

## Kanker en Erfelijkheid



Em. Prof. dr. Joep Geraedts  
Gezondheidsuniversiteit Maastricht  
3 december 2014

Maastricht UMC+



Maastricht UMC+

## Borstkanker

Jaarlijks bij ongeveer 13.000 vrouwen in Nederland voor het eerst de diagnose borstkanker gesteld.

Maastricht UMC+

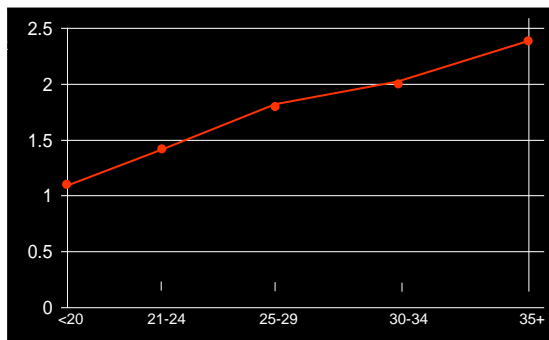
### Kans op borstkanker afhankelijk van leeftijd waarop puberteit begint

Leeftijd	Kans
<12	1.00
12	0.91
13	0.82
14	0.85
≥15	0.77

Brinton et al., 1988

Maastricht UMC+

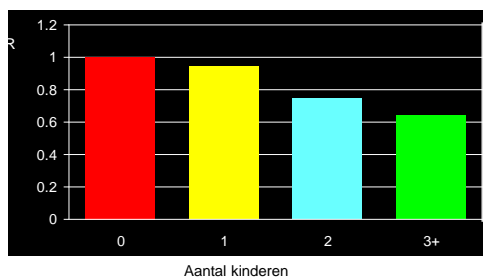
### Borstkanker en leeftijd eerste kind



Maastricht UMC+

Bain et al., 1981

### Borstkanker en aantal kinderen



Maastricht UMC+

(van den Brandt et al, 1993)

### Borstkanker en leeftijd menopouse

Leeftijd menopouse	Risico
<45	1.0
45-49	1.3
50-54	1.5
≥55	2.0

Maastricht UMC+

Pike et al., 2002

### Borstkanker en aantal verwanten met borstkanker

Aantal eerstegraads verwanten* met borstkanker	Risico
0	1.00
1	1.80
2	2.93
≥ 3	3.90

\* Moeder, zus of dochter

Maastricht UMC+

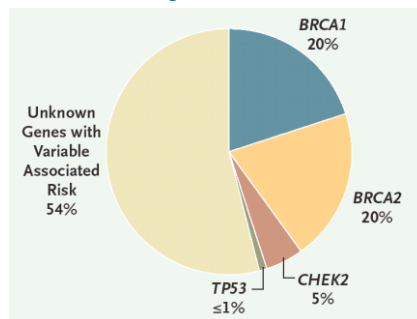
Collaborative group, 2001

### Borstkanker

Jaarlijks bij ongeveer 13.000 vrouwen in Nederland voor het eerst de diagnose borstkanker gesteld. Bij ongeveer 5 tot 10% van deze diagnoses gaat het om een erfelijke vorm. Per jaar wordt de aandoening bij 100 mannen vastgesteld.

Maastricht UMC+

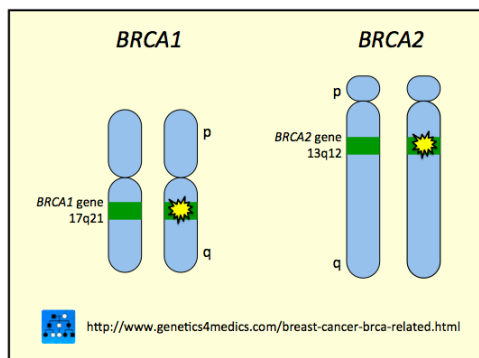
### Gen mutaties in families met aanwijzingen voor erfelijke aanleg voor borstkanker



Maastricht UMC+

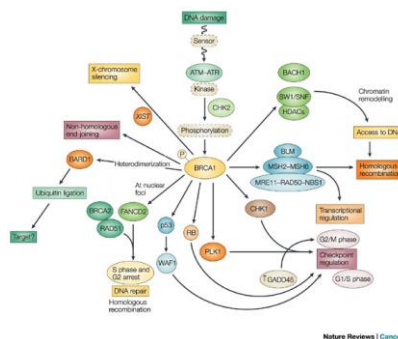
Wooster, 2003

### BRCA 1 EN 2



Maastricht UMC+

### BRCA1



Maastricht UMC+

### Vormen van Erfelijke Kanker

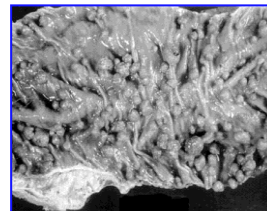
1. Erfelijke borst en/of eierstokkanker
2. Familiaire Adenomeuze Polyposis (FAP) of Gardner's syndroom: poliepen in de darm die kwaadaardig kunnen worden
3. Li-Fraumeni syndroom: diverse soorten kanker
4. Peutz-Jeghers syndroom: poliepen in de darmen en een verhoogde kans op verschillende vormen van kanker
5. Lynch syndroom: sterk verhoogde kans op darmkanker, niet berustend op poliepen
6. Multipel Endocriene Neoplasie (MEN) syndromen: verschillende aandoeningen met verhoogde kans op kanker in klieren
7. Familiaire Atypische Multipel Melaanoma (FAMMM) syndroom: erfelijke huidkanker (melanoom)
8. Von Hippel-Lindau (VHL) syndroom: aandoening waarbij op verschillende plekken in het lichaam tumoren kunnen ontstaan.
9. Retinoblastoom: vorm van oogkanker die soms erfelijk is.

Maastricht UMC+

### Familial Adenomatous Polyposis (F.A.P.)

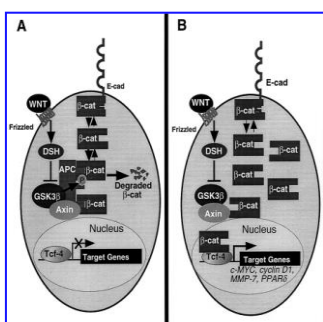
**Kenmerken:**

- Honderden adenomeuze poliepen in dikke darm en endeldarm
- Zeer hoog risico op kanker (100 %)
- Gemiddelde leeftijd: 40 jaar



Maastricht UMC+

### APC: Tumor suppressor gen



Maastricht UMC+

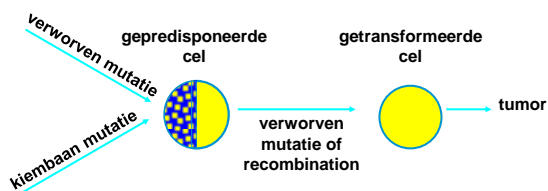
Normale situatie FAP: APC mutatie

### Genetica en kanker

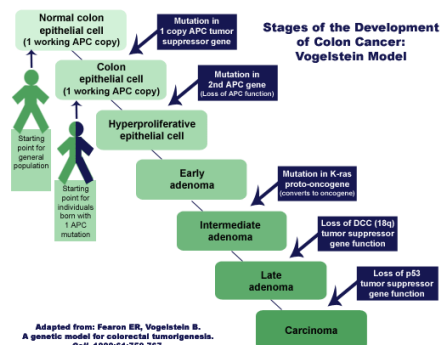
- Activatie van (proto)oncogenen
- Inactivatie van tumorsuppressorgenen

Maastricht UMC+

### Inactivatie van tumor suppressor genen



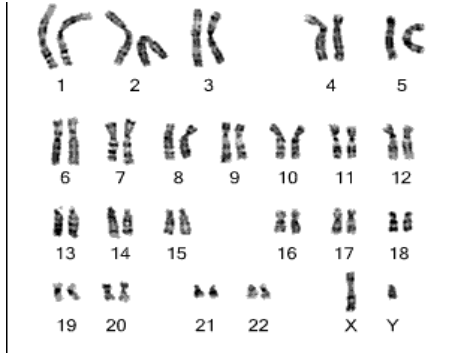
Maastricht UMC+



Maastricht UMC+

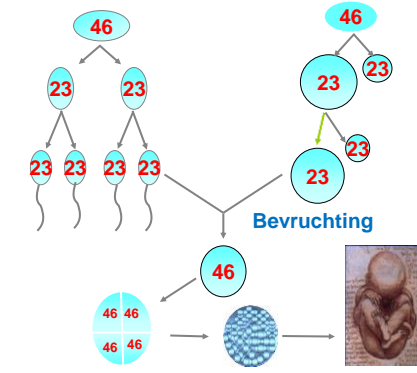
Adapted from: Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61:759-767.

**46 chromosomen**  
23 van vader, 23 van moeder



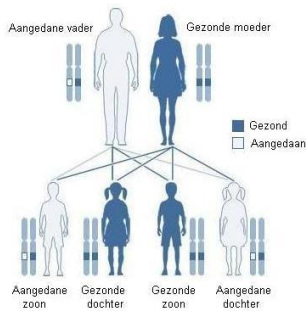
Maastricht UMC+

**Man** **Vrouw**



Maastricht UMC+

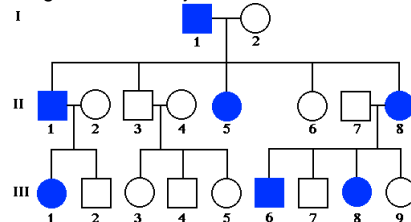
**Dominante overerving**



Maastricht UMC+

**Autosomaal dominante erfelijkheid**

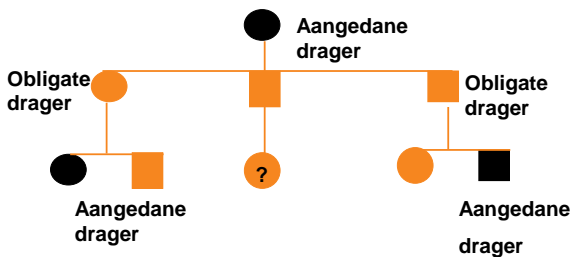
**Dominant:** slechts een van de twee genen hoeft gemuteerd te zijn om kenmerk te veroorzaken



- Zonen en dochters zijn even vaak aangedaan;
- Aangedane individuen hebben tenminste één aangedane ouder, tenzij er sprake is van *incomplete penetrantie*;
- Een kind van een aangedane en een niet aangedane ouder heeft een risico van 50% om de ziekte te krijgen;

Maastricht UMC+

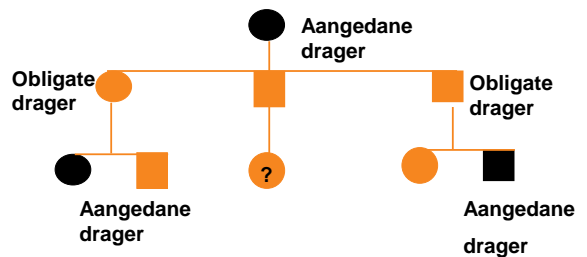
**Penetrantie**



Maastricht UMC+

**Penetrantie**

$$\text{Penetrantie} = \frac{3 \text{ aangedane dragers}}{2 \text{ obligate} + 3 \text{ aangedane}} = 0,6 \text{ or } 60\%$$



Maastricht UMC+

## Penetrantie van BRCA genen

	BRCA1	BRCA2
Borstkanker	85%	70%
Eierstokkanker	50%	15%
Andere vormen van kanker	prostaat	alvleesklier

Maastricht UMC+

## Kenmerken van de patiënt met erfelijke vorm van kanker

- Jongere leeftijd
- Dubbelzijdig
- Meerdere tumoren

Maastricht UMC+

## Kenmerken van de familie

- Meerdere naaste verwanten met dezelfde tumor
  - Bijvoorbeeld darmkanker
- Meerdere naaste verwanten met karakteristieke combinaties van tumoren
  - Bijvoorbeeld borst- en eierstokkanker

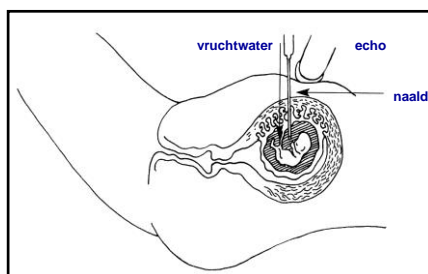
Maastricht UMC+

## ALTERNATIEVEN VOOR PAREN MET EEN VERHOOGD RISICO

- Het risico accepteren
- Afzien van kinderen / adoptie
- KID / eiceldonatie
- **Prenatale diagnostiek**
- Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

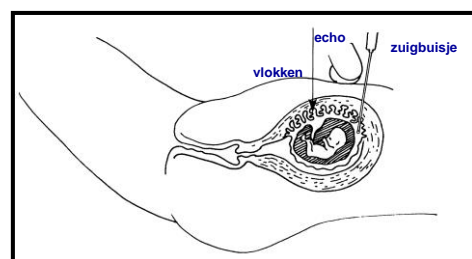
Maastricht UMC+

## Vruchtwaterpunctie



Maastricht UMC+

## Vlokkentest



Maastricht UMC+

## Prenatale diagnostiek

	Vlokkentest	Vruchtwaterpunctie
Zwangerschapsduur	Vanaf 12 weken	Vanaf 16 weken
Risico dat test mislukt	3 %	1%
Risico van miskraam t.g.v. ingreep	Ongeveer 1 %	Minder dan 0,5 %
Zwangerschapsafbreking	Poliklinisch	Opname in ziekenhuis

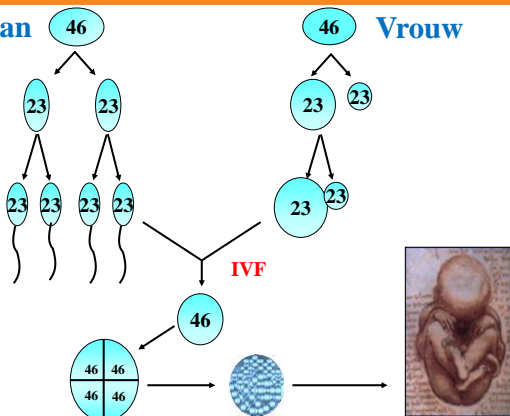
Maastricht UMC+

## ALTERNATIEVEN VOOR PAREN MET EEN VERHOOGD RISICO

- Het risico accepteren
- Afzien van kinderen / adoptie
- KID / eiceldonatie
- Prenatale diagnostiek
- **Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)**

Maastricht UMC+

## Man 46 Vrouw 46



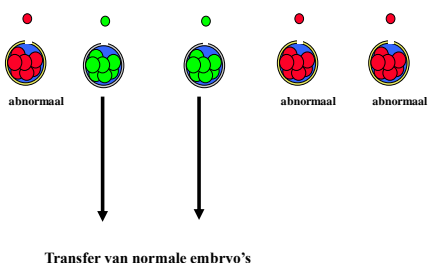
Maastricht UMC+

1978

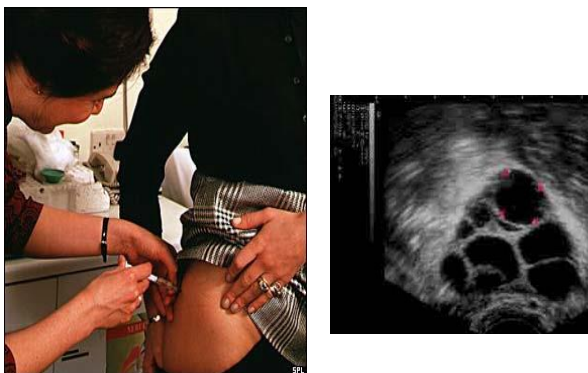


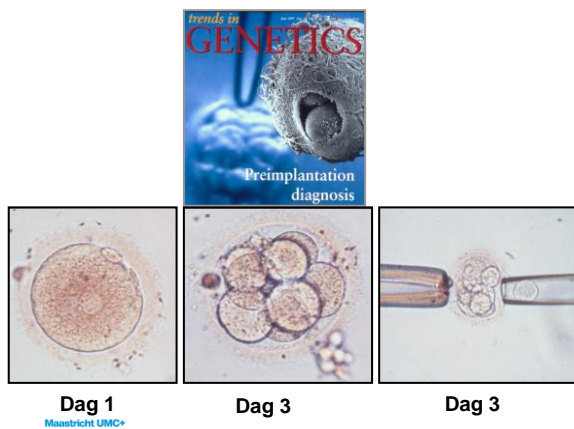
Maastricht UMC+

## Principe van PGD = Embryoselectie

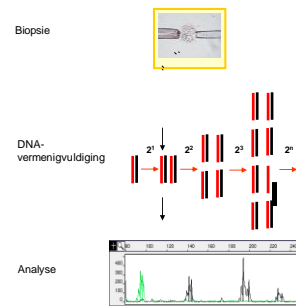


## Hormonale stimulatie





## Genetisch onderzoek van één cel

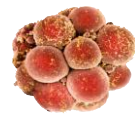


Maastricht UMC+

## Voorwaarden voor PGD

- Aandoeningen met hoog (herhalings) risico
- Aandoeningen geaccepteerd voor prenatale diagnostiek
- Betrouwbaar test resultaat binnen 24 uur

Maastricht UMC+



### Diagnostiek

### Prenatale

### Preimplantatie

Leeftijd embryo/foetus	11-16 weken	3 dagen
Materiaal	> 100.000 cellen	1 of 2 cellen
Hoeveelheid DNA	20 $\mu\text{g} = 2 \times 10^{-5}$ g	6 picogram = 6 $\times 10^{-12}$ g
	0.00002 g	0.000000000006 g
Uitslag	binnen 2 weken	binnen 24 uur

Maastricht UMC+

## Regelgeving

- PGD niet toegestaan
- Geen wet
- PGD toegestaan
- Alle ziektes toegestaan
- Beperking op indicaties

Maastricht UMC+

## Beperking op indicaties

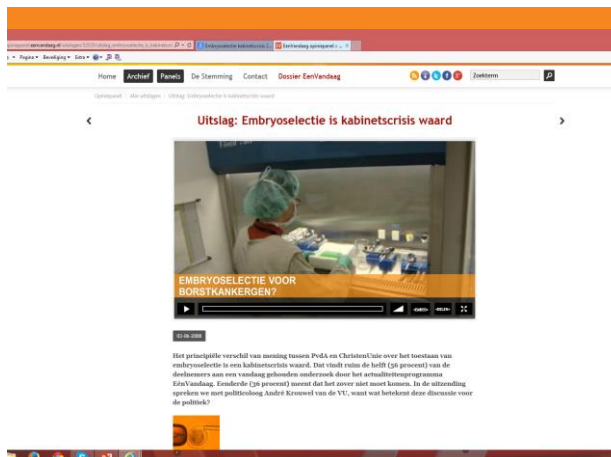
- Lethale aangeboren aandoeningen
- Ernstige chronische ziekten
- Ziekten met late beginleeftijd
- HLA matching
- Gender selectie (Family balancing)

Maastricht UMC+

## Wettelijke basis Nederland in 2008

- Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen, artikel 2
- Planningsbesluit IVF 2003
- Planningsbesluit Klinisch Genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering 2003
- Advies Gezondheidsraad
- Standpunt Staatssecretaris Ross
- Standpunt Staatssecretaris Bussemakers

Maastricht UMC+



## De problematische casus: Erfelijke borstkanker

- Incomplete penetrantie
- Variabele expressie
- Preventieve en therapeutische opties

Maastricht UMC+

## Risico's van borstkankergenen

	BRCA1	BRCA2
Borstkanker	85%	70%
Ovariumkanker	50%	15%
Andere vormen van kanker	prostaat	pancreas darm

Maastricht UMC+

## Politieke discussie PGD borstkanker

- **“Maar” 80%** van de vrouwen met BRCA mutatie krijgt borstkanker
- **“Goede” preventieve** opties zoals borstampuatie, verwijdering eierstokken
- Controles en **vroege detectie** kunnen prognose verbeteren

Maastricht UMC+



## STAATSCOURANT

Nr. 42  
3 maart  
2009

Officiële uitgave van het Koninkrijk der Nederlanden sinds 1814.

Regeling van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 16 februari 2009, nr. CZ-TSZ-2912089, houdende houdende regels ten aanzien van preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) (Regeling preimplantatie genetische diagnostiek)

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

Gelet op de artikelen 5 en 6, tweede lid, van de Wet op bijzondere medische verrichtingen;

Besluit:

Artikel 1

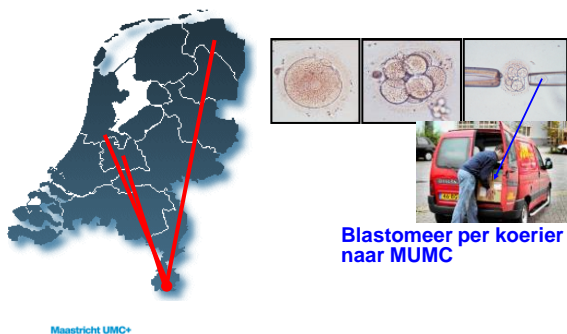
1. Er is voor het uitvoeren van preimplantatie genetische diagnostiek als bedoeld in artikel 1, onder h, vijfde streepje, van het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen behoefte aan een centrum.
2. In bijlage 1 is neergelegd hoe in de behoefte kan worden voorzien.

- Voorschriften voor uitvoering
- Voorwaarden toegang tot PGD

Maastricht UMC+



## Transport PGD: IVF en biopsie in UMCU, UMCG of AMC, onderzoek in MUMC



## Aanmeldingen voor PGD in verband met erfelijke kanker in 2013

Aandoening	Gen	Aantal paren
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA 1/2	40
Erfelijke darmkanker (FAP)	APP	2
Erfelijke darmkanker niet FAP (HNPCC)	MSH2	2
	MSH6	4
	MLH1	2
Gorlin syndroom	PTCH1	1
Li Fraumeni syndroom	P53	2
Multipele Endocriene Neoplasie (MEN) syndroom, type 2A	RET	1
Peutz Jeghers syndroom	STK11	1
Retinoblastoom	RB	1
Von Hippel Lindau syndroom	VHL	1
Wilms Tumor	WT	1

Maastricht UMC+

## PGD bij vrouw met BRCA en borstkanker

- Geen IVF/PGD binnen 2 jaar na afronding adjuvante chemotherapie
- De vrouw moet ziektevrij zijn op het moment dat de IVF start (onderzoek door oncoloog, gynaecoloog etc)

Maastricht UMC+

## PGD bij BRCA draagsters

- Na aanvankelijk enthousiasme zien veel vrouwen ervan af
- aard van de ziekte & eigen gezondheid
  - belasting IVF, lage kans op zwangerschap, lange duur traject

Maastricht UMC+

## Samenvattend

- Erfelijke kanker gedraagt zich in de meeste gevallen anders dan de sporadische vorm: treedt eerder op, is vaker dubbelzijdig en komt in combinatie met andere vormen voor.
- Een ander groot verschil is de verhoogde kans op doorgifte van de erfelijke aanleg aan de volgende generatie.
- Deze kans kan op verschillende manieren beïnvloed worden.
- Prenatale diagnostiek en PGD reduceren die kans tot (vrijwel) nul.

Maastricht UMC+