

Wanneer is onderzoek nodig bij prostaatkanker in de familie?

Ruben Cremers, Marco Blanker, Christi van Asperen, Maaïke Bloemendal, Chris Bangma, Lambertus Kiemeneij, et al.

Nederland kent geen bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker omdat de voordelen niet opwegen tegen de nadelen. De meeste prostaatkankers die worden gevonden met screening zijn niet agressief. Een goede familieanamnese helpt bij het inschatten van de kans op erfelijke prostaatkanker (HPC) en eventueel de indicatie voor klinisch genetisch onderzoek of een tweejaarlijkse PSA-test.

Jaarlijks krijgen meer dan 12.000 Nederlandse mannen de diagnose 'prostaatkanker'; het is in deze groep de meest gestelde kankerdiagnose.¹ De test op prostaatspecifiek antigeen (PSA) heeft in belangrijke mate bijgedragen aan de sterke groei van de incidentie en prevalentie van deze diagnose sinds het begin van dit millennium, terwijl de kans om te sterven aan prostaatkanker slechts gering afnam.² Nederland kent geen bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker, omdat de voordelen van zo'n screening niet opwegen tegen de nadelen.^{3,4} Hoewel een PSA-screening de relatieve mortaliteit na 16 jaar met 20% reduceert, moeten 570 mannen gescreeend en 18 mannen gediagnosticeerd worden om 1 sterfgeval te voorkomen, en dat is onevenredig hoog.⁵ Dit komt met name doordat bij de PSA-screening veel 'niet-agressieve' prostaatkankers worden gevonden waarbij actieve behandeling in eerste instantie niet nodig is (in dit artikel beschouwen we alle prostaatkankers waarbij het primaire behandeladvies *active surveillance* is als niet-agressief).⁶ Daarbij kan een PSA-test ook negatieve bijeffecten hebben: onrust als de test positief is door een benigne aandoening, stress wanneer wel kanker is aangetoond maar de behandeling beperkt blijft tot active surveillance, en bijwerkingen (met name incontinentie en seksuele problematiek) als toch voor actieve behandeling wordt gekozen. Desondanks worden mannen regelmatig op eigen verzoek onderzocht op prostaatkanker.⁷ In Nederland heeft 25% van de mannen > 40 jaar in de afgelopen 5 jaar zijn PSA laten controleren. En van de mannen > 65 jaar zelfs ruim 40%.⁸ Een van de redenen om een PSA-test aan te vragen is prostaatkanker in de familie. Het is invoelbaar dat je als man gealarmeerd raakt als bij een broer of vader prostaatkanker is vastgesteld.⁹ Zo'n argument zal huisartsen er wellicht sneller toe brengen het verzoek om een PSA-test in te willigen, ook al adviseert de NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen terughoudend te zijn en vooral de voor- en nadelen van de test uit te leggen.¹⁰ In dit artikel bespreken we aan de hand van 3 casussen de

overwegingen om een PSA-test aan te vragen. We gaan in op de familieanamnese, die in essentie draait om het onderscheid tussen 'prostaatkanker in de familie' en 'erfelijke prostaatkanker' (*hereditary prostate cancer; HPC*). Verder staan we stil bij de waarde van genetisch onderzoek en hoe te handelen bij mannen die drager zijn van een BRCA2-mutatie.

CASUS A: MENEER AALBERS

Op uw spreekuur komt meneer Aalbers, 55 jaar. Hij heeft op de tv gehoord dat mannen zich moeten laten nakijken op prostaatkanker, vooral als prostaatkanker in de familie voorkomt. Meneer Aalbers heeft 2 oudere broers en 1 jongere zus. Zijn oudste broer is vorig jaar met brachytherapie behandeld voor prostaatkanker, met goed gevolg. De broer voelde niet voor een afwachtend beleid, maar meneer Aalbers weet dat de artsen dit wel hadden voorgesteld. Met al die media-aandacht voor prostaatkanker weet hij nu niet meer zo goed of hij zijn prostaat wel of niet moet laten nakijken.

POSITIEVE FAMILIEANAMNESE ZONDER AANWIJZINGEN VOOR AGRESSIEVE PROSTAATKANKER

Online tools zoals de risicocalculators op www.prostaatwijzer.nl en de keuzehulp Testen op prostaatkanker op Thuisarts.nl kunnen de huisarts helpen bij de afweging om al dan niet een PSA-test te doen. Een positieve familieanamnese voor prostaatkanker is een bekende risicofactor, die het risico op prostaatkanker voor zoons van een patiënt tweemaal zo hoog maakt en voor broers driemaal.¹¹ Nu had de broer van de heer Aalbers een niet-agressieve vorm van prostaatkanker, dus of de heer Aalbers een verhoogd risico heeft op agressieve prostaatkanker is niet zeker. Wel loopt hij meer risico op overdiagnostiek en overbehandeling, want door de ervaringen van zijn broer zal hij mogelijk sneller kiezen voor behandeling wanneer bij hem prostaatkanker wordt gevonden, ook als deze niet-agressief is.¹²

CASUS B: MENEER BROUWER

Meneer Brouwer is net 50 jaar geworden. Zijn vader en 3 ooms (broers van vader) zijn allen tussen hun 60e en 70e gediagnosticeerd met prostaatkanker, kort na elkaar. Zijn vader en een oom zijn daar inmiddels aan overleden. Meneer Brouwer is zelf de oudste van 3 broers en hij vraagt zich af of hij zijn prostaat moet laten nakijken.

DE KERN

- Het beleid ten aanzien van PSA-tests voor mannen in de Nederlandse bevolking is restrictief.
- Een goede familieanamnese is van belang voor het inschatten van een erfelijk verhoogde kans op agressieve prostaatkanker.
- Genetisch onderzoek is geïndiceerd in families met BRCA2-gerelateerde tumoren.
- Mannen met een BRCA2-mutatie en eerstegraads verwanten van HPC-patiënten komen in aanmerking voor een tweejaarlijkse PSA-test.

ERFELIJKE PROSTAATKANKER (HPC)

Gemiddeld heeft ruim 1 op de 5 mannen die met prostaatkanker worden gediagnosticeerd minimaal 1 eerstegraads verwant met deze diagnose.¹³ Er zijn nog geen hoogpenetrante genen bekend die leiden tot prostaatkanker, daarom wordt 'erfelijke prostaatkanker' (HPC) vooralsnog gedefinieerd op basis van de frequentie van voorkomen in de familie:

1. ≥ 3 eerste- of tweedegraads familieleden met prostaatkanker
2. ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden met prostaatkanker die < 55 jaar waren bij diagnose
3. prostaatkanker vastgesteld in 3 opeenvolgende generaties binnen dezelfde tak van de familie.¹⁴

Niet-aangedane eerstegraads familieleden van patiënten met prostaatkanker in deze families wordt actief geadviseerd om zich te laten screenen middels tweejaarlijkse PSA-controle vanaf 50 jaar (of vanaf 5 jaar voor de diagnoseleeftijd als de jongste diagnose in de familie onder de 55 jaar is).¹⁵

Het is de vraag of families met een erfelijk verhoogd risico op agressieve prostaatkanker betrouwbaar kunnen worden geïdentificeerd met deze criteria. In Nederlands onderzoek bleken niet-aangedane mannen in HPC-families eerder een verlaagd risico op prostaatkanker te hebben, terwijl juist een verhoogd risico verwacht werd. Dit was echter een vrij klein onderzoek met beperkte follow-up, waardoor alleen de eerste screeningsronde goed geïnterpreteerd kon worden.¹⁶ Uit een eigen onderzoek naar de aard van prostaatacarinomen in Nederlandse HPC-families bleek dat de kans op een niet-agressieve prostaatkanker groter was bij patiënten die niet als eerste in de familie gediagnosticeerd waren. Deze HPC-patiënten hadden vaker een niet-agressief prostaatacarinoom, maar ondergingen vaker een invasieve behandeling dan mannen met een 'sporadisch' (niet-erfelijk) prostaatacarinoom.¹⁷ Genetisch gezien leken ze ook opvallend veel op mannen met sporadisch prostaatacarinoom.¹⁸ Men zou dit kunnen zien als een aanwijzing dat HPC-patiënten slechts zelden een daadwerkelijk erfelijk verhoogd risico op prostaatkanker hebben, maar wel vaker op eigen initiatief naar de arts gaan waardoor bij hen juist veel niet-agressieve

prostaatkankers worden gevonden. Er is echter nog te weinig vervolgonderzoek beschikbaar om in deze groep terughoudend te zijn met prostaatkankeronderzoek. In voorkomende gevallen, zoals bij de heer Brouwer, is het evident dat het risico op agressieve prostaatkanker in de familie wel degelijk verhoogd is. Niet alleen kwam prostaatkanker voor bij maar liefst 4 bloedverwanten van de heer Brouwer (1 eerstegraads en 3 tweedegraads), maar bij zijn vader en oom verliep de ziekte ook zeer agressief en zijn zij eraan overleden. De heer Brouwer krijgt daarom het advies om zich regelmatig te laten controleren (vanaf zijn 50e eens in de 2 jaar een PSA-test).¹⁵

CASUS C: MENEER CREMERS

De situatie van meneer Cremers lijkt op die van meneer Aalbers, alleen is de oudere broer van de heer Cremers niet genezen, maar na een vrij kort traject met hormoonbehandeling op 60-jarige leeftijd overleden aan een snel progressieve prostaatkanker. Bij de zus van meneer Cremers is recent op 48-jarige leeftijd borstkanker vastgesteld. De criteria voor HPC zijn niet van toepassing op de heer Cremers, maar de familieanamnese [borstkanker voor het 50e jaar en een agressieve prostaatkanker op relatief jonge leeftijd] bevat sterke aanwijzingen voor een erfelijke aandoening. De zus van de heer Cremers is verwezen naar een klinisch geneticus en bij haar is een mutatie aangetoond in het 'borstkankergen' BRCA2.

POSITIEVE FAMILIEANAMNESE MET AANWIJZINGEN VOOR AGRESSIEVE PROSTAATKANKER

Mannen die drager zijn van een BRCA2-mutatie (BRCA2+-mannen) hebben een verhoogd risico op prostaatkanker. Voor mannen in de algemene bevolking is het levenslange risico op de diagnose 'prostaatkanker' ongeveer 10%; voor BRCA2+-mannen is dit risico ongeveer 2,5 keer verhoogd.¹⁹ Ook is duidelijk dat de tumor bij BRCA2+-mannen vaak agressiever is en een slechtere prognose heeft.²⁰ Omdat gebleken is dat BRCA2+-mannen relatief veel baat hebben bij een screening op prostaatkanker, wordt in Nederland sinds maart 2020 geadviseerd zo'n screening actief te bespreken met BRCA2+-mannen.²¹ Vanaf hun 45e (of 5 jaar jonger dan het jongst gediagnosticeerde familielid met prostaatkanker indien dit < 50 jaar was) tot hun 75e komen ze in aanmerking voor een tweejaarlijkse PSA-test. En bij een PSA $> 3,0$ ng/ml worden ze verwezen naar de uroloog voor verder onderzoek. De afdelingen Klinische genetica in Nederland informeren voortaan alle nieuw geïdentificeerde BRCA2+-mannen over deze mogelijkheid. Ook schrijven ze mannen bij wie in het verleden een BRCA2-mutatie is gevonden aan met het advies om contact op te nemen met hun huisarts.

INDICATIES VOOR GENETISCH ONDERZOEK

De indicaties voor genetisch onderzoek bij prostaatkanker zijn in beweging. Het is zinvol om bij elke patiënt met prostaatkanker een uitgebreide familieanamnese af te nemen en na te gaan of er aan BRCA of aan het lynchsyndroom gerelateerde tumoren in de familie voorkomen. Als dat het geval is, is verwijzing naar een klinisch geneticus zinvol. Er zijn aanwijzingen dat mannen met gemetastaseerde ziekte relatief vaak een mutatie



Het is zinvol om bij elke patiënt met prostaatkanker een uitgebreide familieanamnese af te nemen.

Foto: Shutterstock

hebben in een kankerpredispositieën, meestal een van de borstkankergenen BRCA2, CHEK2 en ATM.²² Een aangetoonde kiembaanmutatie bij een patiënt met prostaatkanker is niet alleen van invloed op de behandeling, maar is uiteraard ook relevant voor familieleden.^{15,23,24} Met de juiste maatregelen kan kanker bij hen dan vroegtijdig worden opgespoord, bijvoorbeeld door PSA-screening bij BRCA2+-mannen, of voorkomen, bijvoorbeeld door preventieve verwijdering van adnexen bij vrouwen met een BRCA1-mutatie.

IMPLICATIES VOOR DE HUISARTS

- Voor mannen in de Nederlandse bevolking geldt een restrictief beleid ten aanzien van PSA-tests voor prostaatkankerscreening.
- Om de kans op erfelijk bepaalde agressieve prostaatkanker in te schatten is een gedetailleerde familieanamnese belangrijk, waarbij zowel de frequentie van voorkomen als de mate van agressiviteit en de leeftijden bij diagnose uitgevraagd worden. Aan mannen met een positieve familieanamnese kan dan worden uitgelegd dat hun risico op agressieve prostaatkanker mogelijk hoger is dan gemiddeld, zonder dat dat definitief kan worden bewezen. Dat maakt de afwegingen voor een PSA-test niet essentieel anders, al kan het de interpretatie wel beïnvloeden. Omdat agressiviteit een belangrijk aspect is van prostaatkanker, lijkt het ons verdedigbaar om een eerstegraads verwant met agressieve prostaatkanker te beschouwen als indicator voor een verhoogd erfelijk risico en dan sneller over te gaan tot een PSA-test.
- Voor mannen die voldoen aan de criteria voor HPC wordt screening geadviseerd met een tweemaaljaarlijkse PSA-test vanaf 50-jarige leeftijd en dan sneller over te gaan tot een PSA-test.
- Het is zinvol om in de familieanamnese niet alleen prostaatkanker uit te vragen, maar ook andere BRCA2-gelateerde tumoren (borstkanker, eierstokkanker, alveolierklierkanker). BRCA2+-mannen komen vanaf hun 45e (of 5 jaar jonger dan het jongst gediagnosticeerde familielid met prostaatkanker indien dit < 50 jaar was) tot hun 75e in aanmerking voor een tweemaaljaarlijkse PSA-test.
- Mannen met gemetastaseerde prostaatkanker komen in aanmerking voor genetisch onderzoek van de borstkankergenen, bij voorkeur in onderzoeksverband. De uitslag hiervan kan van belang zijn voor de behandeling van de ziekte en kan mogelijkheden bieden voor vroege opsporing van kanker bij familieleden. ■

LITERATUUR

1. IKNL. Incidentie prostaatkanker 2018. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2020 www.iknl.nl/nkr-cijfers, geraadpleegd 15 januari 2020.
2. Cremers RG, Karim-Kos HE, Houterman S, et al. Prostate cancer: Trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006. *Eur J Cancer* 2010;46:2077-87.
3. Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: een beslissinghulp bij prostaatkankerscreening (1). www.gezondheidsraad.nl, geraadpleegd 15 januari 2020.
4. Gezondheidsraad. WBO: onderzoek naar screening op prostaat-

- kanker 2018. www.gezondheidsraad.nl, geraadpleegd 15 januari 2020.
5. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51.
 6. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RC, et al. EAU Guideline prostate cancer. Edition presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
 7. Van der Meer S, Kollen BJ, Hirdes WH, et al. Impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) on prostate-specific antigen (PSA) testing by Dutch general practitioners. *BJU Int* 2013;112:26-31.
 8. CBS. Leefstijl, preventief onderzoek; geslacht en leeftijd; 2010-2013. Den Haag: CBS, 2015.
 9. Wallner LP, Sarma AV, Lieber MM, et al. Psychosocial factors associated with an increased frequency of prostate cancer screening in men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3588-92.
 10. Blanker MH, Breed SA, Van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen (versie 2.0). Utrecht: NHG, 2014.
 11. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e27130.
 12. Kinsella N, Stattin P, Cahill D, et al. Factors influencing men's choice of and adherence to active surveillance for low-risk prostate cancer: a mixed-method systematic review. *Eur Urol* 2018;74:261-80.
 13. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:1122-6.
 14. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
 15. Vasen HFA, Hes FJ, De Jong MM. Erfelijke tumoren: richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Leiden: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET), 2017.
 16. Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008;122:871-6.
 17. Cremers RG, Aben KK, Van Oort IM, et al. The clinical phenotype of hereditary versus sporadic prostate cancer: HPC definition revisited. *Prostate* 2016;76:897-904.
 18. Cremers RG, Galesloot TE, Aben KK, et al. Known susceptibility SNPs for sporadic prostate cancer show a similar association with 'hereditary' prostate cancer. *Prostate* 2015;75:474-83.
 19. Van Asperen CJ, Bangma CH. Screening naar prostaatkanker bij mannen met een BRCA2 mutatie: adviezen voor de praktijk gebaseerd op resultaten van internationale studie. *Tijdschrift voor Urologie* 2020;10:36-9.
 20. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748-57.
 21. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim results from the IMPACT Study: evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers. *Eur Urol* 2019;76:831-42.
 22. Ausems MGEM, Kiemeny LALM. Genetisch onderzoek bij prostaatkanker: nieuwe ontwikkelingen. *Tijdschrift voor Urologie* 2020;10:30-5.
 23. Mehra, N. Behandeling van prostaatkanker bij mannen met een somatische of BRCA- kiembaanmutatie. *Tijdschrift voor Urologie* 2020;10:40-6.
 24. Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. Utrecht: Vereniging Klinische Genetica Nederland, 2019.

Cremers RG, Blanker MH, Van Asperen CJ, Bloemendal MM, Bangma CH, Kiemeny LA, Ausems MG. Wanneer is onderzoek nodig bij prostaatkanker in de familie? *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1049-7.

Deventer Ziekenhuis, afdeling Urologie, Deventer: dr. R.G.H.M. Cremers, uroloog, epidemioloog: ruben.cremers@dz.nl. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, Groningen: dr. M.H. Blanker, huisarts-epidemioloog, universitair hoofddocent. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Klinische Genetica, Leiden: prof. dr. C.J. van Asperen, hoogleraar klinische genetica. Twello: M.M. Bloemendal, waarnemend huisarts. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Urologie, Rotterdam: prof. dr. C.H. Bangma, hoogleraar urologie. Radboudumc, afdeling Health Evidence en afdeling Urologie, Nijmegen: prof. dr. L.A.L.M. Kiemeny, hoogleraar epidemiologie. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Genetica, Utrecht: dr. M.G.E.M. Ausems, klinisch geneticus.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.