

## OVARIUMCARCINOOM

# Tumor-First: landelijke implementatie van genetische tumordiagnostiek bij ovariumcarcinoom

DR. MARINUS LOBBEZOO | WETENSCHAPSJOURNALIST

Sinds augustus 2020 loopt een door KWF Kankerbestrijding ondersteund project onder de naam *Tumor-First*. Het doel ervan is landelijke implementatie van genetisch onderzoek van tumorweefsel bij alle patiënten met ovariumcarcinoom. Prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge, internist-oncogeneticus, en dr. Joanne de Hullu, gynaecologisch oncoloog, beiden in het Radboudumc te Nijmegen, vertellen wat het belang van dit project is voor de zorg voor patiënten met ovariumcarcinoom.

Nicoline Hoogerbrugge en Joanne de Hullu werken binnen *Tumor-First* in een multidisciplinair team samen met prof. dr. Marian Mourits, gynaecologisch oncoloog in het UMC Groningen, prof. dr. Margreet Ausems, klinisch geneticus in het UMC Utrecht, prof. dr. Marjolijn Ligtenberg, moleculair geneticus in het Radboudumc, en dr. Tjalling Bosse, patholoog in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, om een breed landelijk draagvlak voor de implementatie van het nieuwe concept te garanderen.

## BRCA1/2-mutaties centraal

De aanleiding voor het opzetten van *Tumor-First* was dat de kans op een erfelijke oorzaak van ovariumcarcinoom hoog is (ongeveer 10%) en de belangrijke rol hierin van mutaties in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen. Hoogerbrugge: "De kans op een genetische oorzaak is zo hoog dat iedere patiënte - oud of jong - erfelijkheidsonderzoek aangeboden zou moeten krijgen. Historisch werden patiënten met ovariumcarcinoom eerst verwezen naar de klinisch geneticus voor een erfelijkheidsonderzoek door middel van DNA-analyse in het bloed. Toen de PARP-remmers zich aandienen, bleken deze het best te werken bij patiënten met een *BRCA1/2*-mutatie in de kiembaan of het tumorweefsel. Logischerwijs vroeg de internist-

oncoloog dus ook naar deze mutaties in het tumorweefsel om in te kunnen schatten wat er van PARP-inhibitie verwacht kon worden. Omdat deze benadering dubbel werk opleverde, ontstond het idee om de volgorde van de DNA-tests om te keren en was het project geboren."

## Werkwijze

Het project houdt in dat iedere patiënt met ovariumcarcinoom begint met een tumor-DNA-test in plaats van een bloedtest (zie

“Alle centra die zich in Nederland met ovariumcarcinoom bezighouden, zijn aangesloten”

NICOLINE HOOGERBRUGGE

*Figuur 1*). Deze werkwijze sluit aan bij de aanbevelingen die voortkwamen uit een systematische review uit 2016.<sup>1</sup> Hoogerbrugge: "Een groot voordeel van een tumortest aan het begin van het behandeltraject is dat de internist-oncoloog ruim voor het keuzemoment om PARP-inhibitie in te zetten alle hiervoor benodigde gegevens heeft."

De gynaecologisch oncoloog informeert, voorafgaand aan de operatie, de patiënte over de

tumor-DNA-test. De patholoog vraagt vervolgens de tumor-DNA-test aan bij het moleculaire laboratorium, tenzij de patiënte bezwaar heeft (*opt-out*). De DNA-analyse richt zich op *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* en *BRIP1*. Dit zijn de genen die, indien gemuteerd, gelinkt zijn aan een erfelijk verhoogd risico op ovariumcarcinoom. *BRCA1/2*-mutaties zijn hiervan verreweg de meest voorkomende.

test, getest te worden op kiembaanmutaties is met bijna 90% hoog.<sup>2</sup> Hoogerbrugge: "Het kan immers gevolgen hebben voor de patiënte zelf - bijvoorbeeld een verhoogd risico op borstkanker - en haar familieleden. Mensen die van een bloedtest afzien, hebben vaak geen familieleden voor wie deze informatie relevant is." De aanpak in *Tumor-First* betekent volgens Hoogerbrugge dat 80% van de patiënten niet



Joanne de Hullu

(foto: © Dick Johan van Spronsen)

Hoogerbrugge en De Hullu kunnen niet genoeg benadrukken dat er hoge eisen gesteld worden aan de kwaliteit van de tumor-DNA-analyse en dat alle centra aan dezelfde kwaliteitscriteria moeten voldoen: "We willen met de grootst mogelijke waarschijnlijkheid voorkomen dat we iets missen; je kunt je op dit punt absoluut geen fouten permitteren. Het tumoronderzoek moet daarom aan dezelfde technische en interpretatie-eisen voldoen als het bloedonderzoek. Het mag alleen gedaan worden door pathologielaboratoria die op dagelijkse basis samenwerken met genetische laboratoria, op dit moment alle universitaire medische centra (umc's) en het Antoni van Leeuwenhoek."

## Bloedtest alleen na positieve tumortest

Pas als in het tumor-DNA een *BRCA1/2*-mutatie of een andere relevante mutatie gevonden is, wordt de patiënte doorverwezen naar de klinisch geneticus en kan, als de patiënte daarvoor kiest, het bloed getest worden op kiembaanmutaties. De kans op een kiembaanmutatie ligt rond 50% als in het tumor-DNA een *BRCA1/2*-mutatie is gevonden. De bereidheid onder patiënten om, na een positieve tumor-

naar de klinisch geneticus verwezen hoeft te worden, wat een enorme verbetering van de efficiëntie en een flinke kostenbesparing met zich meebrengt. Een formele kosteneffectiviteitsanalyse is in uitvoering en zal te zijner tijd gepubliceerd worden. De Hullu vult aan:

“Deze manier van werken betekent dat iedere patiënt over de hele breedte van de samenleving dezelfde zorg krijgt”

JOANNE DE HULLU

"Deze manier van werken betekent dat iedere patiënt over de hele breedte van de samenleving dezelfde zorg krijgt, onafhankelijk van opleidingsniveau of sociaal-economische status. Het hebben van een ovariumcarcinoom is het enige criterium om dit traject in te gaan." Ook verwijzingscriteria als leeftijd en familieanamnese, waarbij een aanzienlijk deel van de draagsters van een *BRCA1/2*-mutatie gemist wordt, spelen geen rol bij het aanvragen van de tumor-DNA-test.



Nicoline Hoogerbrugge

