

MARKEN, verhoogd risico op borstkanker

*Uitwerking van de voorlichtingsavond dd 5-10-2011 in de Patmoskerk, Marken
Mw R. Kaas oud-screeningsarts en genealoog, Mw I Kluijt klinisch geneticus*

Bij de inwoners van het voormalige eiland Marken wordt de diagnose borstkanker vaker gesteld dan in de rest van Nederland.

Bekende genafwijkingen verklaren dit verschil niet, er moet nog een andere genetische afwijking bestaan. Daarnaast willen we graag op zoek gaan met de Marker bevolking waar in de familie borstkanker voorkomt.

Volgens de kankerregistratie (IKA) werd op Marken tussen 1995 en 2007 de diagnose (alle kankers) 138 maal gesteld, terwijl op grond van de Nederlandse gegevens slechts 127 diagnoses verwacht werden: 69 bij mannen, (in werkelijkheid 66) en 58 bij vrouwen (in werkelijkheid 72). Uitgesplitst komt dit hogere aantal diagnoses uitsluitend voor rekening van borstkanker bij de vrouwen: in totaal werd die diagnose 36 keer gesteld, terwijl maar 19 diagnoses werden verwacht, bijna het dubbele dus.

Deze kennis bevestigde de vermoedens van de afdeling familiale tumoren van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut. Waarom vinden we op Marken een verdubbeling van het aantal borstkanker diagnoses? Zou er op Marken een nog onbekende genetische afwijking kunnen zijn? En zou er voor (een deel van) de vrouwen van Marken een aangepaste borstkanker screening moeten komen?

Borstkanker wordt in Nederland bij meer dan 13.000 vrouwen per jaar gediagnosticeerd, dat wil zeggen bij 1 op de 7 a 8 vrouwen (12-14%). De diagnose komt in 10-15% familiair voor, waarvan 5% erfelijk is, d.w.z. er is een erfelijke afwijking aangetoond in het DNA genoemd BRCA1 of BRCA2 genmutatie (BReastCAnker = borstkanker).

Deze bekende mutaties **erven dominant over**: als een van de ouders de mutatie bezit in de geslachtscellen, dan heeft ieder kind een kans van 50% op het krijgen van de afwijking. Omdat maar weinig mannen borstkanker krijgen ook als ze de mutatie hebben, slaat in dat geval de borstkanker een generatie over, hoewel zijn moeder en/of zusters wel aan borstkanker hebben geleden.

Misschien bestaat er ook nog wel een recessieve vorm van erfelijke borstkanker, dan moet een kind de afwijking van beide ouders hebben geërfd. Ook dat zou op Marken een mogelijkheid kunnen zijn.

Wanneer denken we aan erfelijke borstkanker.

Daarvoor zijn een aantal criteria. De jongere leeftijd van een patiënt.

Meerdere tumoren bij een patiënt. "Veel kanker in de familie". Meerdere familieleden met dezelfde soort kanker: tenminste 3 personen in 2 generaties, waarvan tenminste een persoon de ziekte kreeg voor de leeftijd van 50 jaar.



Deze criteria gelden ook voor erfelijke borst-/eierstokkanker. Een typisch voorbeeld ervan is de stamboom van een familie waarbij de grootmoeder op 34 jaar borstkanker kreeg, haar twee dochters kregen het op 58 respectievelijk dubbelzijdig op 38 en 40 jaar en een kleindochter op 37 jaar.

Er zijn nu **twee genmutaties** bekend die oorzaak zijn van borstkanker: de een, BRCA1 ligt op chromosoom 17 en geeft een kans van 60-80% op borstkanker en 30-60% op eierstokkanker. De tweede, BRCA2, ligt op chromosoom 13 (een mens heeft 23 paren chromosomen) deze geeft een levenslange kans van 60-80% op borstkanker en 5-20% op eierstokkanker. Mannen die drager zijn van de mutatie hebben minder dan 1% kans bij BRCA1 en 7% kans bij BRCA2.

Ook kunnen er andere tumoren voorkomen bij de genmutaties, zoals darmkanker, prostaatcancer, melanoom, alveesklierkanker, schildklierkanker en maagkanker, maar die kans is niet veel hoger dan in de algemene bevolking.

Waarom erfelijkheidsonderzoek.

Mensen hebben daarvoor diverse redenen. "Weten" is er een van, men wil een verklaring krijgen voor dat wat in de familie gebeurt om daarna adequate maatregelen te kunnen treffen. Een andere reden kan zijn dat men adequate screening zou kunnen stoppen als men de genmutatie van de familie niet heeft geërfd. Er kunnen andere behandelingsopties zijn voor erfelijke borstkanker. Of men kan kiezen voor preventieve operaties, de familie waarschuwen of anders omgaan met de gezinsplanning.

Helaas kunnen we (nog???) niet de verandering in het **DNA** wegsnijden om zo de ziekte uit te kunnen bannen.

Borstkanker is tegenwoordig een goed te behandelen ziekte, met een excellente overleving als de diagnose vroeg wordt gesteld. Bij een erfelijke afwijking is het echter niet heel verstandig om je borstsparend te laten behandelen, immers deze mutatie is in iedere borstklier cel aanwezig en ook op andere plaatsen in de borst kan een tumor ontstaan ook na de bestraling die hoort bij borstsparende behandeling, net als in de andere borst.

Screening, voor wie?

Periodiek onderzoek wordt aangeboden aan genmutatiedraagsters en aan eerstegraads vrouwelijke familieleden uit een familie zonder aangetoonde mutatie. Als eerstegraads familieleden worden ook gezien dochters van broers met zussen en/ of moeder met borstkanker.

Wanneer: vanaf 25 jaar voor gendraagsters. Overigens is er nu discussie over deze beginleeftijd, slechts 3% van de gendraagsters in Nederland krijgt een borstkanker voor de leeftijd van 30 jaar. Misschien moet de beginleeftijd meer afgesteld worden op de diagnoseleeftijd van de jongste borstkankerpatiënt in de familie.

Vanaf 35 jaar volgt bij de gendraagsters gynaecologisch onderzoek naar de eierstokken met echografie en bloedonderzoek naar de tumormarker bij eierstokkanker.



Ook als geen mutatie in de familie is



gevonden, maar wel de criteria voor familiale borstkanker aanwezig zijn in de familie wordt een risico-inschatting gemaakt aan de hand van tabellen. In voorkomende gevallen wordt ook dan een advies gegeven voor periodiek onderzoek.

Verhoogd risico en dan?

Er zijn twee opties: periodiek onderzoek om borstkanker vroeg op te sporen en preventieve operaties om de kans op borstkanker drastisch te verminderen.

Doel van het periodieke onderzoek is de kans op overlijden aan de ziekte zo klein mogelijk te maken.

Screening wordt aangeboden aan vrouwen jonger dan 50 jaar. De leeftijd waarop wordt gestart is afhankelijk van wel of niet een mutatie in de familie en van de leeftijden van de familieleden waarop ze borstkanker kregen.

Jaarlijks wordt een **mammografie** (MG) en/of een **MRI** gemaakt en geadviseerd wordt eenmaal per maand borstzelfonderzoek (**BZO**) te doen. (zie instructies op de website van de borstkankervereniging in Nederland).

Mammografie wordt gedaan met behulp van röntgenstraling. Nadeel van dit onderzoek bij jonge vrouwen is dat ze vaak nog dicht klierweefsel hebben, waardoor een kleine kanker moeilijk te vinden is, ondanks verbeterde technieken. Waarschijnlijk gaat MG zelfs ontraden worden bij BRCA1 genmutatiedraagsters onder de 40 jaar. Bij vrouwen met een BRCA2 mutatie is dit onderzoek wel zinvol omdat bij hen vaker een voorstadium te zien is wat zich uit door beter zichtbare kalkspatjes op het mammogram.

MRI is een heel andere techniek, die met magnetische straling werkt. Een kanker wordt beter doorbloed dan de rest van het klierweefsel, daarom wordt ze duidelijk zichtbaar als men contrastmiddel inspuit bij een tumor groter dan een halve centimeter. Uit een landelijk onderzoek blijkt dat zo ruim 80% van de kankers wordt gevonden en daarvan is bijna 80% in de gunstigste stadia 0 + I d.w.z. voorstadium of een tumor van maximaal twee centimeter, meestal zijn er dan ook nog geen lymfklieruitzaaiingen.

Echter, ongeveer 15% van de borstkankers worden niet bij beeldvorming gevonden, maar in de periode tussen 2 onderzoeken in door de vrouw zelf, omdat bij jongere vrouwen de tumor over het algemeen wat sneller groeit. Daarom is ook borstzelfonderzoek van belang. De bedoeling is om je borsten te kennen en op veranderingen te letten. Aangeraden wordt het onderzoek te doen op een vast tijdstip in de maand en wel ongeveer de 8e dag na het begin van de menstruatie. Dan is men zeker niet zwanger en de hormonale invloed op de borsten om voor te bereiden op borstvoeding is dan het geringst, zodat eventuele afwijkingen het best te voelen zijn. Als je niet al te grote borsten hebt kun je een afwijking al voelen als ze rond de 2 cm groot is.

Overigens is lang niet elke voelbare afwijking bij menstruerende vrouwen een borstkanker, ook goedaardige afwijkingen komen voor.



Preventieve operaties.

Voor vrouwen met een bewezen genafwijking die niet vertrouwen op screening, of bang zijn om de ziekte te krijgen is dit een te overwegen



mogelijkheid. Bij vrouwen zonder bekende genmutatie wordt dit nauwelijks gedaan, immers zij hebben 50% kans om geen erfelijke afwijking gekregen te hebben.

De preventieve operaties kunnen bestaan uit eierstok- + eileiderverwijdering en uit het verwijderen van de borstklieren beiderzijds met directe reconstructie.

Eierstok- + eileiderverwijdering is een goede optie bij **gendraagsters**. Het voorkomt voor zover we weten eierstokkanker. Dit is belangrijk om te weten, omdat screening eierstokkanker eigenlijk niet vroegtijdig vindt. Nadeel is natuurlijk dat je vervroegd in de overgang komt. Maar voordeel daarvan is dan weer dat er geen hormonale invloed op de borsten meer is, waardoor het risico op borstkanker wordt *gehalveerd*. Het besluit tot een preventieve operatie, wat betekent (nog) gezond weefsel te verwijderen moet wel goed overdacht zijn en er moet geen kinderwens (meer) bestaan.

Borstklierverwijdering met directe reconstructie verkleint heel effectief de kans op het krijgen van borstkanker. Helemaal weg is de kans niet, maar ze wordt veel lager dan de kans van de gemiddelde Nederlandse vrouw. Dat de kans niet 0 wordt komt doordat het voor de chirurg heel moeilijk is om het verschil te zien tussen klierweefsel en onderhuids bindweefsel, zodat kleine restjes klierweefsel achter kunnen blijven. De directe reconstructie kan op verschillende manieren, maar meestal wordt gekozen voor prothesen. Deze worden achter de borstspier gelegd, zodat onverhoopt achtergebleven klierrestjes die gaan groeien snel kunnen worden opgemerkt.

Borstklierverwijdering van de andere borst van gendraagsters die al behandeld zijn voor borstkanker is ook een goede optie.

De operatie is wel een forse ingreep, zowel lichamelijk als emotioneel en er moet dus goed over nagedacht worden of men dat wil om zijn kans op borstkanker heel klein te maken.

Stamboomonderzoek.

Bij iedere persoon die zich meldt voor *erfelijkheidsonderzoek* wordt een stamboom gemaakt. Aan het stamboomonderzoek van de inwoners van Marken werd begonnen vanwege een vraag van de artsen van de polikliniek familiale tumoren van het AvL. Omdat in vroeger tijden Marken een min of meer geïsoleerde gemeenschap is geweest en families met elkaar verweven zouden kunnen zijn. Met name voor families waar nog geen genetische mutatie is gevonden, maar waar borstkanker wel familiair voorkomt zou het belangrijk kunnen zijn om te weten of ze in eerdere generaties verwant aan elkaar zijn. Voor de database werden eerst de gegevens van de “meetdokters” gebruikt uit de zeventiger jaren. Dat omvatte ongeveer een derde deel van de bevolking. Deze gegevens werden aangevuld met de openbare gegevens opgeslagen in het regionaal archief in Purmerend. Alle gehuwden tussen circa 1700 en 1930 met hun overlevende kinderen werden opgenomen. Maar tot 2010 missen 80 jaar. Helaas voor de database is sinds de meetdokters de privacywetgeving heel erg

aangescherpt, overigens terecht en dus ondanks medisch beroepsgeheim wilde de gemeente Waterland de niet-openbare gegevens niet ter beschikking stellen.



Om belangrijke erfpatronen vast te kunnen stellen hebben we voor de aanvulling van de database de individuele toestemming van de Markers nodig.

In overleg met de huisartsen van Marken zullen we een plan bedenken hoe we meer te weten kunnen komen over de verhoogde kans op borstkanker voor de vrouwelijke bevolking van Marken. Dat dient een wetenschappelijk belang, maar zeker ook een Marker belang.

We kunnen denken aan risico-inschatting voor die families waarin borstkanker voorkomt, met daarbij een eventueel screeningsadvies. En onderzoek naar DNA afwijkingen in het bloed, waar nu veel meer mogelijkheden voor bestaan dan enkele jaren geleden.

Amsterdam, oktober 2011

