Family Finding, make the puzzle!

Het identificeren van families met een predispositie voor het ontwikkelen van kanker, binnen de huisartspraktijk.

Haio: Riet Derycke
Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: prof. dr. Sara Willems

Co-promotoren: prof. dr. Eric Legius
dr. Piet Van Denbussche

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Ik wil graag van de gelegenheid gebruik maken om de mensen te bedanken die me steunden tijdens het schrijven van dit werk.

Eerst en vooral wil ik mijn co-promotor, dr. Piet Van Denbussche, bedanken voor zijn uitstekende begeleiding tijdens het opstellen van dit werk. Daarnaast wil ik mijn andere co-promotor, prof. dr. Eric Legius, danken voor zijn bijdrage, als “gouden standaard” en zijn inbreng als statisticus. Prof. dr. Sara Willems dank ik voor de geboden mogelijkheden. Deze deskundigen nodigden me uit om deze uitdaging op een exact wetenschappelijke manier aan te gaan. Bij elk van hen kon ik rekenen op een positieve en aangename dialoog rond dit onderwerp.

Daarnaast wil ik mijn echtgenoot en mijn ouders bedanken voor de onvoorwaardelijke steun. Tenslotte wil ik in het bijzonder Mevr. Holvoet, genetisch consultente, bedanken voor haar enthousiasme en haar vertrouwen, dat ze stelt in de toekomstige huisartsen om deze detectietaak op zich te nemen.

Riet Derycke

Inhoudstafel

Dankwoord

1. Motivatie
2. Literatuur
   - 2.1. Inleiding
   - 2.2. Methode
   - 2.3. Resultaten
     - 2.3.1. Risicostratificatie
     - 2.3.2. Eerstelijnsgezondheidszorg
       - 2.3.2.1. Erfelijkheidsadvies in de huisartsenpraktijk: epidemiologie
       - 2.3.2.2. Erfelijkheidsadvies in de huisartsenpraktijk: barrières
       - 2.3.2.3. Doel: correct uitvoeren van een erfelijkheidsadvies op eerstelijnsniveau.
     - 2.3.3. Verwijscriteria
   - 2.4. Conclusie
   - 2.5. Integratie in de huisartenpraktijk van nu – uitdagingen naar de toekomst toe
   - 2.6. Bronnen
3. Praktijkproject
   - 3.1. Inleiding
   - 3.2. Methode
     - 3.2.1. Setting
     - 3.2.2. Voorbereiding
     - 3.2.3. Doelpopulatie en uitnodiging
   - 3.3. Resultaten
     - 3.3.1. Data-collectie
       - 3.3.1.1. Epidemiologie
       - 3.3.1.2. Bypassen in data-collectie
       - 3.3.1.3. Informatie: detailomvattend, adequaat of inadequaat
     - 3.3.2. Familiale anamnese en het opstellen van een genogram
       - 3.3.2.1. Erfelijkheidsadvies voor de patiënt
         a) Welke rol wordt hier toegekend aan de huisarts door de patiënten? Welk mandaat krijgt de huisarts?
         b) Welke inzichten ten aanzien van de diagnose verwerft de patiënt hierdoor?
         c) Verdere opmerkingen.
       - 3.3.2.2. Erfelijkheidsadvies door de huisarts
         a) Is deze interventie haalbaar in de huisartsenpraktijk?
         b) Wat is de meerwaarde van deze interventie?
         c) Toepasbaarheid van de verwijscriteria voor de huisarts?
            A. Resultaten
            B. Beoordeling van de kwaliteit van het onderzoek naar de waarde van een diagnostische test.
   - 3.4. Conclusie van het praktijkproject
   - 3.5. Bronnen
4. Algemene discussie
5. Abstract
6. Bijlagen
   - I. Gegevensverzameling per patiënt
   - II. Verzoek tot advies van het ethisch comité betreffende onderzoeksproject
   - III. Goedgekeurd protocol
   - IV. Gunstig advies ethisch comité

1. Motivatie

De zoektocht naar een vernieuwend en uitdagend onderwerp voor mijn Masterproef, bracht mij naar een delicaat onderwerp: Erfelijkheid in de huisartsenpraktijk. Erfelijkheid in de huisartsenpraktijk bevat vele luiken: detectie en diagnostiek van risicopatiënten en hun familie's, begeleiding bij verwerking van dragerschap (al dan niet van late-onset aandoeningen), keuzen maken in het kader van voortplanting, …

Het is een laaiend actueel onderwerp. Denken we hierbij maar aan de Leuvense dagen: Menselijk Erfelijkheid, georganiseerd door het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven, in Vaalbeek (2014), ook aan - Iedereen GENiaal- , georganiseerd in Knokke in kader van CartoonFestival en de KennisCentrumRapporten, gepubliceerd op 13 januari 2015. De genetica (r)evolutie is in de laatste jaren in zo'n stroomversnelling geraakt dat steeds meer mensen ermee in contact komen. Daaruit concludeerde ik dat het genetisch denken een belangrijke betekenis heeft in de huisartsenpraktijk. Tijdens de studiedagen werd heel veel interessante kennis en wetenschappen overgedragen. Dit weerspiegelt zich jammer genoeg nog niet in 'erfelijkheidcasuïstiek' in de huisartsenpraktijk.

Mijn persoonlijke interesse ging uit naar het subitem 'erfelijke predispositie voor het ontwikkelen van kanker binnen een familie'.
Bij de eerste kennismakingsstappen met dit onderwerp, werd het me snel duidelijk dat het weinig zinvol is om als huisarts een feitenkennis over erfelijke kankersyndromen te memoriseren, maar dat je als arts 'genetisch moet leren denken'. Net zoals door klinisch onderzoek of correcte anamnese, een werkhypothese wordt gevormd, zo zou het opstellen van een genogram door de huisarts een attribuut moeten zijn, dat zijn genetisch niet-pluis-gevoel aanwakkert. Daarom stelde ik mij tot doel om samen met een genogram, correcte werkbare verwijsindicaties te maken.
Het werd me ook duidelijk dat deze masterproef indirect het onderwerp 'Erfelijkheid binnen de huisartsenpraktijk' bespreekbaar kan maken. Hiermee proberen we ook 'het genetisch denken' in een positief daglicht te stellen. Het bespreekbaar maken van een mogelijks genetische aandoening en de daarbij horende vragen, kunnen ook in de huisartsenpraktijk een plaats krijgen.

Het was voor mij een ware uitdaging om een duidelijk afgebakend thema te bepalen. Het gekozen thema, "HET IDENTIFICEREN VAN FAMILIES MET EEN PREDISPOSITIE VOOR HET ONTWIKKELEN VAN KANKER, BINNEN DE HUISARTSPRAKTIJK", heb ik specifieker en praktischer, aan de hand van een genogram, uitgewerkt om zo een model van verwijsindicaties te creëren die bruikbaar zijn in de huisartsenpraktijk.

2. Literatuur

2.1 Inleiding

In de Westerse landen is kanker de 2de grootste doodsoorzaak, zelfs de grootste doodsoorzaak in de leeftijdsgroep tussen 60 en 79 jaar. (Korde, 2009) De meest voorkomende tumor bij mannen is prostaatkanker, gevolgd door long- en colonkanker. Bij vrouwen is borstkanker de meest voorkomende kanker, gevolgd door colon- en longkanker. Het risico op het ontwikkelen van kanker wordt onderverdeeld in 2 grote categorieën: enerzijds het familiale/genetische risico, anderzijds de omgevingsfactoren. (Korde, 2009)
Van alle kankerdiagnosen zijn ongeveer 25-30% geassocieerd met een familiaal voorkomen, waarbij voor zo'n 5-10% een genetische basis kan aangehaald worden. De overige 20% komt in familiale cluster voor zonder aantoonbare genetische mutatie. (Sussner, 2011)
In 1994 en 1995 werden respectievelijk, BRCA 1 en BRCA 2, 2 gekende borstkankersusceptibiliteitsgenen, ontdekt. Sindsdien is de genetische oncologische geneeskunde in een razende vaart vooruitgegaan.
Door deze ontwikkeling neemt de verantwoordelijkheid van de huisarts toe om ook deze groep patiënten te identificeren.
Studies hebben aangetoond dat een familiale voorgeschiedenis het belangrijkste instrument is om aan correcte diagnostiek en risicostratificatie te doen. (Sussner, 2011)
In de huisartsenpraktijk gaat het hier meestal om erfelijke borst/ovarium-, prostaat- en darmkanker. (Culler, 2004)

2.2 Methode

Volgende PICO werd gehanteerd:
PICO-vraag
Patient: patiënt met kankerdiagnose, in voorgeschiedenis of als actieve pathologie
Interventie: opstellen van risicostratificatie en toepassen van verwijscriteria
Outcome: uitvoerbaarheid en toepasbaarheid van consultatie, betreffende risicostratificatie en familiale oncologische voorgeschiedenis, door de huisarts

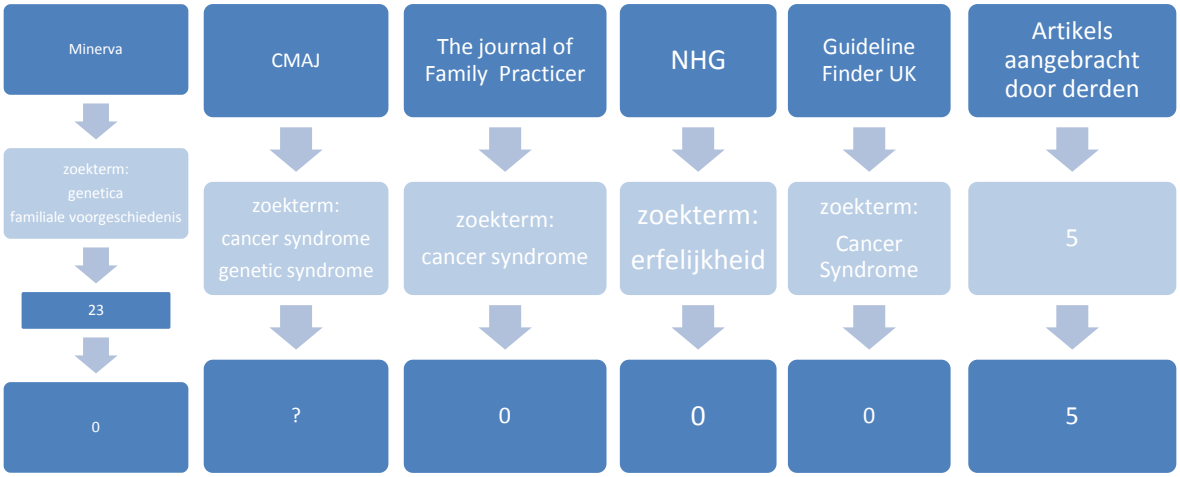
Ten eerste werden de quaternaire en tertiaire informatiebronnen doorlopen. Dit leverde geen bruikbare resultaten op. Vervolgens werd er, volgens het watervalfenomeen, overgegaan tot secundaire bronnen. Er werden echter geen systematisch reviews of meta-analysen gevonden betreffende dit onderwerp. (Figuur 1) De literatuurstudie is dus op primaire bronnen gebaseerd.

De literatuursstudie werd verricht in Medline via Pubmed over de periode van september 2013 tot en met december 2013 op zoek naar artikels over familiale voorbeschiktheid voor het ontwikkelen van kanker binnen de eerstelijnsgezondheidszorg.
Er werd via Pubmed gezocht aan de hand van de onderstaande Mesh criteria:
"((cancer syndrome, hereditary[MeSH Terms]) AND primary care[MeSH Terms])",
"(((cancer syndromes[MeSH Terms]) AND "(genetic counseling"[MeSH Terms])) AND "(primary care[MeSH Terms]))"" en "((cancer risk assessment"[MeSH Terms]) AND "(primary care[MeSH Terms])) ". (Figuur 2)

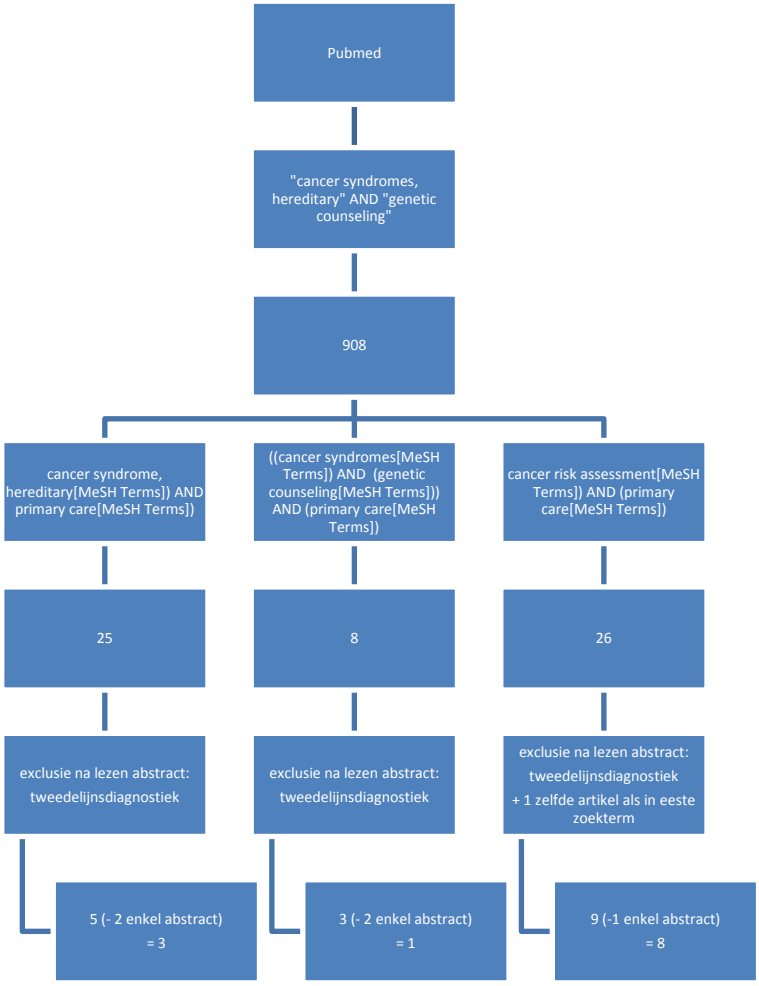
Omwille van de vele recente ontwikkelingen op vlak van genetische diagnostiek werd als vroegste publicatiedatum 1999 gebruikt.

Artikels die handelen over kinderoncologie, tweedelijnsdiagnostiek en specifieke diagnostiek (HNPCC, BRCA-families) werden niet opgenomen in deze literatuurstudie aangezien we specifiek eerstelijnszorgscreening nastreven.

2.3 Resultaten



Figuur 1: Zoekstrategie quaternaire, tertiaire en secundaire bronnen en artikels aangebracht door derden



Figuur 2: Zoekstrategie Pubmed



Figuur 3: KCE-rapporten

Deze literatuurstudie resulteerde in 17 artikels die specifiek onderzoek verrichtten bij het uitvoeren van 'erfelijkheidsadvies'. 'Genetic counseling' wordt gedefinieerd als "the process of helping people understand and adapt het medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease". (NCI, 2013)
De geselecteerde artikels omschrijven elk een eigen onderzoek in een specifieke doelgroep. De artikels brengen een goed overzicht over de uitdagingen en barrières die een genetische consultatie uitgevoerd op het eerstelijnsniveau, met zich mee brengen.

In de literatuurstudie werd op zoek gegaan naar epidemiologische gegevens rond uitvoeren van risicostratificatie, familiale oncologische anamnese op eerstelijnsniveau en verwijsgedrag en -criteria naar gespecialiseerde genetische centra, door huisartsen.

Volledigheidshalve moet worden vermeld dat in januari 2015 de KCE-rapporten zijn gepubliceerd en deze werden kritisch bekeken en ingebouwd in de bestaande literatuurstudie. (Figuur 3)

2.3.1 Risicostratificatie

Het ontwikkelen van kanker bij een persoon wordt verklaard door enerzijds een familiaal/genetisch risico, anderzijds door omgevingsfactoren. (Korde, 2009)

> *Vb. De meest gekende omgevingsfactor is roken in kader van het ontwikkelen van een longkanker*.

Daarnaast moet er ook rekening gehouden worden met een overerfbare component. In 25-30% van de kankerdiagnosen wordt vastgesteld dat er binnen de familie een voorbeschiktheid is. Slechts 5-10% is gekend met een genetisch mutatie, bij de overige 20% komt kanker voor in een familiaal cluster, zonder gekende mutatie. (Sussner, 2011)

> *Vb1. Vrouw van 54 jaar, als enige in de familie gediagnosticeerd met borstkanker, vraagt naar risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker bij haar dochter. Het risico voor de dochter is ongeveer verdubbeld van zo'n 12,5% naar 25%. Dit is een familiaal verhoogd risico.*
> *Vb2. Vrouw met gekend BRCA1-mutatie vraagt naar risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker bij haar dochter. Er is 50% kans dat de dochter draagster is van de mutatie. Indien ze draagster is van de mutatie, heeft ze 60-80% om een borstkanker te ontwikkelen.*

Bij het diagnosticeren van een kanker of het begeleiden van een kankerpatiënt, zou bij elke patiënt een risicobepaling uitgevoerd moeten worden. De herkenning van familiale susceptibiliteit voor het ontwikkelen van kanker, heeft zowel voor de patiënt als voor zijn/haar familie gevolgen.

Deze risicostratificatie, het bepalen van de maat van de erfelijke component bij het ontwikkelen van kanker, wordt onder andere uitgevoerd aan de hand van een gedetailleerde familiale voorgeschiedenis. Op basis van de familiale oncologische voorgeschiedenis, gevisualiseerd aan de hand van een genogram, wordt het risico onderverdeeld in drie risicogroepen.
In de literatuur is er een algemene consensus die elke patiënt met een kankerdiagnose kan indelen in één van volgende risicogroepen: zeer hoog risico-, middel hoog risico- en populatierisico. In de hedendaagse literatuur wordt het meest verwezen naar de risicostratificatiecriteria, verschenen in het artikel van Hampel H. Dit is een alomvattende tabel, die de diagnostische criteria bevat, die geformuleerd zijn door de NCCN, National Comprehensive Cancer Network. (Tabel 1)

De kleinste groep is de **zeer hoog risico**-groep die gekenmerkt wordt door een zwaar belaste familiale voorgeschiedenis. Wanneer iemand wordt ingedeeld in deze groep, is er een voorkans van 10% om een stamcelmutatie in een susceptibiliteitsgen te vinden.
Wanneer een patiënt wordt geclassificeerd in een hoog-risico-groep, dan kan de mogelijkheid van het moleculair testen op kankervoorbeschiktheid worden aangebracht. Een verwijzing naar het genetisch centrum is dus noodzakelijk. Bij een diagnose van borstkanker worden de mutaties: BRCA1, BRCA2 en CHEK2 gecontroleerd. Bij een diagnose van een colonkanker, indien positief voor microsatelliet instabiliteit, worden de mutaties MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2 (voor HNPCC, Hereditary Non-polyposis Colonrectaal Carcinoom), APC-mutatie (bij Familiale adenomateuze polyposis) getest. Volledigheidshalve worden overige kankersyndromen met hun gekende mutaties vermeld: mutatie in RET-gen (bij MEN syndroom), p53-mutaties (bij Li-Fraumeni-syndroom) en mutatie in CDKN2A-gen (bij FAMMM-syndroom, Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) getest.

De tweede groep is de **middel hoog risico**-groep. Deze groep wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van 2 of meer specifieke kankerdiagnosen binnen een familie. Binnen deze groep is er een relatief risico van 2,0 of meer voor het ontwikkelen van een kanker. Deze groep is gekenmerkt door een duidelijk verhoogd risico op kankerontwikkeling binnen een familie, echter zonder monogenetisch bewezen overerfbare mutatie. Bij deze patiënten moet dit verhoogd risico gesignaleerd worden bij de behandelende specialist of moet er doorverwezen worden naar een genetisch centrum.

De derde groep met een **populatierisico** bevat de personen die na afname van familiale anamnese eenzelfde risico worden toegekend als de populatie. (K Sweet, 2002; Hampel H, 2004; Tyler, 2006) Deze patiënten en hun familie worden opgevolgd aan de hand van de richtlijnen voor de algemene populatie.

BREAST-OVARIAN	
Non-Jewish families	*Any of the following:*
High-risk breast-ovarian	1 case of breast cancer ≤40 years in an FDR* or SDR
	1 FDR or SDR with both breast and ovarian cancer, at any age
	≥2 cases of breast cancer in FDRs or SDRs if one is diagnosed at ≤50 years or is bilateral
	1 FDR or SDR with breast cancer diagnosed at ≤50 years or bilateral and 1 FDR or SDR with ovarian cancer
	3 cases of breast and ovarian cancer (at least one case of ovarian cancer) in FDRs and SDRs
	2 cases of ovarian cancer in FDRs and SDRs
	1 case of male breast cancer in an FDR or SDR if another FDR or SDR has (male or female) breast or ovarian cancer
Moderate-risk breast	*Any of the following:*
	2 FDRs if both diagnosed between 51 and 60 years
	1 FDR and SDR (mother or sister and maternal aunt or maternal grandmother), if sum of their ages is ≤118 years
Moderate-risk ovarian	1 FDR with ovarian cancer
Jewish families	*Any of the following:*
High-risk breast-ovarian	≥1 case of breast cancer ≤50 years in an FDR or SDR
	≥1 case of ovarian cancer at any age in an FDR or SDR
	≥1 FDR or SDR with breast cancer at any age if another FDR or SDR has breast and/or ovarian cancer at any age
	≥1 case of male breast cancer in an FDR or SDR
COLON	
High-risk HNPCC	*Any of the following:*
	3 FDRs or SDRs affected with any HNPCC-associated cancers†; all cases can occur in one generation, no age restriction
	1 FDR or SDR with two or more HNPCC-associated cancers†
	1 FDR with CRC <50 years
Moderate-risk colon	1 FDR with CRC ≥50 years and one SDR with CRC at any age
	2 FDRs with CRC ≥50 at any age
POLYPOSIS	Any FDR or SDR with >10 polyps
PROSTATE	
High-risk prostate	*Any of the following:*
	3 relatives affected, any age
	2 relatives affected (2 FDRs or 1 FDR and 1 SDR), one diagnosed at <60 years
Moderate-risk prostate	*Any of the following:*
	1 FDR diagnosed at <60 years
	2 FDRs with PC diagnosed at >60 years
	1 FDR and one SDR with PC diagnosed at >60 years
MELANOMA	
High risk melanoma	3 FDRs or SDRs affected with melanoma and or pancreatic cancer, at least 2 generations (must include more than one case of melanoma) 1 FDR or SDR with multiple primary melanomas
Moderate-risk melanoma	≥1 FDR with melanoma
LI-FRAUMENI SYNDROME	
High-risk Li-Fraumeni	*All of the following:*
	1 FDR or SDR with sarcoma, brain, or adrenal cancer diagnosed at <45 years;
	And
	1 FDR or SDR with sarcoma, breast, brain, adrenal or leukemia at any age;
	And
	1 FDR or SDR with any cancer diagnosed at <60 years
MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIAS/THYROID CANCER	
High-risk MEN 1	2 cases of pancreatic (islet cell) cancer, parathyroid (hyperplasia), and/or pituitary adenoma in FDRs or SDRs (can be same person)
High-risk thyroid/MEN 2	*Any of the following:*
	2 cases of thyroid cancer in FDRs or SDRs
	1 FDR or SDR with thyroid cancer and 1 FDR or SDR with parathyroid (hyperplasia) or adrenal cancer (can be same person)
Moderate-risk thyroid	1 FDR with thyroid cancer
FAMILIAL AGGREGATION OF OTHER CANCERS	
High-risk cluster	*Any of the following:*
	3 cases of the following cancers in one genetic lineage: bladder, brain, endometrial, esophageal, kidney, lung, mouth, or throat; multiple myeloma, pancreatic, sarcoma, stomach, or other skin cancers, testicular, hematological malignancies (in FDRs or SDRs)
SINGLE CASES OF CANCER REQUIRING CANCER GENETICS CONSULTATION	
A single case of:	Medullary thyroid cancer, adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, paraganglioma, Wilms' tumor, or retinoblastoma

* FDR, first degree relative; CRC, colorectal cancer; HNPCC, hereditary non-polyposis colon cancer; MEN, multiple endocrine neoplasia; PC, prostate cancer; SDR, second degree relative.
† HNPCC-associated cancers. Colorectal, endometrial, stomach, ovary, small bowel, pancreas, ureter, or renal pelvis (as ureter and renal pelvis are too specialized to include on general screening questionnaire, 'kidney' can be accepted in lieu of these subtypes).

Tabel 1: Risk assessment criteria

2.3.2 Eerstelijnsgezondheidszorg

Het genetisch redeneren komt steeds meer op de voorgrond, ook in de huisartsenpraktijk.
Hierbij spelen verschillende factoren een rol: de toename van de vraag van de patiënten, de toename in het aantal genetische testen, het beperkt aantal klinische genetici en genetisch consulenten en de farmaceutische firma's die de eerstelijnsartsen stimuleren om rechtstreeks genetische testen aan te vragen. (Vig, 2009)
In de toekomst wordt dit een hele uitdaging om dit correct te kaderen binnen de eerstelijnszorg.
Risicostratificatie en familiale voorgeschiedenis verzamelen bijvoorbeeld wordt steeds meer gesitueerd in de eerstelijnsgezondheidszorg. Het is een instrument, met een zeer lage kost, om toch efficiënt en correct een doelgroep te detecteren die gekenmerkt wordt door een hoog risico om kanker te ontwikkelen. (Rolnick, 2011) De familiale voorgeschiedenis is dus een relatief eenvoudige en accurate methode om risicostratificatie uit te voeren voor verschillende kankersyndromen. (Flynn, 2010)

Deze masterproef beoogt om risicostratificatie in te bouwen in de dagelijkse praktijk van de huisarts. Eerst wordt de hedendaagse status omschreven en daarna worden de barrières om deze consultaties uit te voeren op eerstelijnsniveau, aangehaald. Als laatste wordt de afname van een familiale voorgeschiedenis door middel van een genogram besproken.

2.3.2.1. Erfelijkheidsadvies in de huisartsenpraktijk: epidemiologie

Verschillende studies bewijzen dat er weinig of geen correcte familiale anamnesen worden uitgevoerd in de eerstelijnsgezondheidszorg. Familiale voorgeschiedenis zou moeten worden gezien als de hoeksteen voor de screening van een verhoogd kankerrisico, want vijf tot tien procent van alle kankerdiagnosen kaderen in een verhoogd familiaal aantoonbaar genetisch risico op het ontwikkelen van kanker. (Rahner, 2008)
Het verzamelen van de familiale voorgeschiedenis in de eerstelijnsgezondheidszorg, als screeningsinstrument, wordt ondergewaardeerd. (Sussner, 2011)
Een studie van Sweet et al. analyseert dat bij 31% van de patiënten totaal geen familiale gegevens in het dossier zijn opgenomen. Belangrijk te vermelden is dat deze studie aantoont dat ook in gespecialiseerde oncologische setting er een incomplete documentering is. (Sweet, 2002)
Indien er toch een familiale anamnese wordt afgenomen in de huisartsenpraktijk, is de informatie inadequaat (in 69,5%) om de risicostratificatie correct uit te voeren. (Tyler, 2006)
Zo is de leeftijd van kankerdiagnose of primaire tumor vaak niet goed gekend. (Sweet, 2002; Murff, 2004) In de studie van Sifri werd gesteld dat de exacte leeftijd van de 1ste graadsverwanten bij kankerdiagnose slechts in 7% gekend is. (Sifri, 2002)
In de huisartsenpraktijk bevat 55% van het patiëntenbestand familiale oncologische informatie, maar de cruciale informatie om het risico te bepalen, wordt niet genoteerd en dus ook niet geanalyseerd. (Sifri, 2002)
Hiernaast werd vastgesteld in een onderzoek van C. Tyler (2006) dat 10 van de 734 patiënten (1,36%) wel degelijk een middel tot zeer hoog risico vertoonden. Geen enkele van deze tien patiënten werd echter correct geïdentificeerd en er werd dus niemand doorverwezen naar een genetisch centrum. (Tyler, 2006; Culler, 2004)
De familiale voorgeschiedenis wordt dus weinig of niet nagevraagd. Indien nagevraagd, blijft er een tekort aan correcte gegevens.

2.3.2.2. Erfelijkheidsadvies in de huisartsenpraktijk: barrières.

In onderstaande tabel 2, tonen 3 studies de belangrijkste barrières aan om een correcte risicobepaling en een correcte doorverwijzing naar gespecialiseerde centra uit te voeren. Deze barrières situeren zich zowel op het niveau van de arts als bij de patiënt.

Sharon J. Rolnick (2011) bij 'genetic service providers'	**Hetal S. Vig (2009) bij huisartsen (39%), internisten (29), gynaecologen (22%) en anderen (10%)**	**Katarina M. Sussner (2011) bij huisartsen (21%), gynaecologen (40%), verpleegkundige (21%) en anderen (18%)**
ONZEKERHEID		
Onzekerheid (44%)	Onzeker welke patiënten moeten worden verwezen (38,3%) Ongekende methode om te verwijzen (24,6%)	Onzekerheid om correcte patiënten te identificeren en te voorzien van correcte risicostratificatie (29,4%)
KENNISTEKORT		
Kennistekort, bij zowel patiënt als hulpverlener (36%)		Gebrek aan kennis ivm familiale kankervoorgeschiedenis (44,8%)
TIJDSGEBREK		
Tijd (4%)		Tijdsgebrek om informatie te verzamelen (44,8%) Tijdsgebrek om informatie te interpreten en het passende risicostratificatiebeleid op te starten (27,3%)
OVERIGE		
Impact op verzekeringsstatus (52%)	Zorgen rond kosten voor genetische counseling en testen (37,2%)	Taal- en cultuurbarrières bij de patiënt (25,2%)
Afstand tot genetische consultatie afspraak (48%)	Afstand tot genetische consultatie, niet toegankelijk voor patiënt (22,7%)	
Niet prioritair (72%)	Informatie niet bruikbaar voor verder beleid (9,3%)	
Don't know (12%) Afgeraden door de familie (28%) Angst (20%)	Geen patiënten in praktijk met nood aan verwijzing (18,0%) Aangebracht door de patiënt zelf (9%) En andere (8,2%)	

Tabel 2. Barrières om familiale oncologische voorgeschiedenis na te vragen,vergelijking tussen de 3 belangrijkste studies

Hieruit blijkt dat **artsen** zichzelf niet adequaat beschouwen om een familiale oncologische voorgeschiedenis af te nemen en dit te classeren binnen de 3 risicogroepen die hogerop vermeld werden. Meer dan 70% van de huisartsen acht zichzelf niet bekwaam om een familiale anamnese af te nemen. (Sweet, 2002)

De huisartsen relateren dit met verschillende oorzaken: (1) gebrek aan kennis over familiale kankersyndromen, (2) onwetendheid welke patiënten te verwijzen en (3) hoe te verwijzen. Dit alles kan worden samengevat als een gebrek aan praktische richtlijnen.
Dit wordt ook bevestigd in de studie van B. Flynn. De barrières om de familiale voorgeschiedenis correct te verzamelen zijn: tijdstekort, laag vertrouwen in bekwaamheid om de data effectief te verzamelen en gebrek aan richtlijnen. (Flynn, 2010)
In de studie van Rolnick, gesitueerd in Verenigde Staten van Amerika, worden ook de afstand tot genetisch centrum en impact op verzekeringstatuut aangebracht als barrières. Deze laatst genoemde barrières zijn niet van toepassing in België, gezien de wet op de patiëntenrechten. (Figuur 5)

Patiëntenrechten: 26/09/2002, art 19:

[art. 95] – Medische Informatie – De door de verzekerde gekozen arts kan de verzekerde die erom verzoekt de geneeskundige verklaringen afleveren die voor het sluiten of het uitvoeren van de overeenkomst nodig zijn. Deze verklaringen beperken zich tot een beschrijving van de HUIDIGE gezondheidstoestand. Het medisch onderzoek, noodzakelijk voor het sluiten en uitvoeren van de overeenkomst, kan slechts steunen op de voorgeschiedenis van de huidige gezondheidstoestand van de kandidaat-verzekerde en NIET op technieken van genetisch onderzoek die dienen om de TOEKOMSTIGE gezondheidstoestand te bepalen.

Figuur 4: Wet op de patiëntenrechten

De studie van Vig, illustreert dat 18% van de artsen vindt dat in zijn praktijk er geen 'geschikte patiënten' zijn. (Vig, 2009) Dit wordt verklaard doordat de artsen niet vertrouwd zijn met het genetisch redeneren. Artsen realiseren zich niet dat er binnen hun eigen praktijk ook patiënten benefit hebben bij het juist doorverwijzen naar genetische centra.
Binnen iedere huisartsenpraktijk worden er oncologische patiënten gevolgd en deze zouden moeten worden ingedeeld in de risicogroepen om zo correct doorverwezen te worden.

Bij de **patiënten** zien we een weigerachtige houding, omwille van verschillende factoren: niet prioritair, angst (voor resultaat en voor reactie van familie) en gebrek aan inhoudelijk begrip van genetisch onderzoek. Dit benadrukt nogmaals het belang van de huisarts. De huisarts moet zijn rol opnemen bij het uitleggen van de inhoud en de eventuele gevolgen van het testen op genetische mutaties. Belangrijk is echter dat zelfs bij twijfel of een patiënt wil getest worden, de patiënt correct wordt geïnformeerd of verwezen. In de gespecialiseerde genetische centra in België wordt er steeds een pre-testconsultatie voorzien, waarin alles opnieuw wordt besproken en het al dan niet testen wordt afgewogen. Een verwijzing staat dus niet gelijk aan het uitvoeren van een test.

Vb. Vrouw van 35 jaar, moeder van 2 dochtertjes, respectievelijk 7 en 5 jaar, wordt gediagnosticeerd met borstkanker. Zij wil nu op de eerste plaats de strijd tegen haar borstkanker winnen. Ze komt langs voor een bloedname in kader van haar chemotherapie, ondertussen vraag je haar familiale oncologische voorgeschiedenis na en stel je samen met haar een genogram op. Ze heeft een maternele tante die vroegtijdig stierf aan 'buikkanker' op 35-jarige leeftijd, haar moeder stierf tijdens een auto-ongeval, 12 jaar geleden. Haar vader verkeert nog in goede gezondheid. Aangezien ze niet specifieker kan omschrijven welke 'buikkanker' haar tante had, kan ovariumkanker niet worden uitgesloten. Deze zeer beperkte familiale anamnese kan een familiaal kankersyndroom, borst- en ovarium kanker suggereren. Verdere verwijzing wordt gesuggereerd. Je benadrukt dat verwijzing NIET gelijk staat aan testuitvoering. Als arts moet je de angst overwinnen om deze patiënt te durven verwijzen. Een borstkanker op jonge leeftijd en een 'buikkanker' op 35-jarige leeftijd van een maternele tante, zijn goede indicaties om door te verwijzen. Geen geneticus zal dit als een ten onrechte doorverwijzing beschouwen.

Tijdens het uitvoeren van de literatuurstudie werden nog enkele andere barrières beschreven. Een belangrijke beperking is het EMD, Elektronisch Medisch Dossier. Er bestaan onafhankelijke softwarepakketten, maar deze worden niet geïntegreerd in het EMD. Er bestaan gratis online-versies, maar dit is dan weer tijdrovend en brengt geen meerwaarde ten opzichte van de (ingescande) papieren versie. (https://pedigree.progenygenetics.com)
Ook het ontbreken van een erkende nomenclatuur voor het uitvoeren van dit type consultatie, stimuleert niet om erfelijkheidsadvies binnen de huisartsenpraktijk uit te voeren.

De belangrijkste barrière blijft dus het niet uitvoeren van een familiale oncologische voorgeschiedenis en het niet verwijzen door gebrek aan kennis/richtlijnen om een volledige familiale kankerrisicostratificatie uit te voeren. (Rolnick, 2011; Vig, 2009; Sussner, 2011)

2.3.2.3. Doel: correct uitvoeren van een erfelijkheidsadvies op eerste lijnsniveau.

De huisarts wordt beschouwd als een vertrouwenspersoon en is daarom de aangewezen persoon om deze delicate materie bespreekbaar te stellen. De huisarts is ook vaak vertrouwd met de familiale situaties.

> *Vb. De oudere broer die instond voor de financiële regeling van de begrafenis, heeft 1000 euro 'achter' gehouden. Sindsdien is er geen contact meer, maar we hebben gehoord dat hij ook geopereerd is aan zijn prostaat…*

Naast de familiale voorgeschiedenis, kent de huisarts ook de levensgewoonten van de patiënt en zijn omgeving, zoals rook- en drankgewoonten. (Korde, 2009)

Het uitvoeringsproces wordt omgeschreven in 4 grote essentiële componenten:
1) documenteren van persoonlijke en familiale (kanker)diagnostiek,
2) identificatie van families met een verhoogd risico op kanker,
3) afhankelijk van risicostratificatie, gepaste screeningsprogrammas aanbieden of
4) adequaat verwijzen naar een genetisch centrum. (Tyler, 2006)

Als er meer in detail wordt nagekeken wat dit exact inhoudt, omschrijft men de basiscomponenten van een gedetailleerde anamnese met als doel het nagaan van de correcte risicostratificatie als volgt:
- Verzamelen van persoonlijke en familiale voorgeschiedenis
- Interpretatie van het patroon van familiale kankerincidentie
- Nagaan van andere kenmerken van een familiaal kankersyndroom (vb. huidveranderingen, non-maligne tumoren)
- Risicostratificatie
- Vroegtijdige detectie/Risicoreductie strategieën
- Discussie: nood aan verwijzing naar genetisch centrum
  (Culler, 2004)

De familiale voorgeschiedenis in detail navragen bestaat uit:
- Etnische afkomst van elke grootouder
- Zowel maternele als paternele familie
- Informatie van minimum 1ste en 2de graadsverwanten
- Kankertype, leeftijd op moment van kankerdiagnostiek en overlijden.
- Omgevingsfactoren (zoals roken, bestraling, beroepsmatige contacten, etc.)
  (Korde, 2009)

Het niet correct toepassen van bovenstaande vragen, veroorzaakt lacunes in de familiale anamnese, waardoor de waarde van de risicostratificatie daalt. Voornamelijk de gegevens

van 2de graadsverwanten en leeftijd van onset van de kankerdiagnose zijn vaak missend en worden te weinig ge-update. (Flynn, 2010)

Al deze familiale gegevens kunnen gevisualiseerd worden door middel van een genogram. Belangrijk is een volledige anamnese uit te voeren.
Dit bevat ook het navragen van kankerscreeningsprogramma's en chirurgische interventie, aangezien dit de kankerincidentie kan reduceren.

Vb. Reeds uitgevoerde coloscopie met poliepectomie, op jonge leeftijd.

Er is vastgesteld dat nog andere factoren een impact kunnen hebben op de accuraatheid van het afnemen van een genogram, onder andere het IQ van de propositus, de verwantschap en gelimiteerde familiale anamnese (oa adoptie, kleine families of sterfgevallen op jonge leeftijd door niet-kanker gerelateerde oorzaken) worden omschreven. (Riley, 2012)

Bij een getrainde arts duurt een volledige familiale anamnese zo'n 2,5 minuten. (Sweet, 2002) Dit bevat strikt het navragen van de gegevens, maar de emotionele gevoelens die hierdoor worden opgeroepen, nemen uiteraard veel meer tijd om deze te bespreken.
In de Methode (3.2.2. Voorbereiding) van het praktijkproject wordt specifieker omschreven hoe uit de literatuurstudie een correcte systematiek werd geanalyseerd om een familiale anamnese uit te voeren en een genogram op te stellen.

De huisarts krijgt hier een belangrijke rol in case-finding, meer bepaald family-finding toegepast op deze specifieke doelgroep.
Bij een correcte identificatie van een propositus met een hoog-risico resulteert dit in een verwijzing naar een genetisch centrum.
Een genetisch onderzoek start bijna altijd met de bevestiging van de diagnostiek bij de zieke.
Wanneer de genetische testen dan uitgevoerd worden, zijn er 2 scenario's mogelijk.

(1) Er is een genetische mutatie gevonden.
Voor de patiënt kan dit implicatie hebben op de eigen medische (bv. profylactische) behandeling. Ook de psychologische impact kan ingrijpend zijn. Met de patiënt wordt verder ook overlegd om familieleden op de hoogte te brengen van hun eventueel potentieel risico.

Vb. Twee zussen overlijden in 2 opeenvolgende jaren ten gevolge van ovariumkanker. Deze zussen werden getest voor de BRCA-mutatie en positief bevonden. De derde zus werd geadviseerd. Toen bleek dat ze draagster was, heeft ze geopteerd voor de profylactische ingreep: een bilaterale ovariëctomie en salpingectomie en enige tijd later bilaterale mastectomie.

(2) Er is geen genetische mutatie gevonden. Bij een familiaal, niet-hereditair, voorkomen van kanker, kan op vraag van andere familieleden het risico meer in detail bepaald worden door de toepassing van een risicoschaal.

Vb. IBIS-risk-calculator bepaalt het risico van een familielid op het ontwikkelen van borstkanker. De familiale voorgeschiedenis van de patiënt wordt gebruikt om de likelihood-ratio op het ontwikkelen van een borstkanker van een familielid te berekenen. Het meest voorkomende voorbeeld is de dochter die het risico op borstkanker wil kennen, want haar moeder had borstkanker op 40 jaar.

Dit hele proces doet zowel de arts en als de patiënt inzicht verwerven in mogelijks genetische aspecten bij het ontwikkelen van deze familiale kankers.

Indien er indicatie is, start de uitvoering van de genetische test bij de persoon met de aandoening. De correcte identificatie van het familiale patroon is belangrijk voor vroegtijdige detectie en mogelijks predictief genetisch onderzoek voor de verwanten.
Hoe het persoonlijk proces van de patiënt en/of het familiaal proces voor de familieleden verder gaat, hangt af van de specifieke diagnostiek en de familiale relaties. Hierbij wordt de huisarts in iedere stap heel dikwijls aanschouwd als steunpilaar, een longitudinale opvolger gedurende het hele proces. Het uitvoeren van deze consultaties is echter niet evident voor patiënten noch voor heel wat huisartsen. Dit vergt heel wat van de hulpverlener. Zowel het medisch inzicht, als de communicatie en het empathisch inleven is fundamenteel bij het brengen van deze delicate boodschappen.
Hierna stopt de functie van de huisarts echter niet. De verdere begeleiding van de patiënt en zijn familie bij deze diagnostiek en verdere onderzoeken zijn uiterst belangrijk. Ook hier komt de vertrouwensband met de huisarts weer naar voor. Na de correcte doorverwijzing zal de patiënt een aangepast screeningsprogramma volgen, waarin de huisarts een uiterst belangrijke rol heeft.
De familiebegeleiding wordt hier slechts kort aangehaald en wordt niet verder in detail besproken. In deze Masterproef wordt het onderwerp beperkt tot de diagnostiek.

2.3.3. Verwijscriteria

De doelstelling van deze masterproef is het creëren van toepasbare verwijscriteria voor de huisarts.
Tijdens de literatuurstudie werden er verschillende criterialijsten teruggevonden. Na kritisch nalezen en analyseren van de toepasbaarheid hiervan, resulteerde dit in een werkbare lijst van toepasbare criteria met als doel om de groep met verhoogd risico te identificeren binnen de huisartsenpraktijk. In deze paragraaf wordt dit proces omschreven.

De moeilijkheid bij het correct toepassen van de risicostratificatie is dat er een grote variatie bestaat in risicocriteria. De criteria worden geformuleerd in een specialistische setting, gebaseerd op de ervaring van experten. (Hampel, 2004; NCI 2013)

De eerder vermelde verwijscriteria, geformuleerd door NCCN, (Tabel 1) is een goede samenvatting, maar is naar eigen ervaring niet bruikbaar voor de huisarts. Deze tabel is per orgaan ingedeeld.
De huisarts wordt geacht een holistische visie op de gehele familiale oncologische voorgeschiedenis te werpen. Indien er binnen een familie verschillende kankerdiagnosen worden vastgesteld, ook al is dit in verschillende organen, moet de huisarts daardoor toch gealarmeerd worden. Dit genetisch denken in een familiale context wordt echter gelimiteerd wanneer een huisarts strikt orgaangerelateerde verwijscriteria toepast. (Tabel 1, 3, 4 en 5)

> *Vb. Vrouw van 44 jaar met endometriumkanker, met 2 maternele ooms met dikkedarmkanker. Diagnose van HNPCC zal ongedetecteerd blijven bij orgaangebonden criteria.*

Tevens impliceert deze tabel dat specialistische kennis is vereist in verband met alle familiale kankersyndromen.

> *Vb. In de verwijscriteria wordt 'HNPCC-gerelateerde kanker' vermeld. Dit impliceert dat de huisarts is vertrouwd met alle mogelijke gerelateerde kankers binnen het HNPCC-syndroom.*

Dit zijn specifiek omschreven indicaties. Deze criteria zijn zeer specifiek, maar omwille van beperkingen in de familiale voorgeschiedenis, kunnen deze criteria veel vals-negatieve verwijzingen veroorzaken.

Indien de huisarts de verwijscriteria in detail zou toepassen, zouden onderstaande tabellen als gekende materie beschouwd moeten worden.

Darmkanker:

- Patiënt met colonkanker met minimum 2 verwanten met HNPCC-gerelateerde tumoren.
- Patiënt met colonkanker jonger dan 50 jaar op moment van diagnose.
- Patiënt met voorgeschiedenis van 2 of meer HNPCC-gerelateerde tumoren.
- Patiënt met colonkanker met een 1ste graadsverwant met een HNPCC-gerelateerde kanker voor de leeftijd van 50 jaar.
- Patiënt met colorectale adenomas voor de leeftijd van 40 jaar zonder evidentie voor een polyposis-syndroom.
- Patiënt met een 1ste graadsverwant die aan 1 van bovenstaande criteria voldoet.

Tabel 3: Criteria voor testen op mutaties in kader van HNPCC (MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2).*(Rahner, 2008; Morisson, 1999, Emery, 2001)*

Borstkanker:

- 3 of meer verwanten met borstkanker in dezelfde familietak.
- 2 verwanten met borstkanker, waarvan 1 diagnose onder de leeftijd van 50 jaar.
- Patient met borstkanker en een 1ste graads verwante met borstkanker onder de leeftijd van 40 jaar.
- Man met borstkanker binnen de familie.
- Patient met bilaterale borstkanker of zowel borst- als ovariumkanker.
- 2 patiënten of meer gediagnosticeerd met ovariumkanker, onafhankelijk van de leeftijd.
- 1 ovariumkanker, onafhankelijke van leeftijd en 1 borstkanker onder de leeftijd van 50 jaar of 2 verwanten met borstkanker.

Tabel 4: Criteria voor testen op mutaties in kader van borstkanker(BRCA1 – BRCA 2 – CHECK2).*(Rahner, 2008; Morisson, 1999; Emery, 2001)*

Andere:

- MEN 2A: Medullair schildklierkanker: vermoeden van medullair C-cell ontaarding of parathyroiëd- of bijnierkanker.
- Neurofibromatosis: Klinische diagnose: café-au-lait-vlekken, freckling van oksels en liezen en neurofibromen.

Tabel 5: Criteria voor zeldzame kankers in kader van syndromaal voorkomen.(Rahner, 2008; Morisson, 1999)

Naast de specialistische criteria, bracht de literatuurstudie ook ‘algemene criteria’ naar voor bij het identificeren van de groep met een verhoogd risico.

Zoals in het artikel, '*Identification and Referral of Families at High Risk for Cancer Susceptibility*' (Sweet, 2002) werden algemene criteria, omschreven in tabel 6, gebruikt voor het identificeren van de hoogrisicogroep.

Kankerdiagnose volgens Sweet:
- Individuen met 2 of meer verwanten met eenzelfde of gerelateerde kanker, waarvan 1 persoon gediagnosticeerd werd voor de leeftijd van 50 jaar. - Individuen of een 1ste graad verwant met multiple primaire kankers. - Individuen of een 1ste graad verwant met een kankerdiagnose op jongere leeftijd dan verwacht (borst- en colonkanker onder de leeftijd van 45 jaar). - Individuen met kankerdiagnose binnen familie die aan de gepubliceerde criteria voldoen.

Tabel 6: Criteria voor de identificatie van groep met verhoogd risico. (Sweet, 2002)

Per studie worden er vaak verschillende criteria gebruikt.
Zoals in tabel 7 omschreven in het artikel '*Cancer Genetics in primary care'*, worden algemenere kenmerken geformuleerd die suggestief zijn voor een overerfbare kanker susceptibiliteit. (Culler, 2004)

Kankerdiagnose volgens Culler en Rahner:
- 2 of 3 generaties binnen een familie gediagnosticeerd met een type kanker, die geassocieerd is met een familiaal kankersyndroom. - Jonge leeftijd van diagnose (jonger ten opzichte van de gemiddelde leeftijd). - Diagnose van 2 of meer onafhankelijke primaire tumoren (borst en ovarium, colon en endometrium, sarcoma en bijnier). - Multifocale of bilaterale kanker in gepaarde organen.

Tabel 7: Criteria identificatie van familiale kankervoortbeschiktheid.(Culler, 2004; Rahner 2008)

Deze criteria includeren een grote groep patiënten. Er kan dus worden gesteld dat dit zeer sensitieve criteria zijn. Patiënten met een middel tot zeer hoog risico worden geselecteerd. Dit zorgt echter voor een overdetectie, met mogelijks veel valspositieve verwijzingen naar genetische centra.(Culler, 2004; Rahner, 2008)

Er moet voor de huisarts, dus een werkbaar instrument worden aangeboden. Een werkinstrument dat geen onderdetectie veroorzaakt door het gebruik van te specialistische criteria (Tabel 1, 3, 4 en 5) en geen overdetectie door het gebruik van te algemene criteria (Tabel 6 en 7). De huisarts kan zich dus niet beroepen op voorgaande criteria.
Gezien de huisarts elke dag een zeer gedifferentieerde patiëntengroep en patiëntenvraag beantwoordt, heeft hij een snel screeningstool nodig om te oordelen of verwijzing naar een genetisch centrum zinvol is of niet.

In onderstaande tabel 8 omschreef ik zelf nieuwe criteria die de groep met een verhoogd risico identificeren. Deze groep vereist dan ook een correcte begeleiding. Dit houdt ook een verwijzing naar een genetisch centrum in.

- Individuen, gediagnosticeerd met een **jongere leeftijd** dan populatie bij diagnose (early-onset).
  vb. Borstkanker, jonger dan 40 jaar.

- Individuen met tumor bij een **ander gender** dan normaal.
  vb. Borstkanker bij man.

- Individuen of 1ste graad verwanten met **multiple primaire tumoren**.
  vb. 2 primaire borsttumoren bij dezelfde vrouw.

- Individu met 2 of meer verwanten met **dezelfde of gerelateerde kankers**, waarvan 1 persoon jonger dan 50 jaar.
  vb. Prostaatkanker bij 2 broers, waarvan 1 op de leeftijd van 48 jaar.

- Individuen of 1ste graad verwanten met een **zeldzaam voorkomend type** tumor, al dan niet geassocieerd met geboortedefecten of andere fysische gebreken of huidlaesies.
  vb. Café-au-lait-vlekken, Neurofibromatose-syndroom.

Tabel 8: Vijf criteria om te oordelen of verwijzing nodig is

Deze criteria beogen om zowel sensitief als specifiek te zijn om de groep met een verhoogd risico te identificeren. Deze criteria identificeren zowel de zeer-hoog-risico-groep als de middel-hoog-risico-groep. Deze identificatie wordt beschouwd als de taak van de huisarts. Verder indeling tussen zeer-hoog-risico en middel-hoog-risico wordt toegekend aan de behandelde specialist of de doorverwezen geneticus. Bij deze groep is er dan ook een noodzaak om ze te verwijzen naar een genetisch centrum waar zowel een pre-testconsultatie als post-testconsultatie is voorzien om de nodige uitleg en hulp te voorzien bij het interpreteren van het resultaat.
Deze - criteria voor de huisarts – worden waar nodig toegepast bij alle patiënten met een kankerdiagnose, zodat het genetische risico in kaart wordt gebracht. Naarmate het afnemen van een familiale anamnese en het toepassen van deze criteria, meer habitueel is voor de huisarts, zal de huisarts deze methodiek ook optimaliseren en eventueel kunnen gebruiken voor andere familiale voorkomende aandoeningen en/of ziekten.

2.4. Conclusie

Hoewel er sinds 1995 een boost is geweest in de genetische oncologische geneeskunde, gekenmerkt door de detectie van de eerste monogenetische mutaties, denkt de huisarts nog niet genetisch na. De huisarts incorporeert het bepalen van het genetische risico binnen een familie nog niet in de praktijk. Aangezien van alle kankerdiagnosen ongeveer 25-30% geassocieerd zijn met een familiaal voorkomen, waarvan zo'n 5-10% gekend met een genetische basis en de overige 20% in familiale cluster zonder gekende genetische mutatie, komt zeker elke huisarts met risicostratificatie in contact.

Bij het analyseren van epidemiologische gegevens omtrent het navragen van de familiale anamnese, werd vastgesteld dat men hier niet mee vertrouwd is in de huisartsenpraktijk. Indien er al gegevens betreffende de familiale voorgeschiedenis aanwezig zijn, zijn deze vaak insufficiënt om een correcte risicostratificatie uit te voeren.
De huisarts beschouwt zichzelf inadequaat om een persoonlijke en familiale anamnese na te vragen en/of een multi-generationele stamboom op te stellen. Deze belangrijkste barrière moet daarom tijdens studiedagen, bijscholingen en de huidige opleiding beter aangeboden worden.

Het correct inschatten van het risico van een patiënt is helemaal geen sinecure. In de literatuur is geen consensus terug te vinden betreffende de verwijscriteria op eerstelijnsniveau. Gekende risicostratificatietabellen worden bepaald door specialistische settings en zijn niet van toepassing voor de huisarts. Het gebrek aan toepasbare verwijscriteria liggen mede aan de oorzaak dat artsen zich niet vertrouwd voelen met doorverwijzingen naar genetische centra. De gedistilleerde criteria die uit deze literatuurstudie voortvloeien, zullen worden toegepast in het praktijkproject (cfr 3. Praktijkproject). De sensitiviteit en specificiteit van de criteria dienen te worden geanalyseerd in deze studie.

Deze Masterproef is in eerste instantie geschreven om artsen te motiveren om, naast de goed uitgewerkte screeningsprogramma's, actief aan case-finding te doen. In deze Masterproef kan er zelf worden gesproken van 'Family-finding'. De incidentie ligt laag, maar de implicaties voor de patiënt en zijn familie zijn enorm. Indien een familie wordt geïdentificeerd met een familiaal kankersyndroom, heeft dit ingrijpende gevolgen.

Naar de toekomst is het de grote uitdaging om steeds een correcte familiale anamnese na te vragen bij een patiënt met een kankerdiagnose, de nodige verwijscriteria te hanteren en indien nodig correct door te verwijzen.
Naarmate dit meer toegepast zal worden, zullen verdere studies de gebruikte verwijscriteria kunnen onderzoeken en verder verfijnen.

Toekomstgericht is het de uitdaging om alle praktiserende huisartsen en de toekomstige huisartsen te activeren om familiale voorgeschiedenis te integreren in hun patiëntenbegeleiding. Net zoals bij de diagnose van angor pectoris alle cardiovasculaire risico's worden nagevraagd, zo ook moet bij een kankerdiagnose de familiale risicofactor onderzocht worden. De huisarts moet worden uitgenodigd om te leren genetisch denken.

2.5. Integratie in de huisartsenpraktijk – uitdagingen naar de toekomst

Hoe deze bevindingen kunnen worden geïntegreerd in onze dagelijkse praktijk, blijft nu nog een vraag. Als we naar het huidige screeningsbeleid kijken, wordt dit goed geïllustreerd aan de hand van de gezondheidsgids (http://www.domusmedica.be/documentatie/gezondheidsgids.html).
In het GMD plus, Globaal Medisch Dossier, worden 2 vragen gesteld naar de familiale anamnese:

Vraag 20: Komt er darmkanker voor bij uw vader, moeder, broer of zus?
Vraag 23: Komt er borst- of eierstokkanker voor in uw familie?

Deze vragen zijn goede vragen als aanzet voor de verdere familiale anamnese.
De verwerking van vraag 20, wordt vervolgens zo geïnterpreteerd:

50-75 jaar en familiale en persoonlijke anamnese negatief: FOBT om de 2 jaar
Familiale en/of persoonlijke anamnese positief: risico-inschatting.

Indien vraag 23 positief wordt beantwoord, moet er zeker een familiale anamnese worden uitgevoerd.
De literatuurstudie duidt echter aan dat artsen zichzelf niet adequaat beschouwen om een familiale anamnese correct uit te voeren. Een specifieke studie zal verder moeten onderzoeken of er wel degelijk bij een positief antwoord op vraag 20 een correcte EN VOLLEDIGE familiale anamnese wordt afgenomen. De toepassing van het GMD+ situeert zich echt op niveau van screening bij de gezonde 45-plusser. Het doel hiervan is kankers vroegtijdig op te sporen, waarvan de meesten als sporadisch zullen worden geïdentificeerd. Zoals eerder aangegeven, stelllen we een orgaangerelateerde insteek vast. Het GMD+ is dus een goede aanzet, maar bypasst volledig de jongere patiënten, waardoor onderdetectie ontstaat. Bij een familiaal kankersyndroom is leeftijd bepalend voor het risiconiveau. Een kankerdiagnose op jonge leeftijd is een belangrijke indicatie om te verwijzen.
Naast zijn detectie functie zal de huisarts ook een belangrijke ‘coördinerende’ rol krijgen in de toekomst. De vertrouwensfunctie van de huisarts en de door hem gekende intrafamiliale contacten, vormen een veilige voedingsbasis om deze ingrijpende diagnostiek bespreekbaar te maken. De huisarts moet er zich bewust van zijn dat vele van zijn patiënten, deze vertrouwensrelatie enkel bij hun huisarts terugvinden. In een gehospitaliseerde setting heeft de specialist niet de hechte relatie met de patiënt en wordt ook onvoldoende tijd genomen om dit hele proces samen met de patiënt te bespreken. Zo komt de patiënt dikwijls met zijn vragen en bekommernissen opnieuw bij de huisarts terecht.
Dit holistische proces, in interactie met de omgevingsfactoren en de andere familieleden, is voor de huisarts een uitgelezen kans, maar tegelijk ook een niet te onderschatten opdracht.

2.6. Bronnen

L. Korde, S. Gadalla. (2009) Cancer risk assessment for the primary care physician. Prim Care 36(6):471-88.

K. Sussner, L. Jandorf, H. Valdimarsdottir. (2011) Educational needs about cancer family history and genetic counseling for cancer risk among frontline healthcare clinicians in New York City. Genetic in Medicine 13(9):785-93.

D. Culler, S. Gimes, L. Acheson, G. Wiesner. (2004) Cancer Genetics in primary car. Prim Care Clin Office Pract 31: 649-683.

National Cancer Institute: PDQ®Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 09/20/2013. Available at: http://cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/risk-assessment-and-counseling/healthProfessional. Accessed 25/09/2013.

K. Sweet, T. Bradley, J. Westman. (2002) Identification and Referral of Families at High Risk for Cancer susceptibility. Journal of Clinical Oncology 20(2):528-37.

H. Hampel, K. Sweet, J. Westman et al. (2004) Referral for Cancer Genetics Consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. J Med Genet 41: 81-91.

C. Tyler, C. Snyder. (2006) Cancer risk assessment: examining the family physician's role. J Am Board Fam Med. 19(5) 468-77.

N. Rahner,V. Steinke. (2008) Hereditary Cancer Syndromes. Dtsch Arztebl Int 105(41): 706-14.

P. Morrison, N. Nevin. (1999) Cancer Genetics Services in Northern Ireland. Disease Markers 15: 37-40.

J. Emery, A. Lucassen, M. Murphy. (2001) Common hereditary cancers and implications for primary care. The Lancet 358: 56-63.

S. Rolnick, A. Rahm, J. Jackson, L. Nekhlyudov, K Goddard et al. (2011) Barriers in identification and referral to genetic counseling for familial cancer risk: the perspective of genetic service providers. J Genet Couns. 20(3): 314-22.

B. Flynn, M. Wood, T. Ashikaga, A. Stockdaele, G. Dana, S. Naud. (2010) Primary care physicians' use of family history for cancer risk assessment. BMC Fam Pract 11:45.

H. Vig, J. Armstrong, B. Egleston, C. Mazar, M Toscane et al. (2009) Cancer genetic risk assessment and referral patterns in primary care. Genet Test Mol Biomarkers. 13(6):735-41.

R. Sifri, R. Wender, N. Paynter. (2002) Cancer Risk Assessment from family history: gaps in primary care practice. J Fam Pract 51(10):856.

H. Murff, D. Byrne, S. Syngal. (2004) Cancer risk assessment : quality and impact of the family history interview. Am J Prev Med 27(3): 239-45.

B. Riley, J. Culver, C. Skrzynia, L. Senter, J. Peters et al. (2012) Essential Elements of Genetic Cancer risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J. Genet Counsel 21:151-61.

R. Sifri, R. Myers, T. Hyslop, B. Turner, J Cocroft et al. (2003) Use of cancer susceptibility testing among primary care physicians. Clin Genet 64(4):355-60.

3 Praktijkproject

3.1 Inleiding

Dit praktijkproject is een verkennend onderzoek. Het feit dat het genetisch denken steeds meer een belangrijkere rol speelt binnen de geneeskunde, maakt dat deze Masterproef hoogstwaarschijnlijk een precedent zal zijn voor verdere onderzoeken in verband met dit onderwerp in de huisartspraktijk.
Het is een zeer actueel onderwerp. Ook de genetische centra willen dat de huisartsen actief betrokken worden bij het integreren van deze genetische informatie in de huisartsenpraktijk. “De huisarts speelt een belangrijke rol in het identificeren van patiënten en families met een vermoeden van een genetische aandoening. Ik denk bijvoorbeeld aan bepaalde vormen van kanker. Gezien zijn nauwe contacten met de families, is hij daar het best voor geplaatst.” (Artsenkrant 28 november 2014, p.13)

Uit de literatuurstudie, blijkt dat huisartsen zichzelf niet als adequaat beschouwen om een familiale anamnese uit te voeren. Deze Masterproef was dan ook een uitdaging.
Dit praktijkproject analyseert dus enerzijds de verschillende componenten in verband met het afnemen van een familiale anamnese aan de hand van een genogram op eerste lijnsniveau en anderzijds de interpretatie en toepassing van de zelfopgestelde verwijscriteria.

3.2. Methode

3.2.1. Setting

De implementatie van deze studie gebeurde in 2 verschillende settings. De ene setting was een groepspraktijk in Beveren, Roeselare, in Centraal-West-Vlaanderen. In deze praktijk waren 2 artsen full-time aan het werk, versterkt door 1 Huisarts-In-Opleiding, HAIO. De andere setting was in Kain, Doornik, in Henegouwen. De praktijk bestond uit 3 fulltimewerkende artsen en 1 HAIO.

3.2.2. Voorbereiding

Zoals geweten, wordt een familiale anamnese en genogram nagenoeg niet uitgevoerd in de huisartsenpraktijk. De belangrijkste barrières hiervoor zijn enerzijds het tijdsgebrek en anderzijds de angst rond het verschaffen van erfelijkheidsadvies.
Mijn persoonlijke voorbereiding bestond eruit om vertrouwd te geraken met de familiale kankersyndromen en het opstellen van een genogram. Op basis van mijn syllabs uit het 3de Bac, het volgen van specifieke studiedagen (in Brugge, Knokke en tijdens de Leuvense dagen) werd ik steeds meer vertrouwd met deze materie.

Voor het verzamelen van de feitelijke data werd per patiënt een bundel van volgende gegevens nagevraagd: gegevensverzameling ivm kankerdiagnose, genogram, toepassing van verwijscriteria, tijdsduur van gesprek, rol van huisarts bij dit gesprek en inzicht van patiënt in ziekte-overerfbaarheid. (Bijlage I)
Voor het opstellen van het genogram werd gebruik gemaakt van de gestandariseerde genogram nomenclatuur (R Bennet, 2008; D Riley, 2012).
Ik maakte mezelf een vaste systematiek eigen bij het opstellen van een genogram.
-Eerst wordt de propositus opgetekend met huidige thuissituatie (kinderen en/of (ex)partner(s)).
-Daarna wordt het gezin van oorsprong opgetekend (broers/zussen en ouders).
-Daarna specifiek 2de graadsverwanten (nichten/neven en tantes/nonkels).
-Afhankelijk van leeftijd van proband wordt er nog verder nagevraagd of er informatie gekend is van 3de graadsverwanten.

Een genogram wordt steeds als standaard-werkmiddel aangehaald. Het gebruik van een genogram helpt de informatie te visualiseren, af te toetsen en aan te vullen. De stamboom is een werkmiddel dat zowel de inhoud, de dialoog als het mandaat duidelijk stelt. Daarnaast is het belangrijk dat minimum het kankertype en de leeftijd op moment van diagnose van de patiënt en zijn 1ste- en 2de-graadsverwanten, gekend zijn. Hiervoor wordt in de literatuur geen specifiek strategie omschreven.
Om de criteria te staven werd geopteerd om een gouden standaard te creëren op basis van een deskundige. Prof. dr. Eric Legius, diensthoofd van het Centrum voor menselijke erfelijkheid, UZ Leuven, gespecialiseerd in oncologische genetica, oordeelde op basis van de genogrammen of er een genetisch consult noodzakelijk was of niet. De nood aan verwijzing volgens de geneticus staat gelijk aan een casus met een verhoogd familiaal risico.

3.2.3. Doelpopulatie en uitnodiging

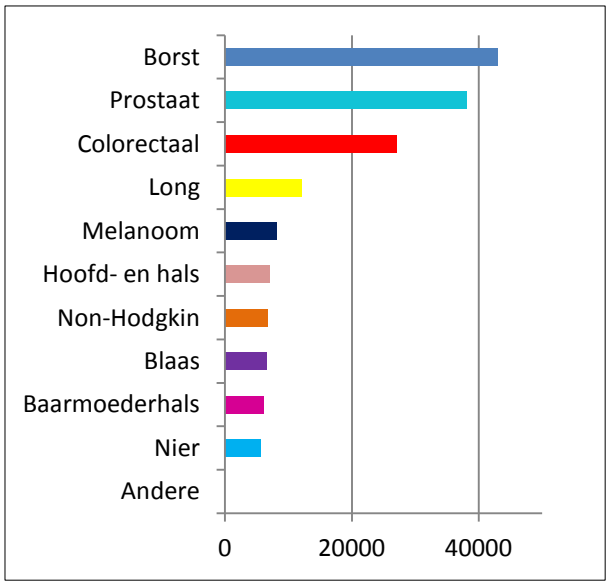
De werving voor dit verkennende onderzoek gebeurde via de consultaties, waarbij patiënten met een actieve kankerdiagnose of met een kankerdiagnose in de voorgeschiedenis werden aangesproken over het onderzoek. Er werden geen specifieke inclusiecriteria opgesteld, ongeacht leeftijd of geslacht. In de eerste praktijk gebeurde dit in de periode van april 2014 tem juli 2014. Later werden de geïnteresseerde patiënten opnieuw opgebeld om een vervolgafspraak te maken.
De tweede patiëntenwerving gebeurde in de maanden september tem november 2014 in de praktijk te Kain. Ook hier werden de mensen tijdens een consultatie aangesproken en later terug opgezocht voor het afnemen van de familiale anamnese en het opstellen van het genogram.

3.3. Resultaten

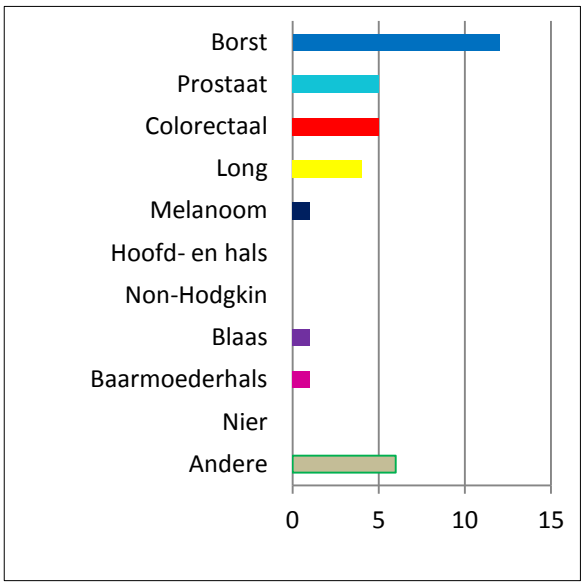
In deze Masterproef wordt eerst de datacollectie geanalyseerd. De epidemiologische gegevens worden vergeleken met gegevens van het Kankerregister. Vervolgens worden de bypassen in deze datacollectie geanalyseerd en wordt de informatie van deze 35 casussen beoordeeld als detailomvattend, adequaat of inadequaat.
Daarna wordt vervolgens het concept erfelijkheidsadvies bestudeerd, enerzijds vanuit het oogpunt van de patiënt en anderzijds vanuit het oogpunt van de huisarts.
Als laatste item wordt de toepasbaarheid van de verwijscriteria geanalyseerd en wordt de kwaliteit van het onderzoek naar de waarde van deze diagnostische test beoordeeld.

3.3.1. Datacollectie

3.3.1.1. Epidemiologie.



Figuur 5.A: Tien meest prevalente vormen van kanker in België 31 december 2010 (Kankerregister 2010)



Figuur 5.B: Tien meest prevalente vormen van kanker in praktijkproject 2014-2015

Bij het vergelijken van de gegevens, wordt vastgesteld dat de prevalentietop, meer specifiek de top 5, gereflecteerd wordt in de gegevens van het praktijkproject. De meest prevalente vormen van kanker zowel in het praktijkproject (fig 5.A) als in het kankerregister (fig 5.B), zijn borstkanker, prostaatkanker, colorectale kanker, longkanker en melanomen. Er was geen enkele patiënt gediagnosticeerd met nier-, hoofd/hals-kanker of non-hodgkin lymfoom, geïncludeerd in het praktijkproject. Daarentegen werden er wel patiënten, gediagnosticeerd met endometriumcarcinoom, slokdarmkanker, prolactinoom, hersentumor of myeloma, weerhouden. Deze worden in de figuur gegroepeerd onder de groep ‘Andere’.

De groep van patiënten met borstkanker is groter vertegenwoordigd in de steekproef van het praktijkproject ten opzicht van de populatieprevalentie. Omwille van de algemene belangstelling in de media, o.a. het Angelina Jolie-effect, is erfelijkheid bij borstkanker beter bespreekbaar geworden. Dit projecteert zich duidelijk in dit onderzoek.

3.3.1.2. Bypassen in data-collectie

Aangezien dit een verkennend onderzoek is, is het belangrijk dat de beperkingen van dit onderzoek duidelijk worden gesteld.

Allereerst werden er geen specifieke inclusiecriteria opgesteld. Idealiter, zouden de patiënten moeten worden geselecteerd via codering in het EMD. In beide praktijken waren de oncologische antecedenten/ actieve kankerdiagnostiek echter nog niet gecodeerd, waardoor deze inclusiemethode niet mogelijk was.
Het enige inclusiecriterium in deze studie is het - in leven - zijn. Alle familiale anamnesen en genogrammen werden opgesteld samen met de patiënt. Familieleden van een overleden persoon, omwille van kankerdiagnostiek, werden niet geïncludeerd.
Dit maskeert echter een belangrijke bypass. Patiënten die op zeer jonge leeftijd gestorven zijn, worden helemaal niet gedetecteerd op deze manier. Hoewel deze groep onmiddellijk zou ingedeeld worden in de groep met een matig tot verhoogd risico. Deze vaststelling is een grote bias in onze selectie.

> *Vb. Patiënt met hersentumor op 20-jarige leeftijd gestorven. Er is geen inclusie in deze studie, indien geen andere kankerdiagnostiek in de familie in dezelfde huisartsenpraktijk wordt opgevolgd.*

Ten tweede werden de patiënten verworven tijdens de consultaties. Dit impliceert dat het actieve, mobiele patiënten zijn. Er werden noch patiënten wonende in woonzorgcentra geïncludeerd, noch patiënten die enkel werden gezien tijdens huisbezoeken. Bij de niet-mobiele groep patiënten, gediagnosticeerd met een kanker op hogere leeftijd, is de kans hoogstwaarschijnlijk veel groter dat het sporadische casussen zijn. Aangezien ons onderzoek dus een groep met een jongere leeftijd belicht, ligt de kans op familiale/ genetische oorzaak iets hoger.
Daarnaast zijn er ook patiënten die niet correct worden/willen worden opgevolgd na kankerbehandeling. Deze personen die geen correct opvolgingsbeleid na de kankerbehandeling volgen, werden niet gezien tijdens de consultaties. Deze patiëntengroep met een lagere compliantie en minder communicatieve vaardigheden, wordt door deze selectie niet gecontacteerd. In deze groep bestaat de kans dat het familiaal risico en de algemene risicofactoren nooit specifiek besproken worden. Deze personen die zelf minder inzicht hebben in hun familiale ziektegeschiedenis kunnen in de toekomst ook systematisch worden aangesproken over het familiaal voorkomen van kanker.

Ten derde dient vermeld te worden dat het tijdstip waarop het erfeljkheidsadvies plaatsvond, verschilde van patiënt tot patiënt. De patiënten hadden in hun voorgeschiedenis of actieve pathologieën enkel een kankerdiagnose gemeenschappelijk. De patiënten zaten vaak in verschillende stadia in het verwerkingsproces: tijdens diagnoseproces, tijdens behandelingsproces, 6 maanden na diagnose, tijdens een ziekteherval,…

> *Vb. Patiënte gaat om de 2 dagen naar het dagziekenhuis voor chemotherapie, maar verder wordt er geen specifieke familiale anamnese afgenomen door specialist of oncoloog.*

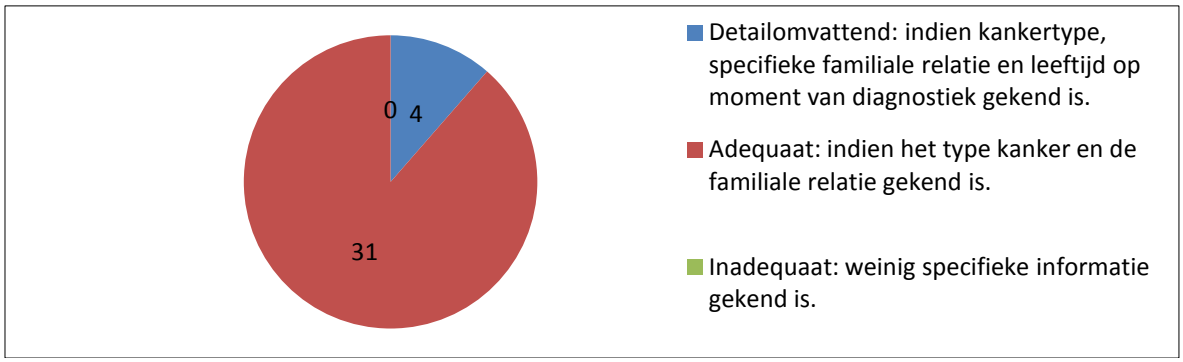
Ten vierde werd vastgesteld bij de analyse van de epidemiologische gegevens dat enkel personen met een Kaukasische etniciteit geïncludeerd werden. Dit praktijkproject kan dus niet worden geprojecteerd naar een praktijk in een multi-etnische cliëntengroep. Algemeen geweten is dat de drempel naar gezondheidszorg en meer specifiek naar genetische informatie, voor personen met een allochtone achtergrond nog groter is dan personen met een autochtone achtergrond.

Dit praktijkproject is dus een goede steekproef voor een rurale huisartsenpraktijk met een jonge populatie, zonder inclusie van RVT-bewoners en minder mobiele patiënten.

3.3.1.3. Informatie: detailomvattend, adequaat of inadequaat

Artsen beschouwen zichzelf als inadequaat om een familiale anamnese en genogram op te stellen. Bij de 35 casussen werd de informatie, gebaseerd op EMD en het gesprek met de patiënt, kritisch bekeken naar volledigheid.

Om de performantie te beoordelen, wordt verwezen naar de indeling van Tyler C (Tyler C, 2006):
-Detailomvattend
Vb. borstkanker bij een maternele tante op leeftijd van 60 jaar
-Adequaat
Vb. colonkanker bij de paternele vader
-Inadequaat
Vb. een familielid positief voor borstkanker



Figuur 6. Beoordeling gegevensinformatie performantie.

Er was duidelijk een evolutie in mijn proces van het afnemen van de familiale anamnese en het opstellen van een genogram. Wanneer een arts zich een vast stramien eigen heeft gemaakt, lukt het om dit systematisch toe te passen.
Algemeen kan worden gesteld dat de gegevens van de patiënt steeds in detail gekend zijn. Bij de gegevens van de eerstegraad verwanten zijn het type kanker en de familierelatie gekend. Echter leeftijd op moment van diagnose en van sterfte, zijn vaak niet gekend. Na de eerste gesprekken werd dit mij duidelijk. Bij de volgende anamnesen werd de leeftijd bij diagnostiek en leeftijd bij overlijden, nauwkeurig op het genogram vermeld.

Leeftijd bij diagnostiek. Voorbeeld: D/ 46jr
Leeftijd bij overlijden. Voorbeeld: ┼ 48 jr

De afstand tussen patiënt en betrokken familielid bepaalt de nauwkeurigheid van de anamnestische gevens. Hoe verder het bloedverwantschap ten opzicht van de patiënt, hoe minder detail gekend is over ziekteverloop en kankertype. Er zijn enkele voor de hand liggende verklaringen. De informatie over de ziekten van de derdegraad verwanten is slechts gekend via derden. De patiënt heeft vaak deze familieleden niet zelf gekend. Daarbij komt dat vroeger de taboesfeer rond kankerdiagnose sterk aanwezig was.
Uiteraard waren de diagnostische testen/ therapeutische opties vroeger niet zo geëvolueerd, zodat de diagnose vaag werd medegedeeld. Aangezien er soms geen behandeling voor handen was, werd de diagnose soms ook verzwegen (paternalistische houding van het artsenkorps).

> *Vb. 'Mijn grootmoeder aan moeders kant stierf op jonge leeftijd, 36 jaar, van 'tvier in den buk''. Ovariumkanker?*

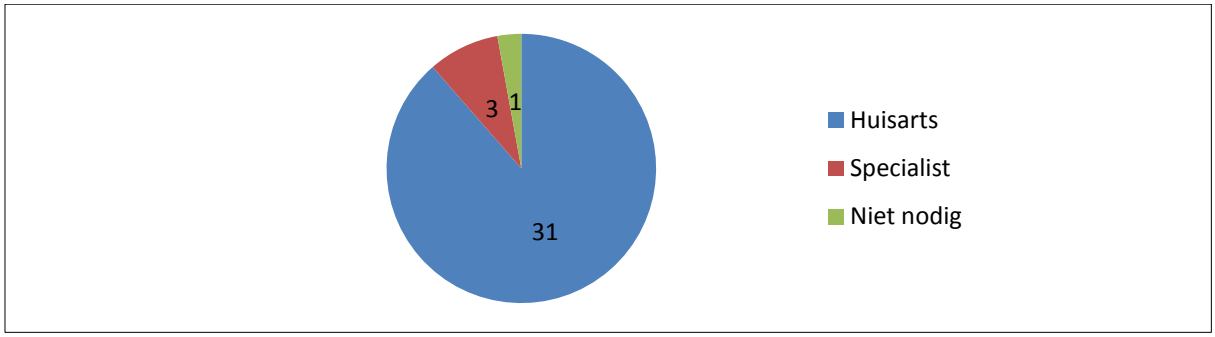
In dit praktijkproject is er geen enkel genogram inadequaat beschouwd. Bij ieder genogram kon dus een risicostratificatie of konden de selectiecriteria toegepast worden.
Met enige oefening is het dus voor iedere huisarts mogelijk om het genetisch denken te vertalen van theorie naar praktijk.

3.3.2. Familiale anamnese en het opstellen van een genogram:

3.3.2.1. Erfelijkheidsadvies voor de patiënt:

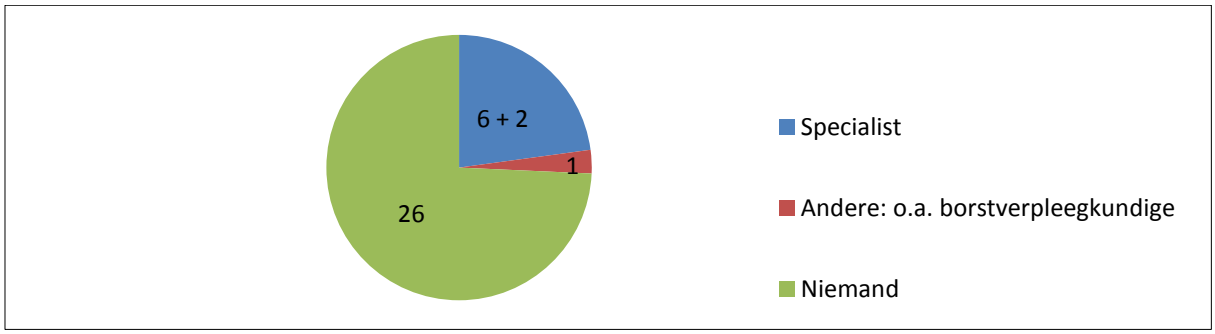
a) Welk mandaat wordt door de patiënten aan de huisarts toegekend?

In dit praktijkproject werd specifiek nagevraagd: 'Vindt u dat de huisarts dit actief moet bespreken?' Eenendertig van de 35 patiënten gaf het mandaat aan de huisarts om het familiaal risicobepaling aan te halen en te bespreken. Alle 31 haalden de vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt aan, als basis voor dit delicate gesprek. Hierbij werd echter onmiddellijk en spontaan aangehaald door de patiënt dat de huisarts deze taak niet kon opnemen omwille van tijdsgebrek.
Er was slechts 1 patiënt die het niet nodig vond om de risicobepaling na te gaan.
Drie personen vonden deze taak specifiek weggelegd voor de specialist.



Figuur 7. Aan wie geeft de patiënt het mandaat om het familiale aspect te bespreken?

Er waren binnen dit praktijkproject slechts 8 van de 35 personen die samen met hun behandelende specialist het familiaal risico hadden besproken. Van deze 8 patiënten is er bij 2 een genetische test uitgevoerd. De ene hiervan was positief, de andere negatief.



Figuur 8. Door wie wordt erfelijkheidsadvies uitgevoerd?

Dit illustreert, zoals de literatuurstudie toonde, dat op tweede lijnsniveau er geen specifiek aandacht gaat naar de familiale anamnese. Eén patiënt vermeldt zelfs specifiek dat de behandeling plaats vond in een universitaire setting, maar nooit in detail het familiaal risico werd besproken.

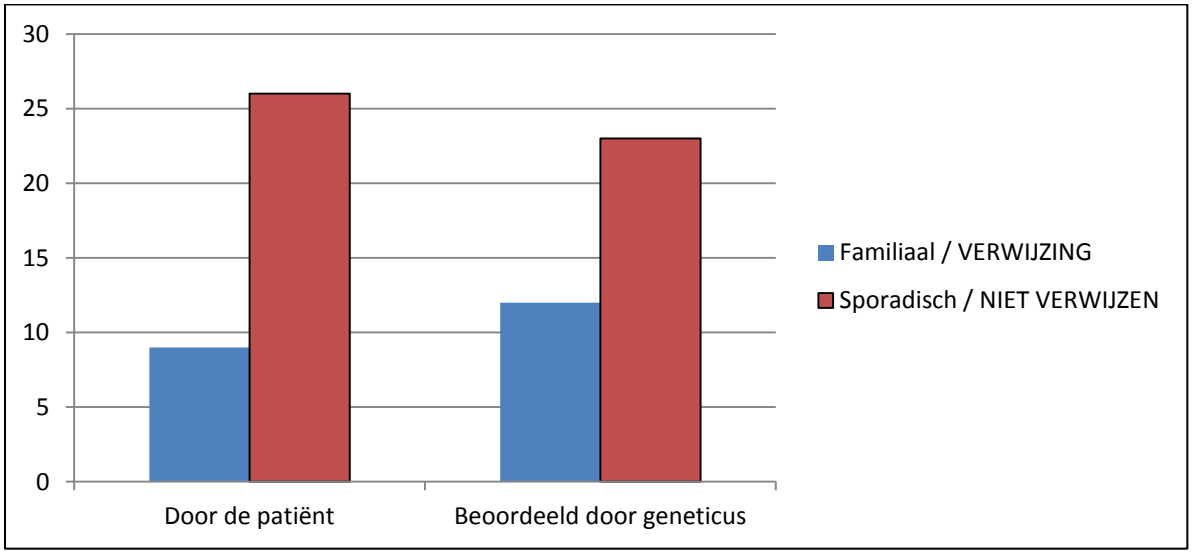
Het is duidelijk dat de specialisten die het WEL hadden uitgevoerd, genetisch denken, om een erfelijke oorzaak uit te sluiten. Er kan dus gesteld worden dat dit nog artsafhankelijk is. Naar de toekomst kan de (huisartsen)opleiding hiervoor een oplossing bieden.

b) Welke inzichten verwerft de patiënt hierdoor?

De meeste patiënten konden goed inschatten of er een familiaal voorkomen was of niet.

Toch werden enkele patiënten bij het samen opstellen en visualiseren van een genogram geconfronteerd met het aantal personen binnen hun familie die reeds ziek geweest waren/zijn. Hierdoor rees de vraag, wat dit bepaalde voor hun eigen risico en dit van hun familieleden.

> *Vb. Dame die door het opstellen van genogram, zich 'herinnert' dat een maternele tante een borstkanker heeft gehad. Dit heeft ze nooit aan behandelende specialist gezegd, gezien er nooit eerder naar een familiale anamnese werd gepolst.*



Figuur 9. Inzicht t.a.v. zijn diagnose door patiënt – beoordeeld door geneticus

c) Verdere opmerkingen van de patiënt rond dit gebeuren.

De belangrijkste opmerking vanuit het oogpunt van de patiënt naar de huisarts toe, was het tijdsgebrek om dit gesprek grondig te voeren.

Daarnaast bleek uit deze gesprekken dat de vraag rond erfelijkheid gestuwd werd door een bezorgdheid voor eigen kinderen, kleinkinderen of kinderen van broers/zussen.

De huisarts wordt gezien als een vertrouwenspersoon in het leven van de patiënt en is dus de aangewezen persoon om dit delicate gesprek te voeren.

3.3.2.2. Erfelijkheidsadvies door de huisarts.

a) Is deze interventie haalbaar in de huisartsenpraktijk?

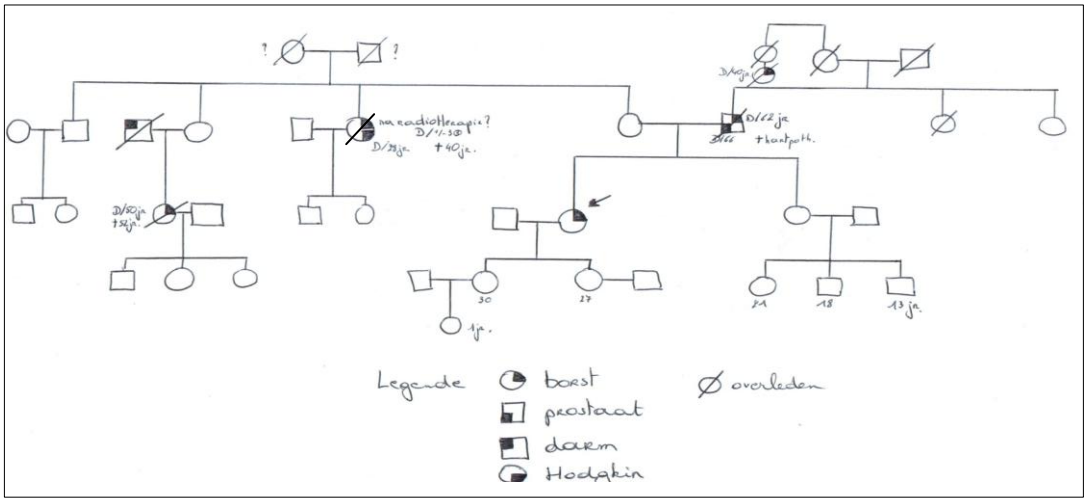
Dit praktijkproject illustreert hoe een familiale anamnese en genogram correct kunnen worden opgesteld. De gemiddelde duur van dit gesprek met de patiënten was 28,9 minuten.

Dit neemt dus meer tijd in beslag dan een gewone consultatie. Tijdens deze gesprekken werd uiteraard eerst de uitleg verschaft rond het praktijkproject. Daarna werd uitleg over erfelijke kankersyndromen verschaft. Er werd specifiek navraag gedaan over het mandaat dat de huisarts hierrond krijgt. De patiënten kregen de tijd om hun emoties rond de

kankerdiagnose te uiten. De eigenlijke afname van het genogram, na enige training, nam maximaal 15 minuten in beslag. Hierbij is het belangrijk dat een vast stramien wordt toegepast, zodat patiënt en arts zich niet verliezen in het grote verhaal.

Vaste systematiek bij het opstellen van een genogram:

1. Propositus, met huidige thuissituatie (kinderen en/of (ex)partner(s))
   + leeftijd op moment van diagnose
2. Gezin van oorsprong (broers/zussen en ouders, consanguïniteit).
   + leeftijd op moment van diagnose en/of overlijden
3. 2de graadsverwanten (grootouders en nichten/neven en tantes/nonkels)
   + leeftijd op moment van diagnose en/of overlijden
4. Afhankelijk van leeftijd van propositus, navraag rond 3de graadsverwanten.
5. HEBT U NOG IETS OP TE MERKEN



Figuur 10: Voorbeeld multi-generationele stamboom

Uit eigen ervaring in dit praktijkproject leerde ik dat dit een handeling is waarmee de huisarts nu nog niet goed vertrouwd is. Het is echter de moeite waard om dit te verwerven en deze verzamelde informatie kan later in het EMD ingebracht worden.

Hier geldt duidelijk de regel: Oefening baart kunst. Het blijft balanceren op het scherp van het mes om de relevante gegevens te distilleren uit het familieverhaal.

b) Wat is de meerwaarde van deze interventie?

In het kader van dit praktijkproject wordt deze interventie, familiale anamnese en genogram opstellen, specifiek toegepast om het erfelijke aspect bij het ontwikkelen van kanker te identificeren. Het activeert de huisarts om genetisch te denken. Personen met een verhoogd risico moeten worden geïdentificeerd en daarna correct worden verwezen naar een genetisch centrum. Indien bij iemand een kankerdiagnose als sporadisch beschouwd wordt, wordt deze persoon opgevolgd door de behandelende specialist, maar is een genetisch consult niet nodig. Familieleden worden gestimuleerd om zich volgens populatierisico te laten opvolgen.

Het doel is het correct identificeren en toepassen van risicostratificatie bij de patiënt. Uit dit project bleek dat naast het kankerrisico voor de betrokkene zelf ook een risicobepaling mogelijk wordt voor de familieleden. Daarnaast leerden we ook dat een detectie mogelijk is van andere, al dan niet erfelijke, ziekten binnen een familie. De patiënt geeft niet enkele uitleg over de familiale kankerdiagnostiek, maar ook **andere pathologieën** die gekend zijn in de familie, komen aanbod.

In dit praktijkproject werden 2 overdraagbare ziekten op deze manier in het daglicht gesteld.

> *Vb1. Binnen een familie werden 2 zussen gediagnosticeerd met borstkanker, op latere leeftijd. Binnen deze familie is de ziekte van Huntington gekend. Het autosomaal dominant overervingspatroon van de ziekte van Huntington kenmerkt de stamboom.*
>
> *Vb2. Naar aanleiding van een vraag omtrent een borstkankerrisico, distilleerden we dat haar vader 8 maagbloedingen had ten gevolge van hemofilie. Hemofilie is een X-gebonden aandoening, waardoor we met zekerheid wisten dat mevrouw een obligate draagster was.*

Als de familiale anamnese ruimer wordt geïnterpreteerd, kan het een algemeen **informatie-instrument** worden. Vaak wordt een risicostramien herkend binnen een familie.

> *Vb. Beide grootouders en de 2 oudste broers zijn overleden aan cardiale problemen. Dit zou een attente huisarts activeren om het cardiovasculair risico van deze patiënt van nabij op te volgen.*

Op deze manier kan je de patiënt beter leren kennen en de familiale omstandigheden beter kaderen. Naast de objectieve kennis van een familiale pathologie verwerven we ook veel familiale, relationele en andere informatie.

De grote uitdaging echter blijft de interpretatie van de stamboom in functie van de risicostratificatie. In volgende paragraaf worden de criteria kritisch geanalyseerd. Om deze criteria echter toe te passen moet je beslissen of 1 van de 5 verwijscriteria toegepast kunnen worden. Dit blijft een eigen interpretatie van de stamboom.

Naar mijn mening adviseer ik, bij enige twijfel, door te verwijzen. De beslissingsdrempel voor de huisarts om te verwijzen zou dus laag moet liggen bij twijfel of een criterium voldaan is. Een arts met 'theoretische' kennis van kankersyndromen zal sneller de associatie leggen tussen verschillende kankertypen. De huisarts heeft deze specialistische kennis niet, waardoor bij twijfel of eraan een criterium wordt voldaan, beter ter uitsluiting wordt doorverwezen.

> *Vb. Binnen 1 familie is een zus gekend met ovarium 'cysten', waarvoor chemotherapie. (!?!) Eén tante met een 'buikkanker', een andere nonkel met prostaatkanker. Aangezien dat de patiënt zelf niet de diagnose 'ovariumkanker' kent/ in de mond neemt, moet de 'gevaarlijkste' hypothese voor ogen gehouden worden. Daarbij komt nog dat binnen een BRCA-familie de kans op prostaatkanker, verdubbeld is.*

Hieruit volgen uiteraard ook enkel ethische vraagstukken. Dit wordt niet in detail uitgewerkt, maar volledigheidshalve moet dit toch aangehaald worden. Bij het opstellen van de stamboom en het interpreteren van de criteria voor de patiënt, wordt besloten of een kankerdiagnose al dan niet sporadisch voorkomt.

Alle verworven informatie, al dan niet relevant, voor de diagnostiek, moet met de nodige discretie behandeld worden. We denken hier vooral aan het inzagerecht in zijn eigen medisch dossier.

Wat te doen met een " incidental family finding " ? De patiënt vraagt naar een risico omtrent borstkanker, maar na familiale anamnese wijst alles in de richting van een ander (kanker) syndroom.

> *Vb. Vrouw met 1 sporadische borstkanker, binnen een familie met verschillende darmkankerdiagnosen, eventueel kaderend binnen HNPCC-syndroom.*

c)Toepasbaarheid van de verwijscriteria voor de huisarts?

A. <u>Resultaten:</u>

Er wordt een verschil in interpretatie tussen de criteria en de gouden standaard in 3 van de 35 casussen weerhouden. Dit betreft 2 vals-positieven en 1 vals-negatieve uitslag.
De gouden standaard staat in voor 12 verwijzingen en de criteria staan in voor 13 verwijzingen van de 35 casussen. In het praktijkproject vertoont 1 op de 3 patiënten een verhoogd risico. Dit is te vergelijken met de 25-30% van de kankerdiagnosen die als familiaal worden beschouwd in de literatuur.

Indextest : Indien 1 van de 5 verwijscriteria positief wordt bevonden o.b.v. genogram, is er verhoogd familiaal risico en is verwijzing, genetisch consult, nodig.

Referentietest: Beoordeling door professor in de oncologische genetica o.b.v. genogram, indien een verwijzing nodig is.

		REFERENTIETEST		
		Verwijzing = Nood aan genetisch consult (gouden standaard)	Niet doorverwijzen = Geen nood aan genetisch consult (gouden standaard)	
INDEXTEST	Positief voor verwijscriteria (minstens 1 op 5 criteria is positief)	11 a	2 b	13
	Negatief voor verwijscriteria (geen enkel criterium is positief bevonden)	1 c	21 d	22
		12	23	35

Tabel 10: Vierveldentabel

Sensitiveit = True Positives a / (a+c)	0,91667	Woordscore	LR+
Specificiteit = True Negatives d / (b+d)	0,91304	Niet significant Zwak	0-1 2-5
Positieve Predictieve Waarde PPV a / (a+b)	0,84615	Goed Sterk Zeer sterk	6-16 17 – 57 58>200
Negatieve Predictieve Waarde NPV d / (b+d)	0,95455		
Likelihood Ratio + sens / (1 - spec)	10,5413		
Likelihood Ratio – (1 - sens) / spec	0,09127		
Odds Ratio = LR+ / LR- (a x d) / (b x c)	115,5		

Tabel 11: Interpretatie van vierveldentabel

De sensitiviteit, de fractie terecht positieven, in deze studie is 91,667%. De specificiteit, de fractie terecht negatieven, bedraagt 91,304%.
Hieruit volgt dat de Positieve Predictieve waarde 84,615% is, m.a.w. indien de indextest positief is (1 op de 5 criteria positief) zou in 84,615% een genetisch consult noodzakelijk zijn.

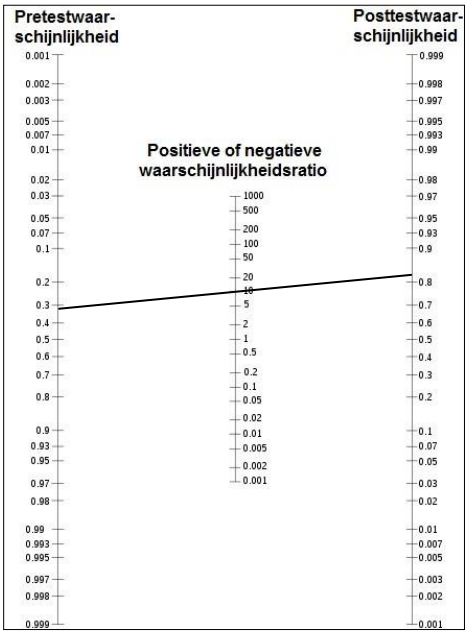
De Negatieve Predictieve Waarde is 95,455%, zodat indien de indextest negatief is (geen enkel criterium positief bevonden), er in 95,455% geen indicatie is tot een genetisch consult (geen verwijzing nodig volgens geneticus).
Bovenvermelde waarden, sensitiviteit/specificiteit en positieve/negatieve predictieve waarden, zijn sterk afhankelijk van de prevalentie van de ziekte in de patiëntenpopulatie. Indien de indextest met hoge specificiteit, een positief resultaat aanbrengt, dan is dit een sterke aantoner. (SpPin, specificiteit positief, rules in) Indien een indextest met hoge sensitiviteit, een negatief resultaat heeft, is dit een goede uitsluiter. (SnNout, sensitiviteit negatief rules out) In de huisartsenpraktijk is er voornamelijk een nood aan een goede uitsluitende test. Aangezien het de taak is van de huisarts om personen te identificeren met een vermoeden van een verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker, moet de test een goed instrument zijn om bij kankerpatiënten te kunnen bepalen of verwijzing nodig is. In dit praktijkproject is de Negatieve Predictieve Waarde 95,455%, wat een goed uitsluitende test weergeeft. De Likelihood ratio's drukken uit hoeveel keer meer een bepaald testresultaat te verwachten is bij een patiënt met de gezochte aandoening dan bij een patiënt zonder deze aandoening. De likelihood ratio is onafhankelijk van de prevalentie. De positieve Likelihood Ratio is 10, 5413. Dit wordt beschouwd als een GOED argument, m.a.w. indien de indextest positief is, vergroot de kans met een argument van 10. De odds ratio drukt de maat uit voor de sterkte van het verband tussen de indextest (5 opgestelde criteria) en de uitkomst (identificatie risicopatiënt). Hier is de odds ratio 115,5. Er is dus een sterke relatie tussen de indextest en de uitkomst, wat weergeeft dat er een sterke associatie is tussen de test en de identificatie van een risicopatiënt.
Via het theorema van Bayes kan men uit de prevalentie en de likelihood ratio de post-test-probabiliteit berekenen.

Prevalentie = voorkans (a + c) / (a + b + c + d)	0,3428
Pre-test odds prevalentie / (1- prevalentie)	0,5216
Post-test odds Pre-test odds x LH+	5,2161
Post-test probabiliteit = nakans Post-test odds / (1 + post-test odds)	0,8391

Tabel 12.Voorkans en nakans berekening.

Vereenvoudigd kan men stellen dat bij 1 op 3 personen een verhoogd familiaal risico aanwezig is, dit is de voorkans. Na het toepassen van de criteria, minimum 1 van de 5 criteria is positief bevonden, kan de post-test probabiliteit worden berekend: 0,8391.

Dit kan gevisualiseerd worden met het nomogran van Fagan:



Figuur 11. Nomogram van Fagan (T. Fagan, 1975)

B. <u>Beoordeling van de kwaliteit van het onderzoek naar de waarde van een diagnostische test.</u>

Indextest : Indien 1 van de 5 verwijscriteria positief wordt bevonden o.b.v. genogram, is er verhoogd familiaal risico en is een verwijzing, een genetisch consult, nodig.

Referentietest: Gouden standaard: Beoordeling door professor in de oncologische genetica o.b.v. genogram, indien een verwijzing nodig is.

Zowel de indextest als de referentietest werden gebaseerd op hetzelfde genogram. Beide testen werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Beide testen werden uitgevoerd bij alle patiënten. (geen verification bias) Er vond een onafhankelijke beoordeling plaats van de indextest. Er is een valide referentietoets toegepast.

De selectiebias en spectrumbias moeten ook kritisch beoordeeld worden. Zoals reeds werd besproken (cfr. 3.3.1.2. Bypassen in data-collectie) is er een zeker selectiebias bij de inclusie van dit onderzoek. Aangezien niet-mobiele en RVT-bewoners niet werden geïncludeerd, plus het feit dat de fysieke aanwezigheid een voorwaarde is (niet overleden), is er een onbewuste selectie op basis van klinische kenmerken die ervoor zorgen dat de index- en referentietest een hoger aantal positieven zullen bevatten. Dit is vast te stellen in deze cijfers. Toch kan er worden gesteld dat het een aselecte steekproef was uit de praktijkbezoekende patiënten.
De indextest werd wel degelijk onderzocht in een relevante patiëntengroep (= indicated population) zoals men die in de praktijk zou tegenkomen. Er is geen spectrumbias te melden. Verder kan de toepasbaarheid in de praktijk worden besproken. De patiënten in het praktijkproject komen overeen met de patiënten die zullen worden toegepast in de praktijk. In de ‘Methode’, zijn de methoden om de indextest uit te voeren in details omschreven zodat de test reproduceerbaar is.

Deze verwijscriteria zouden toepasbaar moeten zijn in de Belgische situatie, meer bepaald op de verschillende echelons van de gezondheidszorg, zowel eerste lijn, als tweede lijn.

3.4. Conclusie van het praktijkproject

Dit praktijkproject is een goede onderzoekstudie uitgevoerd in 2 rurale huisartsenpraktijken, met exclusie van niet-mobiele patiënten en RVT-bewoners, toegepast op levende patiënten met een kankerdiagnose in de voorgeschiedenis of als actieve ziekte. De prevalentietop van de meest voorkomende kankertypen in België, komt overeen met de top 5 in dit praktijkproject.

Er werden 35 familiale anamnesen afgenomen en het bijpassende genogram opgesteld. In dit praktijkproject werd geen enkel genogram als inadequaat beschouwd. Hoewel uit de literatuursstudie bleek dat de huisarts zichzelf niet adequaat vond om dit uit te voeren, is dit wel mogelijk voor elke huisarts.

Eenendertig van de 35 patiënten gaf de huisarts het mandaat om het familiaal risico aan te halen en te bespreken. Dit was gebaseerd op de vertrouwensrelatie die aanwezig is tussen huisarts en patiënt. Zowel patiënt zelf, als de arts, ervaarden dit als verrijkend.

Het uitvoeren van een familiale anamnese en het visualiseren aan de hand van een genogram, resulteert voor de huisarts niet enkel in een goed middel voor risicostratificatie, maar ook andere ziekten binnen de familie kunnen hierdoor aan het licht komen.

In de literatuurstudie werden geen praktisch toepasbare verwijscriteria voor eerstelijnsgezondheidszorg teruggevonden. In deze masterproef werden criteria gedistilleerd om de groep met een verhoogd familiaal risico te identificeren.
Na de toepassing van de criteria op de 35 casussen, werd een sensitiviteit van 91,667% en een specificiteit van 91,304% toegekend aan de criteria. De PPV bedraagt 84,615% en de NPV bedraagt 95,455%. De criteria kunnen als een uitsluitende test beschouwd worden. De LH+ is 10,54. De post-test probabiliteit is 83,91%.
Na een kritische beoordeling van de gecreëerde criteria en een aanvullend groter onderzoek, zouden deze mogen toegepast worden in de Belgische situatie, meer bepaald op de verschillende echelons van de gezondheidszorg.

3.5 Bronnen

Bennett, R.L., Doyle, D.L., French, K.S., & Resta, R.G. (2008). Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of Genetic Counseling, 17(5), 424-433

B. Riley, J. Culver, C. Skrzynia, L. Senter, J. Peters et al. (2012) Essential Elements of Genetic Cancer risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J. Genet Counsel 21:151-61.

http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/StichtingKankerregisterpersberichtprevalentie.pdf
http://www.kankerregister.org/media/docs/SKRstats/2012/2012-F-BEL-Abs.pdf (Februari 2015)

C. Tyler, C. Snyder. (2006) Cancer risk assessment: examining the family physician's role. J Am Board Fam Med. 19(5) 468-77.

Nomogram for Bayes' Theorem. From T. J. Fagan. [letter.] N Engl J Med 1975;293:257. Overgenomen met toelating van de Massachusetts Medical Society; copyright© (1975) Massachusetts Medical Society; alle rechten voorbehouden.

Evidence-based richtlijn Ontwikkeling: Formulier I voor het beoordelen van een artikel over de waarde van een diagnostische test. http://dcc.cochrane.org/sites/dcc.cochrane.org/files/uploads/diagnostischetest.pdf (Februari 2015)

https://pedigree.progenygenetics.com (Maart 2015)

4. Algemene discussie

In de Westerse landen is kanker de 2de grootste doodsoorzaak. Van alle kankerdiagnosen zijn ongeveer 25-30% geassocieerd met een familiaal voorkomen. Daarvan zijn zo'n 5-10% gekend met een genetisch aantoonbare mutatie. De overige 20% komen voor in familiale clusters zonder gekende genetische basis. We zouden dus verwachten dat de huisarts goed vertrouwd is met het genetisch denken. Dit is echter helemaal niet zo.
Uit de literatuurstudie blijkt dat de huisarts zichzelf niet adequaat beschouwt om een familiale anamnese af te nemen en/of een intergenerationele stamboom op te stellen. Dit reflecteert zich ook in de praktijk. Indien er al gegevens over de familiale voorgeschiedenis aanwezig zijn, zijn deze vaak insufficiënt om een correcte risicostratificatie uit te voeren want de huisarts kan zich niet baseren op aangereikte tools. Dit is niet enkel een Belgisch probleem, maar wereldwijd zijn er geen adequate, praktisch toepasbare richtlijnen voor de eerstelijns gezondheidszorgwerkers. Nochtans is het belangrijk dat de huisarts bij een kankerpatiënt het familiaal risico herkent, net zoals hij bij een hartpatiënt de cardiovasculaire risico's herkent.
In een poging hieraan tegemoet te komen, werden uit de literatuurstudie, nieuwe criteria gefilterd. De kans op het detecteren van een familiale kankerdiagnose, werd aan de hand van volgende criteria geoptimaliseerd : kanker ontwikkelen

- op jongere leeftijd dan normaliter
- bij ander geslacht dan normaliter
- met multiple primaire tumoren
- bij 2 of meer verwanten met dezelfde of gerelateerde kankers
- van een zeldzaam voorkomend type tumor, geassocieerd met andere defecten

Met deze beperkte, eenvoudige criteria en een grondig uitgewerkt genogram, bieden we een heel goed werkmiddel aan.

Als we dit praktijkproject kritisch bekijken, kan worden vastgesteld dat het een goede onderzoeksstudie is, uitgevoerd in 2 rurale huisartsenpraktijken.

We kunnen ons ook een goed beeld vormen van de kracht van deze bovengenoemde criteria. De criteria hebben een sensitiviteit van 91,667% en een specificiteit van 91,304%. De PPV bedraagt 84,615%. De NPV, negatieve predictieve waarde, is 95,455%. Met andere woorden als geen enkel criterium positief is, is er in 95,4% geen genetisch consult nodig. Deze criteria kunnen dus worden beschouwd als een goede uitsluitende test. De criteria hebben een Positieve Likelihood Ratio van 10, 54, een goed argument. Via het theorema van Bayes kan men uit de prevalentie en de likelihood ratio de post-test-probabiliteit berekenen, die 83,91% bedraagt.

Deze studie heeft ook een aantal beperkingen. Dit studieproject includeert slechts 35 patiënten, waarbij de familiale anamnese werd afgenomen. Om geïncludeerd te worden in deze studie moest de persoon in leven zijn en actief op consultatie komen. Algemeen kan er gesteld worden dat er een sociale selectie is, ook omwille van het type huisartsenpraktijk, waar dit project is uitgevoerd. Het betreft ook enkel patiënten van Kaukasische afkomst.

Deze studie zou dus in de toekomst moeten herhaald worden in verschillende praktijken, ruraal en stedelijk, door middel van een aselecte steekproef op basis van EMD-gecodeerde kankerdiagnosen, zodat een grotere en gevarieerdere populatie wordt geïncludeerd. Bij grotere studies kan eventueel geopteerd worden om de genogrammen te laten toetsen door 2 genetici, zodat de gouden standaard 2 maal geverifieerd wordt.

Hopelijk zet deze Masterproef aan om huisartsen te motiveren om dit op te nemen in hun actieve praktijk. De haalbaarheid hiervan werd duidelijk aangetoond. De huisarts krijgt hiervoor het mandaat van de patiënt. De gemiddelde duur van een gesprek was 28,86 minuten. Geen enkel genogram werd als inadequaat beschouwd. Het is dus praktisch haalbaar voor de huisarts om dit correct uit te voeren.

Het afnemen van een uitgebreide familiale anamnese en het uittekenen van een genogram zou in de toekomst kunnen worden aangeleerd tijdens opleidingen en informatie-avonden. In de toekomst zou ook moeten worden nagedacht om patiënten die spontaan minder kennis hebben over hun familiale antecedenten toch te kunnen aanspreken en te incorporeren in grotere studies. Dit is een grote extra uitdaging voor de huisarts en misschien kan dit in samenwerking met genetische centra of behandelende specialisten.

5. Abstract

Family Finding, make the puzzle!

Het identificeren van families met een predispositie voor het ontwikkelen van kanker binnen de huisartspraktijk.

Haio: Riet Derycke
Promotor: prof. dr. Sara Willems
Co-promotoren: dr. Piet Van Denbussche
prof.dr. Eric Legius

Context : In de Westerse landen is kanker de 2de grootste doodsoorzaak. Hoewel we in de huisartsenpraktijk voortdurend geconfronteerd worden met kankerdiagnostiek, wordt er nagenoeg geen risicostratificatie uitgevoerd. Naast de gekende omgevingsfactoren is de familiale voorbeschiktheid een belangrijke component. Het detecteren van deze susceptibiliteit is cruciaal. De huisarts beschouwt zichzelf niet adequaat om een correcte familiale voorgeschiedenis en genogram op te stellen. Er zijn geen consensuscriteria in de literatuur omschreven die toepasbaar zijn op eerste lijnsniveau.

Onderzoeksvragen: In de literatuurstudie werd nagegaan hoe erfelijkheidsadvies binnen de huisartsenpraktijk werd ervaren: epidemiologie, barrières en hoe dit correct uit te voeren. Correcte verwijzing door middel van een praktisch werkinstrument, het creëren van praktische criteria, werd als einddoel van de literatuurstudie beschouwd.
In het praktijkproject worden 35 casussen/families geanalyseerd. Is het afnemen van een familiale voorgeschiedenis en het opstellen van een genogram mogelijk in de huisartsenpraktijk? Welke meerwaarde brengt dit bij voor enerzijds de patiënt en zijn familie, en anderzijds de huisarts? Zijn de gecreëerde verwijscriteria bruikbaar in de praktijk?

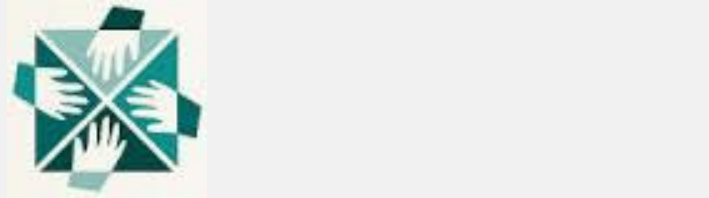
Methode : De literatuurstudie werd verricht in Medline via Pubmed, specifiek gericht naar erfelijkheidsadvies binnen de eerstelijnsgezondheidszorg.
Voor het praktijkproject werden 35 personen gevraagd om deel te nemen aan dit project. Deze personen hadden in hun actieve pathologieën of in hun voorgeschiedenis een kankerdiagnose. Per patiënt werd genoteerd: gegevensverzameling ivm kankerdiagnose, genogram, toepassing verwijscriteria, tijdsduur van het gesprek, rol van de huisarts in dit alles en inzicht van patiënt in ziekte-overerfbaarheid.

Resultaten : De literatuurstudie resulteerde in 17 artikels. Aangezien 25-30% van de kankerdiagnosen gekaderd kan worden in een familiale voorbeschiktheid is risicostratificatie zeer belangrijk. In de huisartsenpraktijk wordt er nagenoeg geen erfelijkheidsadvies gegeven, omwille van tijdsgebrek en gebrek aan kennis m.b.t. familiale kankersyndromen. De huisarts voelt zich niet adequaat om familiale anamnese en een genogram op te stellen. Er zijn geen verwijscriteria, specifiek op eerstelijnsniveau, gekend.
Tijdens het praktijkproject werden de resultaten uit de literatuurstudie geverifieerd. Eenendertig van de 35 patiënten gaven de huisarts het mandaat om de familiale risicobepaling aan te reiken en te bespreken. Er werd geen enkel genogram als inadequaat beschouwd. Een huisarts moet zichzelf dus stimuleren om deze uitdaging aan te gaan. De gemiddelde duur van een gesprek was 28,86 minuten, inclusief uitleg over de Masterproef. Hier geldt dus: Oefening zorgt voor goede resultaten, binnen beperkte tijdsspanne. Na een kritische beoordeling van de gecreëerde criteria, zouden deze mogen toegepast worden in de Belgische situatie, meer bepaald op de verschillende echelons van de gezondheidszorg. De criteria zijn zowel sensitief als specifiek (91%). De NPV, negatieve predictieve waarde, is 95,455%, m.a.w. als geen enkel criteria positief is, is er in 95,4% geen genetisch consult nodig. De criteria hebben een Positieve Likelihood Ratio van 10, 54, een goed argument. Via het theorema van Bayes kan men uit de prevalentie en de likelihood ratio de post-test-probabiliteit berekenen, die 83,91% bedraagt. Dit verkennend onderzoek nodigt uit tot grotere studies zonder inclusiebias.

Conclusie: Erfelijkheidsdetectie is nog niet geïncorporeerd in de hedendaagse huisartsenpraktijk. Deze Masterproef toonde aan dat dit wel degelijk mogelijk is binnen een huisartsenpraktijk. Door opleiding en bijscholing moeten de huisartsen leren genetisch te denken. Toekomstgericht is het een uitdaging om alle praktiserende huisartsen te activeren om de familiale voorgeschiedenis te integreren in hun patiënten begeleiding. In dit studieproject werden 5 criteria aangebracht die kunnen dienen als een eenvoudig, praktisch en bruikbaar werkinstrument voor de huisarts.

6. Bijlagen

Bijlage I: Gegevensverzameling per patiënt.





GEGEVENSVERZAMELING
NIET-INTERVENTIONEEL ONDERZOEK

HET IDENTIFICEREN VAN FAMILIES MET EEN PREDISPOSITIE VOOR HET ONTWIKKELEN VAN KANKER, BINNEN DE HUISARTSPRAKTIJK.

A) PERSOONLIJKE GEGEVENSVERZAMELING

REFERENTIENUMMER	
INITIALEN	
GESLACHT	M / V
ETNICITEIT	KAUKASISCH – AFRIKAANS – AZIATISCH – ANDER
TOESTEMMING MEDISCH DOSSIER	JA / NEEN
ONSET DIAGNOSE	. . JAAR
PRIMAIRE TUMOR	
TYPE	
STAGING	
BEHANDELING	

B) FAMILIALE GEGEVENSVERZAMELING

FAMILIELID	PRIMAIRE KANKER	ONSET-LEEFTIJD	+

C) GENOGRAM

D) SELECTIE-CRITERIA

- Individuen of 1ste graadsverwanten met **multiple primaire tumoren**. *vb. 2 primaire borsttumoren bij dezelfde vrouw.*	Ja	Nee
- Individuen, gediagnosticeerd met een **jongere leeftijd** dan populatie bij diagnose (early-onset). *vb. Borstkanker, jonger dan 40 jaar.*	Ja	Nee
- Individuen met tumor bij een **ander gender** dan normaal. *vb. Borstkanker bij man.*	Ja	Nee
- Individu met 2 of meer verwanten met **dezelfde of gerelateerde kankers**, waarvan 1 persoon jonger dan 50 jaar. *vb. Prostaatkanker bij 2 broers, waarvan 1 op de leeftijd van 48 jaar.*	Ja	Nee
- Individuen of 1ste graadsverwanten met een **zeldzaam voorkomend type** tumor, al dan niet geassocieerd met geboortedefecten of andere fysische gebreken of huidlaesies. - *vb. Café-au-lait-vlekken, Neurofibromatose-syndroom.*	Ja	Nee

Bijlage II: Verzoek tot advies van het ethisch comité betreffende onderzoeksproject

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE

NIET-INTERVENTIONEEL ONDERZOEK

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

HET IDENTIFICEREN VAN FAMILIES MET EEN PREDISPOSITIE VOOR HET ONTWIKKELEN VAN KANKER, BINNEN DE HUISARTSPRAKTIJK.

2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER(S)

PROMOTOR
- NAAM: PROF. DR. WILLEMS S.
- FUNCTIE: ZELFSTANDIG ACADEMISCH PERSONEEL
- UNIVERSITEIT: UGENT
- FACULTEIT/VAKGROEP:HUISARTSGENEEKSUNDE EN EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG
- E-MAIL: Sara.Willems@UGent.be
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PROF. DR. DE MAESENEER J

CO-PROMOTOR
- NAAM: PROF. DR LEGIUS E.
- FUNCTIE: DIENSTHOOFD CENTRUM MENSELIJK ERFELIJKHEID, UZ GASTHUISBERG LEUVEN
- UNIVERSITEIT: KULEUVEN
- FACULTEIT/VAKGROEP:MENSELIJK ERFELIJKHEID – LEUVEN
- E-MAIL: ERIC.LEGIUS@UZLEUVEN.BE

CO-PROMOTOR
- NAAM: DR VANDEN BUSSCHE P.
- FUNCTIE:PRAKTIJKASSISTENT
- UNIVERSITEIT: UGENT
- FACULTEIT/VAKGROEP:HUISARTSGENEEKSUNDE EN EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG
- E-MAIL: DEBURG.PIET@SKYNET.BE

3. GEGEVENS VAN DE HOOFDONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM: DR. DERYCKE R
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: KULEUVEN
- FACULTEIT: GENEESKUNDE
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0474/73.41.67
- E-MAIL: RIET_DERYCKE@HOTMAIL.COM

4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR. VIAENE M
- ADRES: SINT-GERMANUSPLEIN 14, 8800 ROESELARE
- TELEFOONNUMMER: 051/22.11.36
- E-MAIL: MARCVIAENE@HOTMAIL.COM
- TYPE-PRAKTIJK: GROEPSPRAKTIJK

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- PROJECTNUMMER ETHISCHE COMMISSIE: /
- NAAM ONDERZOEKER: /
- DATUM GOEDKEURING: /

6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)

- START ONDERZOEK: 31/03/2014
- EINDE ONDERZOEK: 31/03/2015

7. SOORT ONDERZOEK

➔ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK: NIEUWE KANKERDIAGNOSE PERIODE
➔VERZAMELEN VAN PATIËNTENGEGEVENS, DIE KLINISCH STANDAARDGEGEVEN ZIJN
➔VRAGENLIJSTEN
➔INTERVIEW

8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL VERSTAANBAAR VOOR MENSEN NIET GESPECIALISEERD IN DE MATERIE, VERWIJS NIET ALLEEN NAAR EEN BIJGEVOEGD PROTOCOL.

CFR. PROTOCOL

VAN ALLE KANKERDIAGNOSEN HEEFT ONGEVEER 20% EEN FAMILIAAL VOORKOMEN. BINNEN DEZE GROEP IS ER BIJ 3% EEN GEKENDE GENETISCHE BASIS. DE CORRECTE IDENTIFICATIE VAN HET FAMILIALE PATROON IS BELANGRIJK VOOR VROEGTIJDIGE DETECTIE EN MOGELIJKS PREDICTIEF ONDERZOEK. HUISARTSEN ZOUDEN VERTROUWD MOETEN WORDEN MET HET ADEQUAAT AFNEMEN VAN EEN PERSOONLIJKE EN FAMILIALE ANAMNESE EN HET OPSTELLEN VAN EEN MULTI-GENERATIONELE STAMBOOM.
DE VERTROUWENSFUNCTIE VAN DE HUISARTS EN DE DOOR HEM GEKENDE INTRAFAMILIALE CONTACTEN VORMEN EEN VEILIGE VOEDINGSBASIS OM DEZE INGRIJPENDE DIAGNOSTIEK BESPREEKBAAR TE MAKEN.
DIT ONDERZOEKSPROJECT, GEBASEERD OP EEN KRITISCHE LITERATUURSTUDIE, POOGT RICHTLIJNEN TE CREËREN VOOR DE HUISARTS BIJ HET !DENTIFICEREN VAN FAMILIES MET EEN VERHOOGD KANKER-RISICO.

VOOR ELKE PROEFPERSOON OMVAT DIT ONDERZOEK 1 GESPREK VAN ONGEVEER 30 MINUTEN. DIT GESPREK START MET DE PERSOONLIJKE ANAMNESE, GEVOLGD DOOR HET VERZAMELEN VAN DE FAMILIALE ANAMNESE. DE ONDERZOEKER ZAL VRAGEN STELLEN IN VERBAND MET UW GEZONDHEIDSSITUATIE, KANKERDIAGNOSE EN KANKERBEHANDELING. VERDER ZAL MEN SPECIFIEK DE FAMILIALE SITUATIE NAVRAGEN. HIERMEE WORDT EEN NAUWKEURIG GENOGRAM, STAMBOOM, GETEKEND. DIT GENOGRAM WORDT IN HET VERVOLG VAN DIT GESPREK ALS COMMUNICATIE MIDDEL NAAR DE BETROKKEN PERSONEN GEBRUIKT.
AANGEZIEN ER GEEN LICHAMELIJK ONDERZOEK PLAATSVINDT, NOCH BLOEDNAMEN WORDEN VERRICHT, ZULLEN ER GEEN FYSIEKE KLACHTEN ONTSTAAN DOOR DEELNAME AAN DIT ONDERZOEKSPROJECT.
BELANGRIJK IS ECHTER DAT DE PROEFPERSOON ER ZICH BEWUST VAN IS DAT HET OPSTELLEN VAN EEN GENOGRAM SOMS CONFRONTEREND KAN ZIJN. GEZIEN EEN NAUWKEURIGE FAMILIALE ANAMNESE WORDT VERRICHT, KAN DIT FAMILIAAL EMOTIONEEL GEVOELIG LIGGEN EN ONRECHTSTREEKS NIEUWE INZICHTEN TEWEEG BRENGEN VOOR DE PROEFPERSOON EN ZIJN FAMILIE. DE VERZAMELDE GEGEVENS ZULLEN ENKEL IN KADER VAN DIT ONDERZOEKSPROJECT WORDEN GEBRUIKT EN NOOIT ALS INDICATIE OM VERDERE DIAGNOSTISCHE STAPPEN TE ONDERNEMEN.

ALS UIT DIT ONDERZOEK CORRECTE RICHTLIJNEN GEDISTILLEERD WORDEN, KUNNEN DEZE WORDEN TOEGEPAST BINNEN DE HUISARTSPRAKTIJK OM DEZE DELICATE MATERIE BESPREEKBAAR TE MAKEN.

9. IS HET ONDERZOEK

⇨ EPIDEMIOLOGISCH
⇨ DIAGNOSTISCH,
TOEPASSEN VAN LITERATUURSTUDIE: FAMILIALE ANAMNESE, GENOGRAM EN RISICOSSTRATIFICATIE

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

⇨ NEEN

11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE

FACULTEIT GENEESKUNDE : UGENT

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN :

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?

➔JA

PATIËNTEN MET EEN FAMILIAAL VERHOOGD RISICO OP HET ONTWIKKELEN VAN KANKER.

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN ?

➔ JA

C. AANTAL PROEFPERSONEN:

- AFHANKELIJK VAN AANTAL KANKERDIAGNOSE IN PRAKTIJK :
  GEMIDDELD 10 PATIËNTEN / JAAR PER ARTS
  GROEPSPRAKTIJK MAXIÙMAAL TOT 30 DIAGNOSEN / JAAR.
- AFHANKELIJK VAN MOTIVATIE BIJ PATIËNTEN

D. LEEFTIJD : MEERDERJARIGEN, 18 JAAR EN OUDER

E. GESLACHT : MAN EN VROUW

F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD?

- PRAKTIJKPOPULATIE
- NIEUWE KANKERDIAGNOSE
- VANAF 18 JAAR EN OUDER
- BEREID TOT FAMILIALE ANAMNESE
- PERIODE: 03/2014 TOT 03/2015

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

- JA

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK ?

SCHRIFTELIJK :

➔ JA

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIENTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN, ...)

➔ NEEN

C. GAAT HET OM KINDEREN?

➔NEEN

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD

➔JA

15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD ?

➔JA

16. VERZEKERING

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.
WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN.

17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK ?

⇨ NEEN

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN ?

⇨ NEEN

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN ?

⇨ NEEN

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN ?

⇨ JA

19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP:

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

⇨ WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT

B. WELKE ZIJN DE MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN HET PREPARAAT ONDER STUDIE ?
(DE BIJWERKINGEN MOETEN EVENEENS DUIDELIJK VERMELD WORDEN IN HET INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VAN DE DEELNEMER)

CFR. INFORMATIEBRIEF:

"WAT KUNNEN DE GEVOLGEN ZIJN VAN DEELNAME AAN DIT ONDERZOEK?

AANGEZIEN ER GEEN LICHAMELIJK ONDERZOEK, NOCH BLOEDNAMEN WORDEN VERRICHT, ZULLEN ER GEEN FYSIEKE KLACHTEN ONTSTAAN DOOR DEELNAME AAN DIT ONDERZOEKSPROJECT.
U MOET ZICH ER BEWUST VAN ZIJN DAT HET OPSTELLEN VAN EEN STAMBOOM, SOMS CONFRONTEREND KAN ZIJN. GEZIEN EEN NAUWKEURIGE FAMILIALE ANAMNESE WORDT VERRICHT, KAN DIT FAMILIAAL EMOTIONEEL GEVOELIG LIGGEN EN ONRECHTSTREEKS NIEUWE INZICHTEN VOOR U TEWEEG BRENGEN.
DE VERZAMELDE GEGEVENS ZULLEN ENKEL IN KADER VAN DIT ONDERZOEKSPROJECT WORDEN GEBRUIKT EN NOOIT ALS INDICATIE OM VERDERE DIAGNOSTISCHE STAPPEN TE ONDERNEMEN.
ALLE VERZAMELDE FAMILIALE GEGEVENS ZIJN STRIKT VERTROUWELIJK. DE ONDERZOEKER ZAL NOOIT DERDEN CONTACTEREN."

20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN

⇨ NEEN

INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)

21. WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE ?

///

22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?

➔NEEN

23. INDIEN HET OM EEN NIEUWE SUBSTANTIE GAAT, HEEFT DE ONDERZOEKER KENNIS GENOMEN VAN HET VOLLEDIG TOXICOLOGISCH, DIERFARMACOLOGISCH EN HUMAAN DOSSIER ?

///

24. WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?

///

25 . FINANCIËLE OVEREENKOMST

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

⇨ NIET VAN TOEPASSING

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

VIVA HUISARTSEN

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM : 24-3-'14
NAAM : Derycke Riet
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM : 24/3/14
NAAM : Viaene Marc
HANDTEKENING :

DR. Marc Viaene
1-32999-85-004
DR. Charlotte Herreman
1-37012-49-004
DR. Riet Derycke
HAIO 1-37216-39-006

St.Germanusplein 14
8800 Roeselare

PROMOTOR

DATUM : 13/03/14
NAAM : S. WILLEMS
HANDTEKENING :

CO-PROMOTOR

DATUM : 13/3/2014
NAAM : P Vanden Bussche
HANDTEKENING :

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM : 21.3.2014
NAAM : PROF DE MAESENEER J.
HANDTEKENING :

i.o. A De Sutter

Bijlage III: Goedgekeurd protocol.

Identification of Families at High risk for Cancer Susceptibility

by the General Practitioner

Haio	dr. Derycke R
Promotor	prof. dr. Willems S
Co-promotor	prof. dr. Legius E
	dr. Vanden Bussche P

Context:

Five to 10% of all cancers have an hereditary basis. Therefore the general practitioner, GP, plays a pivotal role in identifying families with an increased risk for developing cancer. However it is noticed that there are frequently gaps in the documentation of family cancer by primary care providers, but even more surprising is the incomplete documentation of family cancer history in the specialized oncology settings. The competency in genetics and genomics have to be increased across all health care disciplines and more specific by the GP, situated in primary care setting. Therefore the GP should have a basic knowledge concerning cancer syndromes.
GPs need to have the skills of basic genetic counseling. Genetic counseling is defined as the process of helping people understanding and adapting the medical, physiological and familiar implications of genetic contributions to the disease. These crucial role will only increase along with the development of the molecular testing for cancer predisposition syndromes.
A general practitioner should have notice of the family pedigree and of all the information of the primary tumors: type, onset and place. This should result in a strategy to categorize family history into average, moderate and high genetic risk. So that the GP should follow the individuals with an average risk as the general population, moderate-risk persons require indeed an increased surveillance at risk organs, whereas high-risk groups require cancer genetics consultation. In the high-risk group the inheritance pattern should be an indication to refer to a specialized centre, where mutation detection is possible.

Description of state-of-art in the area concerned

Different specialized risk assessment methods and scoring systems do exist parallel to each other, dependent of specialized setting. The GP is not familiar with all of these different criteria of each specific field. For example Amsterdam criteria for HNPCC germ cell mutation, Manchester scoring system for BRCA1 or 2 mutation, ...

The application of a correct risk stratification results in an identification of an hereditary susceptability and can show a presymptomatic diagnosis of affected family members before the onset of the disease. This results in a more optimal care and less social costs if these families with an high risk are correct identified and potentially threated preventive.

Purpose:

The purpose of this investigation is creating new guidelines for the GP for a correct identification of families at high risk for cancer susceptibility, resulting in a right risk stratification.

An overarching algorithm should depict the multistep process of identifying an inherited susceptibility cancer family. After a correct identification, based on the algorithm, a more accurate prediction of the likelihood of a given mutation can be explained by the GP, followed by referring to the specialized centers.

Method:

After performing literature, a summary will be made to get the GP more familiar with the cancer susceptibility syndromes, the modes of inheritance (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, chromosomal or complex) and to know the chance of developing cancer if an inherited susceptibility exists or quantifying the cancer risk with or without known gene susceptibility mutation, with different penetrance.

The algorithm/summary can be spread as an article, a leaflet or as a software package, depending of time and investigation.

These new guidelines will be applied in some cases, to check their utility in general practices.

In the future, there has to be an investigation in the knowledge and tools of the family physician concerning the genetic counseling.

This can be a pilot study, that hopefully reaches the majority of the GPs. This project can play an exemplary role between the GP and specialized genetic centers. The development of laborious criteria for the GP is compulsory for the recognition of family cancer syndromes, so that high risk families are diagnosed faster. This is beneficial for the health care system to screen these patients before providing surveillance, prevention or therapeutic strategies. The challenge for the clinician is to identify the subset of patients who are most likely to benefit from costly genetic testing.

Date and Signature:

Haio

PO VIVA Huisartsen

Promotor Prof S Willems

Co: P Vanden Bussche

Co-promotor

Coördinator

Dr. Marc Viaene
1 32999 85 004
Dr. Hilde Vandeleenette
1 35918 76 004

St. Germanusplein 14
8000 Bonsdorp

Bijlage IV: Gunstig advies Ethisch Comité.

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. K. Vandewoude

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Sara WILLEMS
ALHIER

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2014/0320	02-apr-14	Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Het identificeren van families met een predispositie voor het ontwikkelen van kanker, binnen de huisartspraktijk
- MAnaMA Riet Derycke

Belgisch Registratienummer: B670201420691

* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie ontvangen 31/03/2014)
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier (aangepaste versie ontvangen 31/03/2014)
* Vragenlijst
* Protocol (aangepaste versie ontvangen 31/03/2014)
* Antwoord onderzoeker ontv. 31/03/2014 op opmerkingen EC dd. 27/03/2014

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. S. WILLEMS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 2/04/2014. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 2/04/2015, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 2/04/2014. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 2/04/2015, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 15/04/2014
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 15/04/2014

° *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
° *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
° *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
° *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
° *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
° *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Wendy Van de Velde
09/332 56 13
wendy.vandevelde@uzgent.be

./.

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2014/0320	02-apr-14	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2014/0320

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee
Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Wendy Van de Velde
09/332 56 13
wendy.vandevelde@uzgent.be