



## Screening naar prostaatkanker bij mannen met een *BRCA2* mutatie: adviezen voor de praktijk gebaseerd op resultaten van internationale studie

C. J. van Asperen · C. H. Bangma

© The Author(s) 2020

**Samenvatting** Mannen die drager zijn van een *BRCA2* mutatie (*BRCA2*+ mannen of *BRCA2* dragers) hebben een verhoogd risico op prostaatkanker ten opzichte van mannen zonder mutatie. Daarnaast betreft het vaker agressievere tumoren. De resultaten van de internationale IMPACT-studie laten zien dat de *BRCA2*+ mannen relatief veel baat kunnen hebben van screening naar prostaatkanker. In totaal werden 2.932 mannen gerekruteerd. Na vier screeningsrondes met PSA-bepaling is aangetoond dat *BRCA2* dragers een statistisch-significante hogere kans hebben op prostaatscarcinoom, 19 per 1.000, in vergelijking met niet-dragers, 12 per 1.000 ( $p=0,03$ ). Ook betreft het vaker klinisch-significante prostaatscarcinomen (77%) in vergelijking met 49% in de algemene populatie. Op basis van de resultaten van de IMPACT-studie is besloten om in Nederland de mogelijkheid van screening voor prostaatkanker actief te bespreken met *BRCA2*+ mannen.

**Trefwoorden** *BRCA2* mutatie · prostaatkanker · IMPACT-studie · screening

**Screening for prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation: recommendations for daily practice based on the results of an international study**

**Abstract** Men who carry a *BRCA2* mutation (*BRCA2*+ men or *BRCA2* carriers) have an increased risk for prostate cancer, also tumors are more aggressive. The

results of the international IMPACT study show that the *BRCA2*+ men can have benefit from screening. A total of 2,932 men were recruited. After four screening rounds, *BRCA2* carriers have been shown to have a statistically significant higher risk of prostate cancer, 19 per 1,000, compared to non-carriers, 12 per 1,000 ( $p=0.03$ ). It is also more often clinically significant prostate cancer (77%) compared to 49% in the general population. Based on the results of the IMPACT study, it was decided to actively discuss the possibility of screening for prostate cancer with *BRCA2*+ men in the Netherlands.

**Keywords** *BRCA2* mutation · prostate cancer · IMPACT study · screening

### Introductie

Mannen die drager zijn van een *BRCA2* mutatie (*BRCA2*+ mannen of *BRCA2* dragers) hebben een verhoogd risico op prostaatkanker ten opzichte van mannen zonder deze mutatie. Voor mannen in de algemene bevolking is het *lifetime* risico op prostaatkanker ongeveer 10%; voor mannen met een *BRCA2* mutatie is dit risico ongeveer 2,5 keer verhoogd [1–3]. Ook is duidelijk dat het bij *BRCA2*+ mannen vaak om een agressievere tumor gaat, met een slechtere prognose [4]. Recentelijk is de internationale IMPACT-studie naar de waarde van screening op prostaatkanker bij mannen met een *BRCA1* en *BRCA2* mutatie gepubliceerd [5]. Ook vanuit Nederland hebben mannen deelgenomen aan de IMPACT-studie. De resultaten van deze studie laten zien dat de *BRCA2*+ mannen relatief veel baat kunnen hebben van screening [5, 6]. In dit artikel wordt ingegaan op de laatste publicatie van de IMPACT-studie. Er wordt een samenvatting van de opzet van de studie en van de studieresultaten gegeven, ter onderbouwing van het landelijk voorstel

prof. dr. C. J. van Asperen (✉)  
afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch  
Centrum, Leiden, Nederland  
asperen@lumc.nl

prof. dr. C. H. Bangma  
afdeling Urologie, ErasmusMC, Rotterdam, Nederland  
c.h.bangma@erasmusmc.nl



voor screening naar prostaatkanker bij mannen met een *BRCA2* mutatie.

### De IMPACT-studie

De IMPACT-studie is een acroniem en staat voor *Identification of Men with a genetic predisposition of Prostate Cancer: Targeted screening in men at higher genetic risk and controls* (<http://impact.icr.ac.uk/>). Het is een internationale multicenterstudie die screening onderzoekt en die speciaal is gericht op mannen met een *BRCA1* of *BRCA2* mutatie.

Er wordt verondersteld dat gerichte screening van *BRCA1* en *BRCA2* dragers vroeger detectie van prostaatkanker mogelijk maakt, waarbij de balans tussen de voor- en nadelen van screening bij deze groep positief uitvalt. De controverses van het gebruik van prostaatspecifiek antigeen (PSA) screening in de algemene populatie zijn goed beschreven [7].

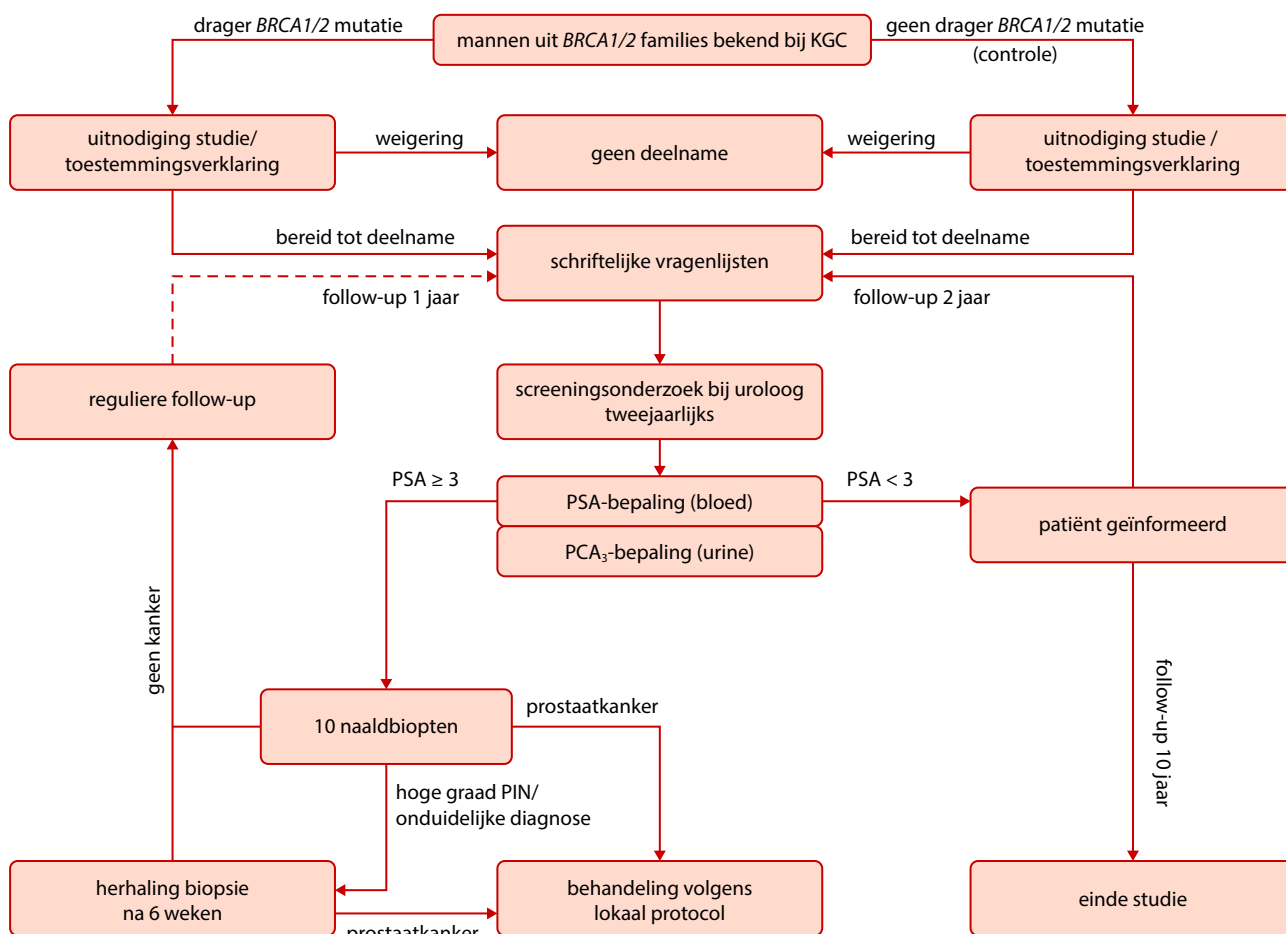
Een eerdere rapportage van deze IMPACT-studie over de baselinescreening van bijna 2.500 mannen ondersteunde het gebruik van PSA-screening bij *BRCA1* en *BRCA2* mutatie dragers. Bij een drempel voor PSA van 3 ng/ml resulteerde screening in een lage biopsieratio (8,0%) en een hoge positief voorspellende waarde (PVW), in het bijzonder bij *BRCA2* dragers

voor de detectie van klinisch-relevante carcinomen. Hoewel het hier ging om een trend en er nog geen significant verschil kon worden aangetoond met de controlegroep, was de verwachting dat dit met grotere aantallen en een langere follow-upperiode wel significant zou kunnen worden [6]. Daarnaast is ook aangetoond dat PSA-screening meer prostaatacarinomen vindt bij *BRCA1* en *BRCA2* dragers dan bij niet dragers [8].

De IMPACT-studie heeft tot doel de bruikbaarheid van PSA-screening te evalueren in de groep *BRCA1* en *BRCA2* dragers en verdere onderbouwing van het screeningsadvies. Hiertoe werd de prevalentie en incidentie van prostaatkanker in de onderzoeksgroep bestudeerd. Daarnaast werd gekeken naar de positief voorspellende waarde van de biopsie en de tumorkarakteristieken.

### Patiënten en methoden

De opzet van de IMPACT-studie wordt samengevat in fig. 1 [6, 9–11]. Kort samengevat, vanuit Nederland werd aan deze studie deelgenomen met mannen in de leeftijd 45–69 jaar uit families met een *BRCA1* of *BRCA2* mutatie. Deze mannen mochten geen prostaatkanker in de voorgeschiedenis hebben, geen eer-



**Figuur 1** Flowchart van de screeningsmethodiek [6, 9–11]

dere prostaatbiopsie en geen eerdere PSA-test hebben ondergaan. Zowel dragers van een pathogene mutatie in het *BRCA1* of *BRCA2* gen, als bewezen niet-dragers uit deze *BRCA* families werden uitgenodigd, de laatste groep ter controle. Alle deelnemers hebben schriftelijk informed consent gegeven. Deze studie is medisch-ethisch goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk en in Nederland werd tevens toestemming ontvangen van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (kenmerkPG/OGZ-2927702) in het kader van de *Wet op het bevolkingsonderzoek* (Wbo).

Mannen werden tussen oktober 2005 en februari 2013 gerekruteerd. Nederland hanteerde daarbij een aangepaste selectie voor de studie, zoals hiervoor beschreven. Andere landen die aan de studie deelnamen rekruteerden jongere mannen (vanaf 40 jaar oud). Ook was buiten Nederland de studieopzet minder streng ten aanzien van de inclusie; zo werden mannen die al eerder op prostaatcancer getest waren ook geïncludeerd, terwijl deze mannen in Nederland werden geëxcludeerd. Een ander verschil tussen Nederland en andere landen was dat Nederland de deelnemende mannen eens in de twee jaar screenden, terwijl andere landen dat jaarlijks deden.

De deelnemende centra was gevraagd om aan alle deelnemers een PSA-screening aan te bieden in vier screeningsrondes en bij een PSA-waarde  $> 3$  ng/ml – volgens een studiegerelateerd protocol – meerdere transrectale echogelegeide prostaatbiopsies te nemen. Het biopsieprotocol bestond uit het nemen van 10–12 biopsies uit specifieke plaatsen in de prostaat. Een deelnemer die geen prostaatcancer had, stroomde door naar de volgende screeningsronde.

De IMPACT-resultaten werden vergeleken met het Göteborg-cohort en de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) studie.

## Resultaten

In totaal werden 2.932 mannen gerekruteerd uit 65 centra in 20 landen. Het cohort bestond uit 919 *BRCA1* dragers, 661 *BRCA1* niet-dragers, 902 *BRCA2* dragers en 450 *BRCA2* niet-dragers. Het merendeel van de deelnemers was Kaukasisch (97%), hoog opgeleid en had betaald werk. De gemiddelde leeftijd van inclusie was 54 jaar. Tussen de groepen werden geen significante verschillen gevonden in de sociodemografische variabelen, symptomen of eerdere screening.

Vanuit Nederland is een grote groep mannen benaderd in nauwe samenwerking met de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) en de Nederlandse Klinisch Genetische Centra. Er werden 2.220 mannen benaderd, van wie in totaal 1.263 mannen aangaven geïnteresseerd te zijn in studiedeelname. Er werden 552 mannen geëxcludeerd omdat ze al gescreend werden en 40 mannen werden geëxcludeerd om andere redenen. Uiteindelijk werden 634 mannen verwezen naar de uroloog. Van 574 van hen werd een PSA-test-

resultaat ontvangen. PSA  $> 3$  ng/ml werd vastgesteld bij 74 mannen (13%); uiteindelijk werden er 14 carcinomen vastgesteld (2,4%). Nederland heeft dus een grote bijdrage geleverd aan de data van de IMPACT-studie, namelijk van ongeveer 20%.

Hierna worden de resultaten van de totale studie samengevat.

In de eerste ronde ondergingen 2.932 deelnemers een PSA-test; 228 (7,7%) mannen hadden een PSA  $> 3$  ng/ml en bij 69 (2,4%) werd een carcinoom gediagnosticeerd naar aanleiding van 195 biopsies. Cumulatief hadden – na vier screeningsrondes – 527 personen (18%) een PSA  $> 3$  ng/ml en werden 112 prostaatcarcinomen gediagnosticeerd na 357 biopsies.

In het *BRCA2* cohort werden 47 (5,2%) carcinomen gediagnosticeerd bij dragers en 15 (3%) bij niet-dragers. In het *BRCA1* cohort waren dit 31 (3,4%) carcinomen bij dragers en 19 (2,7%) bij niet-dragers. De PVW van PSA  $> 3$  ng/ml was 31% en 18% bij respectievelijk *BRCA2* dragers en niet-dragers ( $p=0,025$ ). Bij *BRCA1* dragers en niet-dragers was dit respectievelijk 23% en 15% ( $p=0,13$ ).

De gemiddelde leeftijd van de *BRCA2* dragers bij de diagnose prostaatcancer was 61 jaar en die van de *BRCA2* niet-dragers was 64 jaar. In het *BRCA1* cohort was geen verschil in de gemiddelde leeftijd bij diagnose tussen de dragers en niet-dragers.

Wat betreft de risicoclassificatie van de carcinomen had 37/48 (77%) van de *BRCA2* dragers een klinisch-significante vorm van prostaatcancer: *intermediate* of *high risk* volgens de NICE-risicoclassificatie. ‘Intermediate’ wordt daarbij gedefinieerd als PSA 10–20 of Gleason-score 7 of tumorstadium T2b. ‘High risk’ wordt gedefinieerd als PSA  $> 20$  of Gleason-score 8–10 of tumorstadium  $\geq$  T2c. Voor de *BRCA2* niet-dragers was dit bij 6/15 (40%) het geval ( $p=0,011$ ; Fisher exacttest). Er was geen statistisch-significant verschil in classificatie tussen dragers en niet-dragers van *BRCA1*. Na vier screeningsrondes was geen van de deelnemers overleden aan de gevolgen van prostaatcancer.

## Discussie

De IMPACT-studie is de enige internationale prospectieve screeningsstudie die alleen gericht is op families met een *BRCA1*- of *BRCA2* mutatie. Een vijfde deel van de deelnemers kwam uit Nederland.

Na vier screeningsrondes is aangetoond dat *BRCA2* dragers een statistisch-significante hogere kans hebben op prostaatcancer, 19 per 1.000, in vergelijking met niet-dragers, 12 per 1.000 ( $p=0,03$ ). Tevens is nu met een hoger aantal carcinomen dan in de eerdere analyse van deze studie [6], opnieuw bevestigd dat *BRCA2* dragers op een jongere leeftijd worden gediagnosticeerd met prostaatcancer ( $p=0,044$ ) dan *BRCA2* niet-dragers. Ook is gevonden dat het bij het merendeel van deze *BRCA2+* mannen gaat om kli-

nisch-significante prostaatkarcinomen (77%) in vergelijking met 49% in de algemene populatie [12].

Wat betreft het aantal *BRCA2*+ mannen dat gescreend moet worden om één klinisch-significant prostaatkarcinoom te detecteren: na vier screeningsrondes zijn daar 60 *BRCA2*+ mannen voor nodig in de leeftijdscategorie 40–54 jaar en 13 *BRCA2*+ mannen in de leeftijdscategorie 55–69 jaar. Bij iedere screeningsronde zijn klinisch-significante carcinomen gediagnosticeerd, wat in deze groep een periodieke PSA-screening ondersteunt.

Op basis van de resultaten van de IMPACT-studie is besloten om in Nederland de mogelijkheid van screening voor prostaatkanker actief te bespreken met *BRCA2*+ mannen.

### Voorstel screening op prostaatkanker bij mannen met een *BRCA2* mutatie

Vanaf 1 maart 2020 wordt aan mannen met een *BRCA2* mutatie (*BRCA2*+ mannen) voorgesteld zich te laten screenen op prostaatkanker. Hoewel deze dragers vanwege hun verhoogde risico en, na een diagnose, slechtere prognose, relatief veel baat kunnen hebben van screening blijft het natuurlijk belangrijk daarbij de voor- en nadelen van screening goed te bespreken. Vanuit de afdelingen Klinische Genetica zullen nieuw geïdentificeerde *BRCA2*+ mannen over het volgende screeningsvoorstel worden geïnformeerd:

- vanaf de leeftijd van 45 jaar, of vijf jaar vóór de jongst gediagnosticeerde patiënt met prostaatkanker in de familie, tot 69 jaar;
- eenmaal per twee jaar PSA (in overleg uit te voeren door huisarts of uroloog);
- bij verhoogd PSA (> 3,0 ng/ml): verwijzen naar uroloog.

Aan mannen met een mutatie in het *BRCA1* gen wordt niet gesuggereerd zich te laten screenen, omdat niet duidelijk is of het risico voor hen verhoogd is.

### Verantwoording

Het voorstel is gebaseerd op de beschikbare data en besproken binnen de Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de Nederlandse Vereniging Urologie (NVU) en de Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO) van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Tevens is het voorstel afgestemd met de betrokken patiëntenorganisaties Oncogen en de ProstaatkankerStichting (PKS). Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft formele steun aan het voorstel nog in overweging.

Dit advies zal tevens worden verspreid in de betrokken wetenschappelijke verenigingen en de patiëntenverenigingen Oncogen en PKS.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

### Literatuur

1. Asperen CJ van, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet.* 2005;42:711–9.
2. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105:1230–4.
3. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, 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.
4. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of *BRCA* mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:186–93.
5. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim results from the IMPACT Study: evidence for prostate-specific antigen screening in *BRCA2* mutation carriers. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):831–42.
6. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjöberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66:489–99.
7. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured population-based prostate-specific antigen screening for prostate cancer: the European Association of Urology Position in. *Eur Urol.* 2019;2019(76):142–50.
8. Mikropoulos C, Hutten Selkirk CG, Saya S, Bancroft E, Vertosick E, et al. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer.* 2018;118:e17.
9. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, Page EC, Foster CS, Jameson C, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in *BRCA1* and *BRCA2* detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int.* 2011;107:28–39.
10. Mitra AV, Bancroft EK, Eeles RA. IMPACT Steering Committee and Collaborators. A review of targeted screening for prostate cancer: introducing the IMPACT study. *BJU Int.* 2007;99:1350–5.
11. Kiemeny B, van Asperen C, Vasen H, Kil P. 'IMPACT': Studie naar screening op prostaatkanker bij dragers van *BRCA*-mutaties. *De Urograaf.* 2010;5.
12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384:2027–35.

prof. dr. C.J. van Asperen, klinisch geneticus

prof. dr. C.H. Bangma, uroloog