)).

De wetenschap kan ook maatschappelijke dilemma's opleveren. Zo kan men bij het afsluiten van levens- en/of een arbeidsongeschiktheidsverzekeringen tegen verschillende (bureaucratische) zaken aanlopen (bijvoorbeeld extra clausules in een polis). Diverse organisaties kunnen advies en hulp bieden bij deze trajecten. Op dit gebied zijn geregeld nieuwe ontwikkelingen. Verzekeraars bieden zelf informatie over verzekeren in relatie tot erfelijkheid. Patiëntorganisaties zijn in het algemeen ook goed geïnformeerd over dit onderwerp. Veel patiëntenverenigingen zijn lid van de CG-raad en maken o.a. voor advies over juridische zaken gebruik van deze organisatie. Daarnaast heeft de VKGN een brochure over Verzekeren en erfelijkheid (zie [Bijlage 1 Achtergrondinformatie](#)).

3.3.2 Behandeling en begeleiding van familieleden

3.3.2.1 Voorlichting

Voor familieleden bij wie de genmutatie is vastgesteld, geldt dat zij een hoger risico dan de gemiddelde bevolking hebben om een vorm van kanker te krijgen. Ook zij moeten worden voorgelicht over alarmsymptomen (zie [3.2.2.1 Voorlichting](#)).

3.3.2.2 Symptomatische behandeling

Wanneer bij een familielid een genmutatie wordt aangetoond, kunnen bestaande klachten in een kader vallen. Met het vaststellen van de genetische diagnose ontstaat voor het familielid een situatie als die van de index-patiënt (zie [3.2.2.2 Symptomatische behandeling](#)). Op basis hiervan start voor deze persoon een eigen zorgtraject.

3.3.2.3 Periodiek klinisch onderzoek

De familieleden met een aangetoonde genmutatie komen net als de index-patiënt in aanmerking voor een periodiek klinisch onderzoek. Dit screeningsprogramma is afhankelijk van de geldende richtlijn met betrekking tot de betreffende kankervorm (zie ook [3.3.2 Behandeling en begeleiding van familieleden](#)). De coördinatie van deze surveillance is vaak geregeld in deze richtlijnen. Daar waar het hoofdbehandelaarschap onvoldoende vorm heeft gekregen of er geen centrale zorgverlener is, kan een andere discipline (bijvoorbeeld de huisarts) in samenspraak met de zorgvrager de coördinerende rol op zich nemen. Eerstegraads familieleden die zich niet willen testen, komen ook in aanmerking voor periodiek klinisch onderzoek (zie [3.2.2.3 Periodiek klinisch onderzoek](#)).

Erfelijkheid bij kanker

3.3.2.4 Zelfbeschikkingsrecht

Familieleden hebben net als de index-patiënt zelfbeschikkingsrecht. De beslissingen rondom de verrichting van screeningsonderzoeken, erfelijkheidsonderzoek en de uitkomsten ervan hebben niet alleen consequenties voor henzelf, maar deze kunnen ook gevolgen hebben voor andere verwanten (zie 3.2.2.4. Zelfbeschikkingsrecht). Behalve het recht om te weten, hebben zorgvragers ook het recht om niet te weten. Wanneer uit familieonderzoek gegevens bekend worden, kan hieruit een ethisch dilemma ontstaan. Genetische counseling biedt begeleiding bij deze problematiek.

3.3.2.5 Familieleden die alleen klinisch onderzoek zonder DNA-onderzoek wensen

Zonder resultaten van eigen DNA-onderzoek hebben eerstegraads verwanten van de index-patiënt een verhoogd risico op een bepaalde vorm van kanker. Afhankelijk van geldende richtlijnen komen zij in aanmerking voor een screeningsprogramma (zie www.oncoline.nl). Deze groep moet, net als familieleden waarvan wel een genmutatie bekend is, worden voorgelicht over alarmsymptomen van de betreffende vorm van kanker omdat zij een verhoogd risico hebben.

3.2.2.6 Familieleden die geen drager zijn van de familiale genmutatie

Wanneer bij DNA-onderzoek de genmutatie (zoals deze bekend is bij de index-patiënt) niet wordt aangetoond bij het familielid (adviesvrager), is het risico voor dit familielid op tumoren (geassocieerd met het betreffende tumorsyndroom) even hoog als het bevolkingsrisico. Waar het aantonen van de genmutatie zekerheid geeft over het bestaan van een hoger risico op de betreffende vorm van kanker, sluit een testuitslag waarbij géén genmutatie wordt aangetoond het risico op deze kankersoort niet helemaal uit. Voor de betreffende vorm van kanker, maar ook voor andere kankersoorten is het risico in principe verlaagd tot het normale bevolkingsrisico. Vanwege de familiale belasting komen deze familieleden afhankelijk van de geldende richtlijnen in aanmerking voor een screeningsprogramma (zie www.oncoline.nl).

Daarnaast is nog een andere situatie mogelijk; bijvoorbeeld dat er in een familie borst- en darmkanker voorkomt. Wanneer dan binnen deze familie een ziekte-veroorzakende mutatie wel wordt aangetoond voor borstkanker en niet voor de darmkanker, kan aan iemand met een gunstige testuitslag voor BRCA (d.w.z. de patiënt heeft de mutatie niet) wel degelijk geadviseerd worden periodiek darmonderzoek te ondergaan op basis van een *familiaire* belasting voor darmkanker. Vaak is een erfelijke vorm van de betreffende tumor (in dit voorbeeld darmkanker) reeds uitgesloten.

3.4 Behandeling en begeleiding bij een (mogelijke) erfelijke aanleg voor kanker: algemeen

Erfelijkheid bij kanker

3.4.1 Organisatie van klinisch genetische zorg

Zowel de onderzoeken van de index-patiënt als de familieonderzoeken zijn mogelijk bij/via de klinisch genetische afdelingen van de universitaire medische centra (zie [website VKGN](#)) en de Polikliniek Familiaire Tumoren van het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL). Daarnaast houden afdelingen Klinische genetica ook poliklinische spreekuren in de grotere perifere ziekenhuizen.

3.4.2 Leeftijd

Over het algemeen wordt DNA-onderzoek verricht vanaf de jongvolwassen leeftijd (16-18). Soms wordt van deze leidraad afgeweken. Met name wanneer er medische consequenties zijn op de kinderleeftijd (bijvoorbeeld bij VHL, MEN en FAP). Zo is de leeftijd bij een erfelijke vorm van darmpoliepen (Familiaire Adenomateuze Polyposis, FAP) lager vanwege de vroege verschijnselen en behandelingsconsequenties van de ziekte (10-12 jaar).

3.4.3 Preventieve behandeling

Bij een aantal erfelijke vormen van kanker is het mogelijk preventieve maatregelen te nemen en/of preventieve ingrepen te verrichten. Voorbeelden zijn een borstamputatie bij erfelijke vormen van borstkanker of bij erfelijke darmkanker het (op tijd) verwijderen van darmpoliepen (het voorloperstadium). Wanneer preventieve behandeling (profylaxe, profylactische behandeling) niet mogelijk is of zeer beperkt, heeft dit ook gevolgen voor andere aspecten van de ziekte; bijvoorbeeld bij het maken van de keuze om wel/niet presymptomatisch onderzoek te verrichten.

3.4.4 Psychosociale zorg

Psychosociale ondersteuning is een belangrijk onderdeel van het zorgaanbod bij oncologische aandoeningen. Bij erfelijke aandoeningen heeft deze zorg minstens een zo belangrijke rol. De combinatie van erfelijkheid en kanker maakt dat psychosociale zorg niet alleen nodig is voor de patiënt zelf en zijn directe naasten (partner, gezinsleden), maar juist ook voor andere familieleden.

3.4.4.1 Psychosociale hulpverlening

De patiënt met een erfelijke aanleg voor kanker heeft diverse rollen (tegelijk):

- kankerpatiënt;
- een gezond persoon met de continue dreiging om ziek te worden;
- verwant (naaste) van een (mogelijk) aangedaan gezinslid/familielid nog zonder symptomen;
- verwant (naaste) van (meerdere) zieke familieleden;
- verwant (naaste) van (meerdere) familieleden die op (relatief) jonge leeftijd zijn overleden ten gevolge van de betreffende vorm van kanker .

Erfelijkheid bij kanker

De partner en andere naaste familieleden kunnen echter minstens evenveel disstress ervaren als de patiënt zelf. Ook hen moet daarom standaard psychosociale hulpverlening worden aangeboden.

Familieleden, die geen genmutatie dragen kunnen schuldgevoelens hebben ten opzichte van familieleden die wel zijn aangedaan.

Klinische genetische centra beschikken over diverse medewerkers die expertise hebben op het gebied van psychosociale aspecten bij erfelijkheidsvragen.

3.4.4.2 Organisaties van gespecialiseerde beroepsgroepen

Binnen de VKGN zijn zorgverleners beschikbaar die betrokken zijn aan erfelijkheidsproblematiek gerelateerde psychosociale zorg. De Werkgroep Klinische Oncogenetica van de VKGN bestaat uit medici met kennis op dit gebied.

IPSO is de branche-organisatie voor Instellingen voor PsychoSociale Oncologie. Informatie over therapeutische centra en inloophuizen is via IPSO beschikbaar.

Zie de paragraaf Psychosociale zorg ("Fase 4") van hoofdstuk 2 van de ziekte-specifieke zorgstandaarden. Zie het generieke zorgthema Psychosociale zorg.

3.5 Patiëntgegevens

3.5.1 Informeren familieleden

Indien dit aan de orde is, dan is het wenselijk dat de index-patiënt wordt gewezen op het belang voor de familieleden om kennis te hebben over erfelijke aandoening binnen de familie en op de morele verantwoordelijkheid hen hierover te informeren. Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het de klinisch genetici/consulenten in principe niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie en andere bevindingen.

Meestal kan de index-patiënt zelf zijn/haar familie adequaat informeren. Een (door de klinisch geneticus opgestelde) familiebrief en (eventuele) aanvullende begeleiding van de klinisch geneticus ondersteunen de patiënt hierbij.

De VKGN-richtlijn 'Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker' (september 2012) biedt ruimte om de handelingsopties hieromtrent aan te passen aan de persoonlijke en familie-omstandigheden¹.

3.5.2 Opslag van gegevens/ Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET)

Bij een aantal erfelijke vormen van tumoren kan de patiënt, uitsluitend na verleende toestemming, door de behandelend arts worden aangemeld bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET). Bijvoorbeeld bij erfelijke darmkanker vindt deze registratie plaats. Met deze registratie beoogt STOET het periodieke onderzoek van familieleden met een verhoogd risico op kanker door een erfelijke belasting, landelijk te

Erfelijkheid bij kanker

bevorderen en te coördineren. M.b.v. de gegevens evalueert STOET de effectiviteit van screeningsprotocollen op de lange termijn. STOET geeft voorlichting aan artsen en patiënten, bevordert periodiek onderzoek (met name het waarborgen van de continuïteit van de follow-up) en evalueert de effectiviteit van screeningsprotocollen op de lange termijn (www.stoet.nl).

Zie het generieke zorgthema Registers.

3.6 Onverwachte bevindingen bij erfelijkheidsonderzoek

3.6.1 Onduidelijke bevindingen

Het ontbreken van een moleculair genetische diagnose na DNA-onderzoek sluit het risico op de betreffende vorm van kanker niet uit. Op basis van de beschikbare richtlijnen kan een individueel handlingsplan worden opgesteld. Met de ontwikkeling van nieuwe technieken op het gebied van de moleculaire genetica (o.a. genome-sequencing) zijn de mogelijkheden van DNA-onderzoek in de toekomst steeds uitgebreider, beter beschikbaar en op den duur ook minder kostbaar. Bij onduidelijke bevindingen of het ontbreken van een moleculair genetische diagnose is het van belang de (genetische) onderzoeksmogelijkheden periodiek te evalueren. Het handlingsplan kan vervolgens op indicatie worden aangepast (zie ook generiek zorgthema Erfelijkheid).

3.6.2 Onverwachte bevindingen: andere diagnoses

Met het inzetten van nieuwe, uitgebreidere onderzoekstechnieken, zoals exome-sequencing kunnen onverwachte bevindingen (ook wel bijvangst genoemd) een rol gaan spelen. Het verrichten van uitgebreider moleculair genetisch onderzoek kan met zich mee brengen dat ook informatie over andere erfelijke aandoeningen aan het licht komt. Deze bijvangst aan informatie en de eventuele consequenties van deze bevindingen moeten voorafgaand aan het genetisch onderzoek besproken worden (zie ook generiek zorgthema Erfelijkheid: nevenbevindingen en “*unclassified variants*”).

3.6.3. Discrepant biologisch verwantschap

Bij discrepant biologisch verwantschap blijken de familieleden biologisch niet met elkaar verwant te zijn. Bij 1 op de 40 kinderen (2-3%) blijkt de vaderfiguur in het gezin niet de biologische verwekker te zijn (paternale discrepantie).

Wanneer dit gegeven niet bekend is bij de klinisch geneticus, heeft dit medische gevolgen en kunnen verkeerde personen worden getest. Biologisch niet-verwante personen ondergaan onderzoek terwijl dit niet nodig is en eventueel zelfs schadelijk kan zijn. Echte bloedverwanten blijven mogelijk juist buiten de kring van onderzoek en missen daarom adequate handlingsmogelijkheden. Echter bekend worden van het gegeven heeft gevolgen voor de familie en kan psychosociale schade geven.

Erfelijkheid bij kanker

Het is daarom een dilemma of een vastgestelde discrepantie altijd besproken moet worden. Er zijn verschillende belangen die per casus zorgvuldig afgewogen moeten worden.

4 Kwaliteitsinformatie

5 Literatuur

1. Richtlijn Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker. September 2012. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
2. ERFELIJKE TUMOREN Richtlijn voor diagnostiek en preventie. 2010. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. i.s.m. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
3. Richtlijn Voorspellend DNA-onderzoek. 2007. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
4. Bunnik E. Erfelijk risico goed te verzekeren. Medisch Contact 2012; (67) 48: 2728-30.
5. ORATIE Nine Knoers Medische Genetica UMCU 12 juni 2012 <http://www.umcutrecht.nl/NR/rdonlyres/5EF422CE-AD9F-47B6-B466-A26F077DE531/33180/oratieNineKnoers120612.pdf>
6. Aalfs CM, van Maarle MC. Lust en last binnen de klinische genetica. Discrepant vaderschap zorgt voor dilemma's. Klinische les. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A2785.
7. De Wert GMWR, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues J Community Genet accepted to be published in press. DOI 10.1007/s12687-011-0074-9.
8. Hes FJ, Breuning MH. Hoofdstuk 4 Klinische genetica, in: Interne geneeskunde. Stehouder CDA, Koopmans R-P, Meer van der J(red.). 14e druk, 2010. Bohn Stafleu van Loghum, Houten. ISBN 978 90 313 7360 4.
9. Informatie voor de huisarts over het Li-Fraumeni syndroom, 2011, VSOP. <http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>
10. Informatie voor de huisarts over Familiaire Adenomeuze Polyposis, 2011, VSOP. <http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>
11. Informatie voor de huisarts over de ziekte van Von Hippel-Lindau, 2011, VSOP. <http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>
12. Informatie voor de huisarts over MEN, 2011, VSOP. <http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>
13. Informatie voor de huisarts over het syndroom van Lynch, 2011, VSOP. <http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>

Erfelijkheid bij kanker

Bijlage 1 Achtergrondinformatie

Maatschappelijke gevolgen: verzekeringen

1. Informatie brochure van de Vereniging Klinische Genetica Nederland
www.vkgn.org/voorlichting/voorlichtingsmateriaal .
2. Website informatie van het KWF over verzekeren en werk
www.kanker.kwfkankerbestrijding.nl/kanker-in-de-familie-is-het-erfelijk/Pages/maatschappelijke-gevolgen.aspx
3. Website informatie van de Borstkanker vereniging Nederland
http://www.brca.nl/BRCA_C01/Default.asp?CustID=727&ComID=1&ModID=29&ItemID=36&SessionID=-1&bottest=