



TUMOR FIRST: NIEUWE WIJZE BIJ HET OVARIUMCAR



DR. J. (JOANNE) DE HULLU

gynaecologisch-oncoloog,
Radboudumc, Nijmegen

Om de overlevingskansen voor vrouwen met ovariumcarcinoom te vergroten, is de Tumor First-werkwijze ontwikkeld. Een genetische tumortest geeft informatie over de kans dat er sprake is van een erfelijke aanleg en over de gevoeligheid voor PARP-remmers. 'De vrouwen kunnen bij een hoge kans op een erfelijke aanleg kiezen voor een genetische test. Dit is ook voor hun familieleden van belang', vertelt dr. Joanne de Hullu, gynaecologisch oncoloog.

TEKST Joke Heikens



WERK- CINOOM

Eierstokkanker is een van de meest uitdagende vormen van kanker vanwege het ontbreken van surveillance-mogelijkheden, de vaak late detectie, de intensieve behandeling en hoge recidiefkans. Gemiddeld hebben vrouwen ruim 1 procent kans op eierstokkanker of ovariumcarcinoom, maar voor vrouwen met een *BRCA1*- of *-2*-genmutatie is die kans veel groter, tot 40 procent. Bij driekwart van de vrouwen met ovariumcarcinoom wordt deze kanker pas in een laat stadium vastgesteld, doordat de

symptomen pas laat verschijnen. Degenen die dit overkomt, krijgen wel meteen een behandeling met operatie en chemotherapie, maar daar is in de afgelopen jaren nog onvoldoende verbetering mee behaald. De Tumor First-werkwijze is in het leven geroepen om enerzijds te bepalen of er een positief effect te verwachten is van PARP-remmers en anderzijds als een pretest voor de aanwezigheid van een erfelijke aanleg die van belang kan zijn voor de patiënt zelf en haar familie.¹ Bij 10-15 procent van alle vrouwen met ovariumcarcinoom is namelijk sprake van een erfelijke aanleg hiervoor. Vrouwelijke familieleden die dit weten, kunnen dan preventieve maatregelen nemen en eierstokkanker voorkómen.

TUMOR FIRST

‘Eierstokkanker wordt doorgaans pas laat ontdekt en is daardoor vaak dodelijk’, legt dr. Joanne de Hullu, gynaecologisch-oncoloog in het Radboudumc, uit. ‘Daarom richten we ons steeds meer op preventie.’ Sinds 2015 stond al in de richtlijn dat er bij iedere vrouw met eierstokkanker een indicatie is voor gene-

nodig een bloedtest. Dan weten we op een efficiëntere manier of er sprake is van een kiembaanmutatie en daarnaast kunnen we ook somatische mutaties detecteren. Als we die in de tumor vinden, heeft dat invloed op de behandelkeuze. Bij alle vrouwen met ovariumcarcinoom blijkt ongeveer 20 procent een afwijkende uitslag van de tumortest te hebben. Bij deze patiënten is er een indicatie voor bloedonderzoek waarbij dan ongeveer de helft van de vrouwen een kiembaanmutatie blijkt te hebben. Familieleden kunnen vervolgens ook bloedonderzoek laten doen en vrouwen met een mutatie kunnen nadenken over borstkankersurveillance en preventieve operaties. Zo kan bij deze vrouwen borst- en ovariumcarcinoom worden voorkomen.’

VERSCHIL IN BEHANDELING

Iemand met eierstokkanker met een *BRCA1*- of *-2*-genmutatie heeft een grotere kans op een gunstig effect van PARP-remmers. Dat maakt de behandeling succesvoller en geeft de patiënt een grotere kans op overleven. ‘Er worden steeds meer nieuwe medicijnen ont-

‘BIJ 10-15 PROCENT VAN ALLE VROUWEN MET OVARIUMCARCINOOM IS SPRAKE VAN EEN ERFELIJKE AANLEG’

tisch bloedonderzoek door een klinisch geneticus, waarbij gekeken wordt of er sprake is van erfelijke aanleg. Dit onderzoek vond vaak pas na de volledige behandeling (operatie en chemotherapie) plaats, waardoor dit er vaak niet meer van kwam. Soms was de patiënt al voor die tijd overleden. Als ‘voorloper’ van het Tumor First-project startten prof. Hoogerbrugge en prof. Ligtenberg de Ovarium *BRCA*-tumortest via de *PA*tholoog oftewel het *OPA*-project in Zuidoost-Nederland, om zo veel mogelijk vrouwen met afwijkende genmutaties, waaronder met name de *BRCA*-genmutaties, op te sporen. Dochters van vrouwen met een dergelijke aanleg hebben ieder 50 procent kans op deze aanleg voor eierstok- of borstkanker. Zonen hebben ook 50 procent kans om de mutatie door te geven aan hun kinderen. ‘Net als in het *OPA*-traject doen we bij Tumor First eerst een tumortest en later zo

dekt. Op de website van Tumor First staat een filmpje waarin ik met een mevrouw bespreek wat haar opties zijn rond haar eierstokkanker. Haar tweelingzus had dezelfde mutatie en is preventief geopereerd. Ook haar zus in Tasmanië liet zich preventief opereren. Bij haar werd helaas ovariumcarcinoom vastgesteld, maar wel in een vroeg stadium.’ De meest voorkomende en agressieve vormen van eierstokkanker ontstaan waarschijnlijk in de eileider en niet in de eierstok, blijkt uit onderzoek.² Daardoor is meer preventie mogelijk, volgens De Hullu: ‘Mocht je toch al in de buik opereren voor bijvoorbeeld vleesbomen of een cyste aan de eierstok, dan kun je ook meteen de eileiders meenemen, dus een opportunistische tubectomie. Het voordeel daarbij is dat er geen vroege overgang plaatsvindt, omdat de eierstokken de hormonen aanmaken en deze blijven zitten. Voor je algehele

EEN MUTATIE IN TUMOR, EN NU?



Tumor DNA-test gedaan op weefsel dat is verwijderd tijdens de operatie



Hierin is een **BRCA1/2** mutatie gevonden

Overleg met **klinisch geneticus** (erfelijkheidsdokter)

DNA onderzoek in het bloed

50% kans

mutatie in bloed
wel erfelijk

50% kans

mutatie niet in bloed
niet erfelijk

Bron: tumorfirst.nl

gezondheid is een vroege overgang niet goed.' Voor vrouwen met een *BRCA*-mutatie is het advies volgens de richtlijn om rond de 40 jaar preventief eierstokken en eileiders te laten verwijderen. Een zeer effectieve preventieve maatregel waardoor ze eerder in de overgang komen. In Nederland laten relatief veel vrouwen met een mutatie zich preventief opereren. Eerst de eileiders laten verwijderen en later pas de eierstokken is onderdeel van internationaal onderzoek (www.tuba-wisp.nl) en dient niet buiten studieverband plaats te vinden.

ONDERZOEK

In principe wordt bij iedere vrouw bij wie ovariumcarcinoom is vastgesteld een Tumor First-test gedaan. Uiteraard worden vrouwen hier vooraf over ingelicht en mogen ze aangeven als ze dit niet willen. 'Niet iedereen wil een Tumor First-test, hoewel wij in al die jaren nog maar één keer meegemaakt hebben dat een vrouw nee zei. In dit geval was het haar teveel, na het hele onderzoeks- en behandelingstraject. Dat kan ik me ook voor-

stellen. Ik adviseer dan wel om na te denken over een bloedafname via de klinische genetica. Dan kan na overlijden op verzoek van een familielid alsnog worden onderzocht of er een kiembaanmutatie is en kunnen familieleden aan de hand van die informatie verdere actie ondernemen.'

Voor het bloedonderzoek naar een erfelijke aanleg voor kanker vindt eerst de tumortest plaats bij Tumor First. Pas als er een mutatie in de tumor gevonden is, volgt er een bloedonderzoek. 'Het is heel belangrijk dat de tumortest kwalitatief net zo goed is als het bloedonderzoek door een klinisch geneticus. In het weefselonderzoek wordt geen onderscheid gemaakt tussen een kiembaanmutatie die een erfelijke aanleg veroorzaakt of een mutatie die in de tumor is ontstaan is en dus nieuw is, zonder een verhoogd kankerrisico. Als er geen mutatie wordt gevonden, kun je het ook niet doorgeven. Als er wel een mutatie in de tumor wordt gevonden en deze bovendien ook in het bloed aanwezig blijkt te zijn, kun je de aanleg doorgeven aan je familie.'

AANPASSING VAN DE RICHTLIJN

Om deze nieuwe werkwijze beter te implementeren is de richtlijn 'Erfelijke en familiair ovariumcarcinoom' aangepast. Het hoofddoel is de preventie van ovariumcarcinoom en het biedt praktische aanbevelingen voor diagnose, behandeling en begeleiding van patiënten met een verhoogd risico en hun familieleden.³ Hiervoor is het patiëntenperspectief belangrijk. Ook is de feedback van belanghebbenden uit patiëntenorganisaties en vertegenwoordigers van andere groepen rondom patiënten met eierstokkanker meegenomen binnen zowel het Tumor First-project als de richtlijn. Artsen die in de dagelijkse praktijk met deze patiënten te maken krijgen vinden hierin ondersteuning.

Bij vrouwen met ovariumcarcinoom bij wie de Tumor First-test niet afwijkt en bij wie er niet opvallend veel kanker in de familie voorkomt, is geen verwijzing naar de klinisch geneticus nodig. Dit betreft 70-80 procent van de vrouwen, dus dat scheelt veel verwijzingen. 'We zijn doordrongen van de kostenbesparing die in de zorg nodig is en dit is een stap in de goede richting.'

WEBSITE VOOR IMPLEMENTATIE

Tumor First heeft een eigen website waarop veel informatie te vinden is.⁴ 'Het is belang-

'PAS ALS ER EEN MUTATIE IN DE TUMOR GEVONDEN IS, VOLGT ER EEN BLOEDONDERZOEK'



rijk dat de Tumor First-test geïmplementeerd wordt in heel Nederland. Hoe meer kiembaanmutaties we vinden, hoe meer preventie mogelijk is.' Daarnaast is het belangrijk om de mutaties in de tumor te kennen, zodat ook de medicatie daarop aangepast kan worden. Het filmpje met het gesprek dat De Hullu met een patiënt voert, dient ook als hulpmiddel voor artsen en gynaecologen die dit in hun dagelijkse werk tegenkomen.

Met de toolbox is alle informatie binnen handbereik. Daar staan documenten in waar

en daar waren zowel patiënten als zorgverleners erg enthousiast.'

GELIJKE KANSEN

Afhankelijk van opleidingsniveau, kennis en/of ervaringen in de familie houden mensen zich al dan niet bezig met vraagstukken als erfelijke kanker. Tumor First zorgt ervoor dat alle vrouwen gelijke kansen krijgen, want de kennis over erfelijk en familiair ovariumcarcinoom is voor iedereen toegankelijk. Het team van Tumor First grijpt elke gelegenheid aan om die kennis te delen. 'Dat doen we met

Er is een heel team betrokken om Tumor First van de grond te krijgen. Een laboratoriumspecialist klinische genetica, klinisch geneticus, patholoog, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, medisch oncoloog, gynaecoloog en de patiënt. Voor de implementatie is een goed draagvlak nodig. 'We zijn gestart met een landelijke bijeenkomst, want het team is over heel Nederland verspreid. Ook patiëntenverenigingen zijn erbij betrokken. KWF honoreerde dit traject, zodat we promovendus Vera Witjes konden aanstellen. Zij promoveert later dit jaar. Daarnaast hebben we twee projectmanagers. Dat is heel belangrijk, omdat er heel veel moet worden geregeld en gecheckt of een en ander goed geïmplementeerd is. Tumor First zorgt op deze manier voor een paradigma-verschuiving binnen de zorg voor patiënten met ovariumcarcinoom.' ■

'HOE MEER KIEMBAANMUTATIES WE VINDEN, HOE MEER PREVENTIE MOGELIJK IS'

een goede test aan moet voldoen. Een deel is voor patiënten en een deel voor zorgverleners. 'Zo kunnen patiënten een weloverwogen keuze maken om dit traject in te gaan. Er komt nogal wat op ze af als de patholoog eenmaal eierstokkanker diagnosticeert. Maak dan wel van tevoren duidelijk wat er allemaal gaat gebeuren en dat de patiënt er ook voor kan kiezen om niet getest te worden. In de zuidoostregio is het hele traject geëvalueerd

artikelen in tijdschriften en door op congressen en andere bijeenkomsten te spreken. Tijdens het symposium van vorig jaar september konden we vanuit de verschillende centra van elkaar leren en dat blijft ook nodig. Soms is het biopt van een weefsel te klein om de tumortest te kunnen doen. Wat dan? Voor je het weet, vergeet iemand een vervolgstap. Want dan moet je een patiënt wel naar de klinisch geneticus verwijzen.

Referenties

1. Witjes, VM, Hoogerbrugge, N. Erfelijkheidsonderzoek bij ovariumcarcinoom – Implementatie van de tumor-first-werkwijze. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167:D7006.
2. Piek JM, Diest PJ van, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2011;195(4):451-456
3. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijndatabase. Richtlijn Erfelijk en Familiair ovariumcarcinoom.
4. Tumor First. www.tumorfirst.nl.