

Medische aspecten van oncogenetica

Prof Dr E Denayer

9-01-2024

Overzicht

- Hoe ontstaat kanker?
- Familiaal voorkomen van kanker
- Erfelijke borst- en ovariumkanker (HBOC)
- Familiaal Colorectaal kanker
- Zeldzame familiale kankersyndromen

Hoe ontstaat kanker?

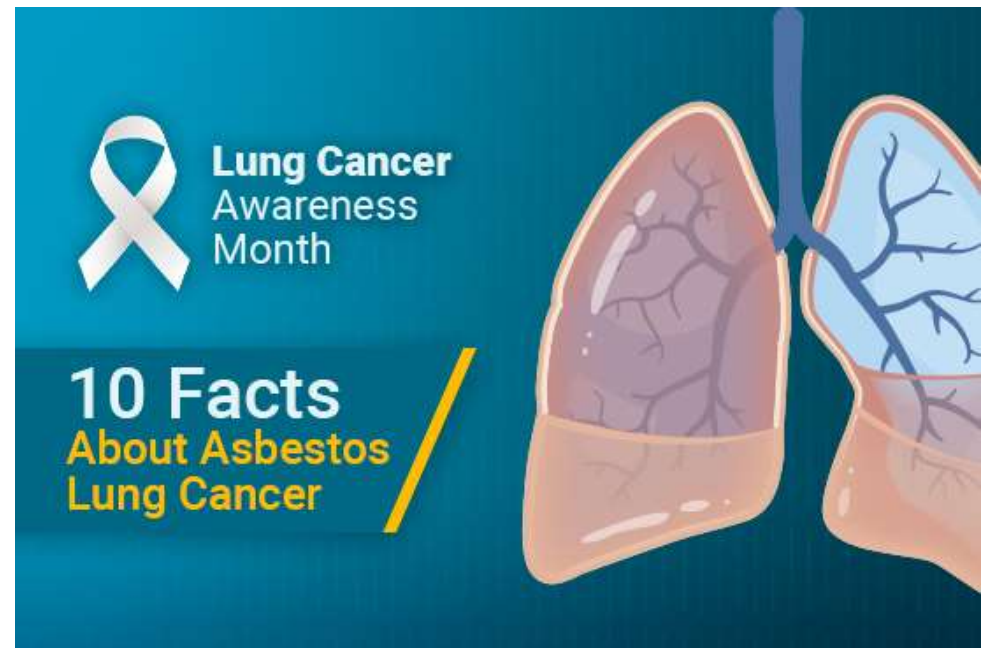
In 2013, actress, filmmaker, and human rights activist Angelina Jolie made headlines by announcing that she had undergone a preventative double mastectomy. The reason: A family history of breast cancer (her mother had died of it) and what she called a “faulty gene,” referring to the BRCA gene (BRCA 1).

Is kanker erfelijk?





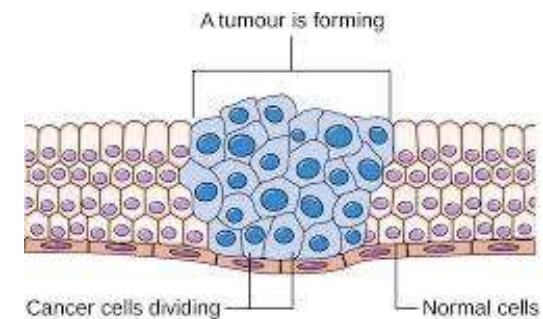
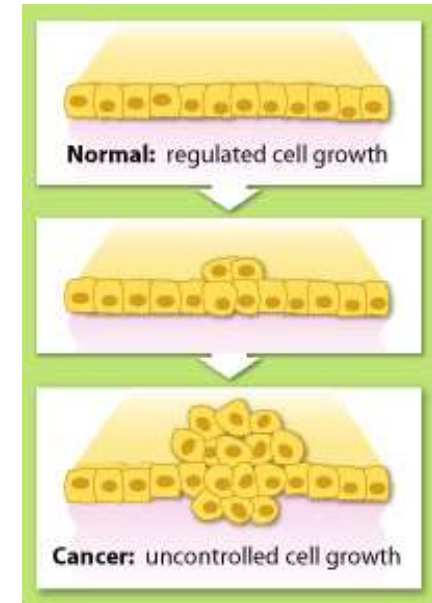
*Of het gevolg van
omgevingsfactoren?*



Specifieke kenmerken van een kankercel

Vermogen om

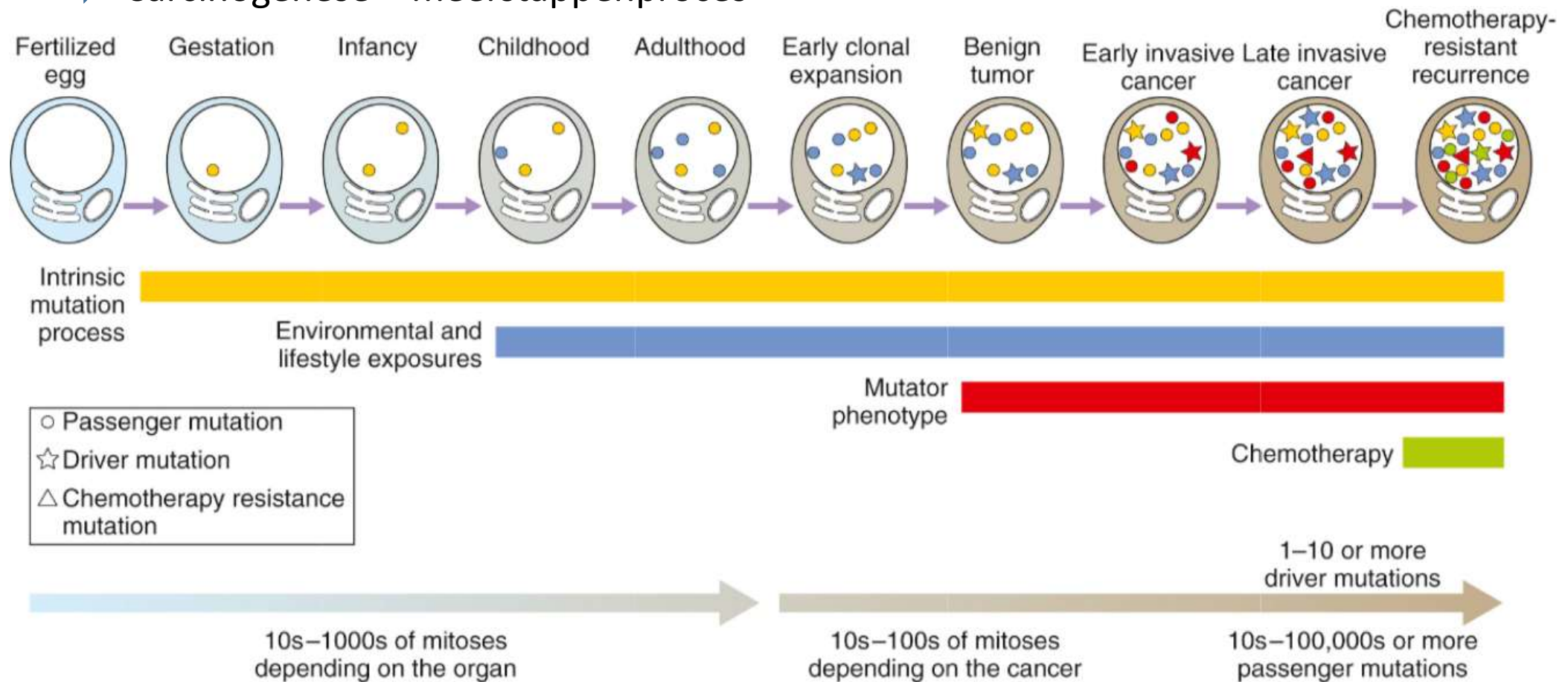
- onafhankelijk van externe groeifactoren te delen
- externe anti-groei signalen te negeren
- te ontsnappen aan apoptose (geprogrammeerde celdood)
- eindeloos te blijven delen zonder “senescentie”
- angiogenese te stimuleren
- weefsels te invaderen en te metastaseren
- energie metabolisme te herprogrammeren
- te ontsnappen aan immuunsysteem



Ontstaan van kanker

Accumulatie van mutaties in genen die essentieel zijn voor het normale gedrag van de cel

➔ Carcinogenese = meerstappenproces



From: Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA 2009 The cancer genome. Nature 458:719–24.

Leidt tot “chromosomale instabiliteit”

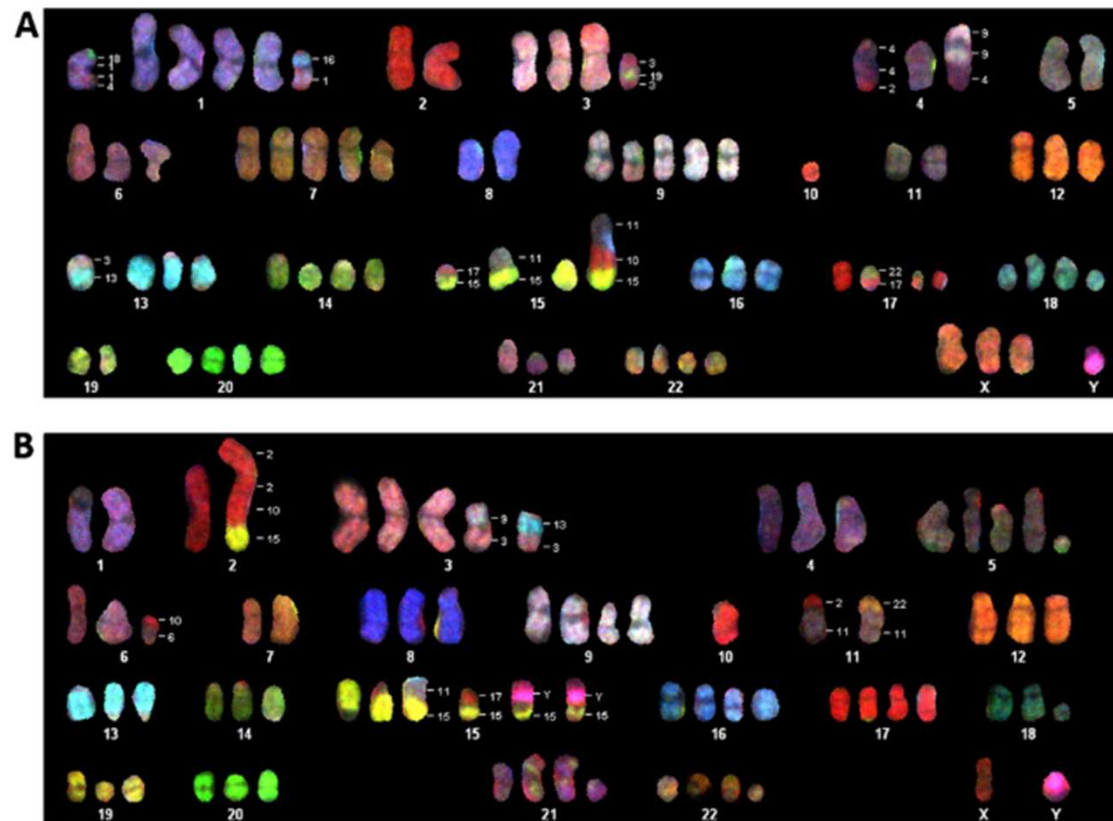


Fig. 1 Karyotype of human U251 glioblastoma cells. SKY chromosome painting of two different cells (**a**, **b**) from the same culture of U251 cells illustrating the ongoing CIN (chromosomal instability) and CSI (chromosome structure instability)

Chromosome Res (2011) 19:433–444
DOI 10.1007/s10577-010-9179-y

Chromosomes and cancer cells

Sarah L. Thompson · Duane A. Compton

Ontstaan van kanker

Accumulatie van mutaties in genen die essentieel zijn voor het normale gedrag van de cel,

Meestal sporadisch:

accumulatie van verworven genetische defecten in somatische cellen, onder invloed van

interne factoren: fouten in DNA replicatie-/herstel

en

externe factoren: mutagenen

Ontstaan van kanker

Accumulatie van mutaties in genen die essentieel zijn voor het normale gedrag van de cel,

Soms ikv familiaal kankersyndroom:

één mutatie overgeërfd

+ accumulatie van verworven genetische defecten in somatische cellen, onder invloed van

interne factoren: fouten in DNA replicatie-/herstel

en

externe factoren: mutagenen

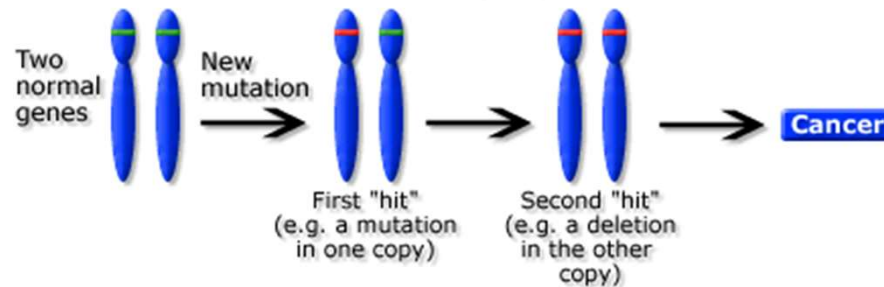
Genen betrokken bij oncogenese

- Proto-oncogenen: mutatie activeert het gen (oncogen)
 - Bvb *TP53*
- Tumor-suppressorgenen: mutatie inactieveert het gen
 - Bvb *BRCA1/2, RB1*
- DNA-mismatch repair genen: mutatie inactieveert het gen
 - Bvb *MLH1, MSH2, MSH6*

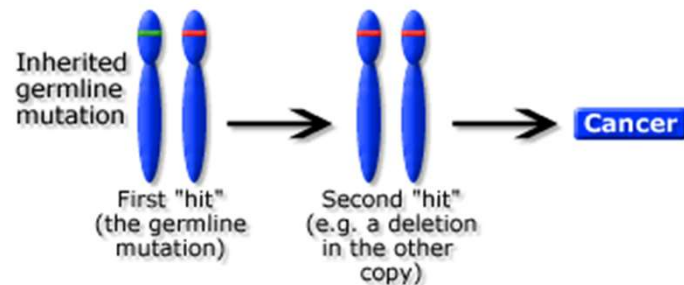
Tumor-suppressorgenen: Knudson's two-hit hypothesis

Knudson's two-hit hypothesis for tumorigenesis

a. Mutation in a normal cell, leading to sporadic cancer



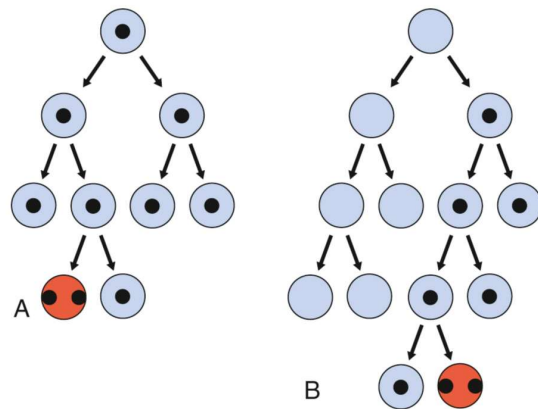
b. Mutation in a cell with a germline mutation, leading to familial cancer



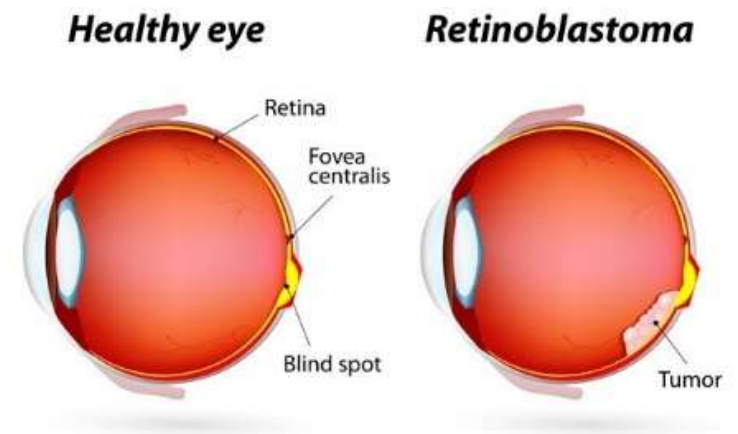
Functie van tumor-suppressorgenen:
onderdrukken van onaangepaste
celgroei en -deling

Voorbeeld: Retinoblastoma

- Zeldzame kanker van het netvlies van het oog bij jonge kinderen
- Sporadisch: gewoonlijk één oog
- Familiaal: vaak beide ogen of multifocaal en jongere leeftijd
 - Overerving= autosomaal dominant; op cellulair niveau= recessief
 - Ook verhoogd risico op andere maligniteiten



Retinoblastoma and Knudson's 'two-hit' hypothesis. All cells in the hereditary form (A) have one mutated copy of the gene, RB1 (i.e., the mutation is in the germline). In the non-hereditary form (B) a mutation in RB1 arises as a post-zygotic (somatic) event sometime early in development. The retinoblastoma tumor occurs only when both RB1 genes are mutated—i.e., after a(nother) somatic event, which is more likely to be earlier in life in the hereditary form compared with the non-hereditary form; it is also more likely to give rise to bilateral and multifocal tumors.



Familiaal voorkomen van kanker

Familiaal voorkomen van kanker

Genetische predispositie voor kanker?

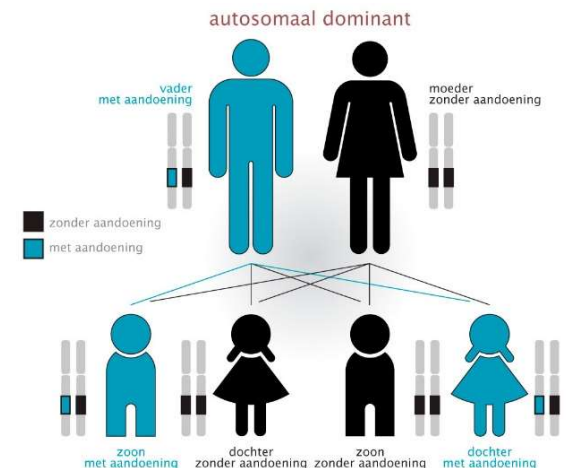
- Tgv monogene oorzaak (germline mutatie in één gen)
= familiaal kanker “syndroom”
 - orgaan specifiek
 - Soms deel van herkenbaar syndroom

- Tgv multifactoriële oorzaak
= complexe interactie tussen
 - Verschillende genen (polygeen)
 - Én Omgevingsfactoren, levensstijl

Kenmerken van familiale kankersyndromen

- Hoger risico voor bepaalde types/combinaties van kanker
- Jongere leeftijd bij diagnose van kanker
- Hoger risico voor meerdere primaire kankers
- Hoger risico voor multifocale en bilaterale tumoren
- Zelfde of verwante kankertypes bij verschillende 1^e of 2^e graadsverwanten

- Overerving: meestal autosomaal dominant
Maar... soms negatieve familiale voorgeschiede
 - De novo mutatie
 - verminderde penetrantie

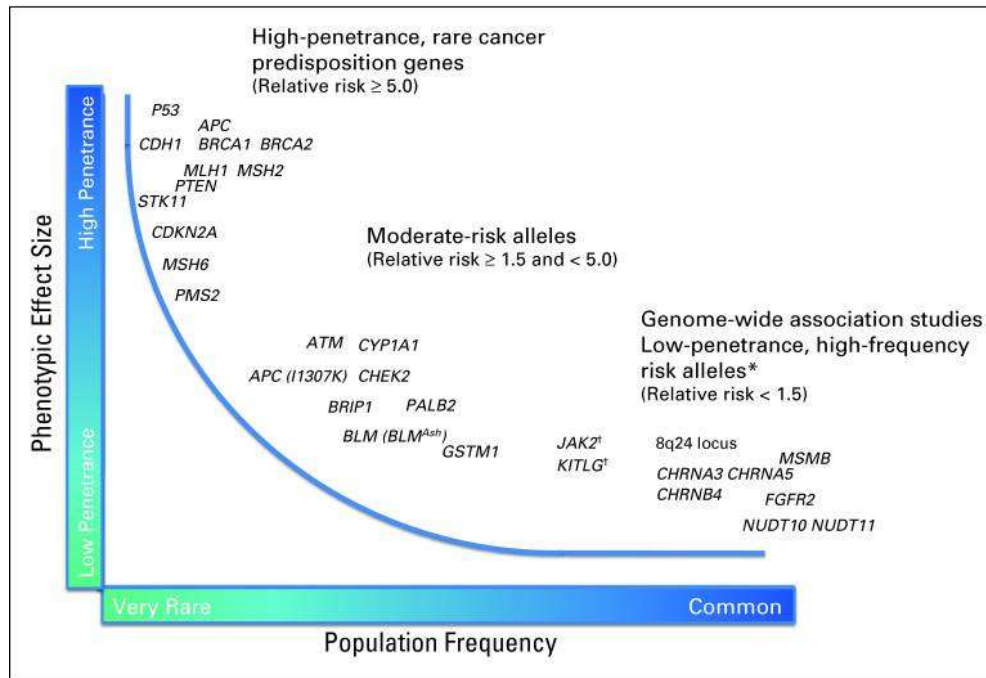


- Variabele expressie: bvb borst- vs ovariumkanker in *BRCA* mutatie drager
- Penetrantie is leeftijdsafhankelijk

Wanneer denken aan een Familiaal kanker syndroom?

- Verschillende dichte verwanten (1^e of 2^e gr) met een zelfde kankertype
- Verschillende dichte verwanten met verwante kankers (bvb borst- en ovariumkanker; dikkedarm- en baarmoederslijmvlieskanker)
- 2 familieleden met een zelfde zeldzame kanker
- Vroege leeftijd bij diagnose
- Bilaterale tumoren
- Synchrone (op zelfde moment) of opeenvolgende tumoren bij 1 persoon
- Verschillende primaire tumoren in een ander orgaanstelsel in 1 persoon

Genetische kankerpre-dispositie



Penetrantie =

% van mutatie dragers die symptomen ontwikkelen (kanker)

(~ leeftijds afhankelijk)



Moeilijke counselling voor mutaties in genen met lage of matige penetrantie

Stadler ea, J Clin Oncol 2010

Familiale Kanker “syndromen”

Niet syndromaal, bvb

- **hereditary breast and ovarian cancer (HBOC)**
 - *BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, ATM, ...*
- **hereditary non-polyposis colon cancer (HNPPC; Lynch syndroom)**
 - *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2...*
- **familial adenomatous polyposis (FAP): *APC, (MUTYH)***
- familiaal melanoma: *CDKN2A, ...*
- **Li Fraumeni syndroom: *TP53***

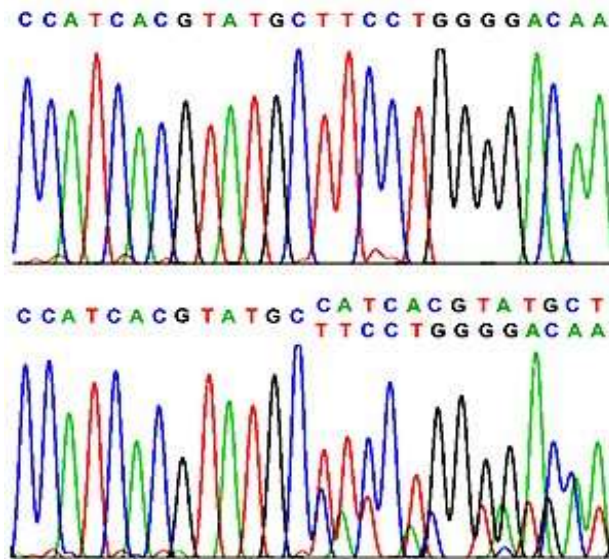
Syndromaal, bvb

- autosomaal dominante syndromen
 - ***PTEN* hamartoma tumor syndroom, Neurofibromatose type 1 (NF1), Birt-Hogg-Dubé syndroom, Peutz-Jeghers, tubereuze sclerose**
- autosomaal recessieve syndromen
 - ataxia telangiectasia, Fanconi anaemia

Genetische diagnose van familiale kanker syndromen: Vroeger

Sanger sequencing van één gen (1977):

Arbeidsintensief: elk exon van een gen moet apart gesequeneerd worden



Genetische diagnose van familiale kanker syndromen: Nu



Massive Parallel Sequencing/ Next Generation Sequencing (NGS) :
Gebruik van Genpanels = Analyse van veel genen in één experiment

Maar: dit brengt uitdagingen met zich mee (cfr verder):

- genen met onvoldoende geïdentificeerd effect, onvolledige penetrantie
- Identificatie van risico voor andere kankers (bvb *TP53* of *CDH1* mutatie in borst kanker), incomplete pre-test counselling
- Variants of uncertain significance (VUS) (Unclassified variants (UV))

Erfelijke borst- en ovariumkanker
(HBOC)

Hereditary Breast and Ovarian cancer (HBOC)

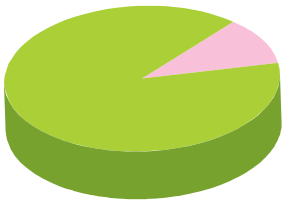
- Cumulatief lifetime risico voor borstkanker in vrouwen: **13%**

Borstkanker in cijfers

De volgende cijfers spreken voor zich:

- In België werden er in 2016 ongeveer 10 700 nieuwe gevallen van borstkanker geregistreerd.
- Jaarlijks overlijden meer dan 2 300 mensen aan borstkanker.
- Ongeveer één vrouw op negen zal borstkanker krijgen voor de leeftijd van 75 jaar.
- Borstkanker is de **meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen**.
- 75% van de borstkankers doen zich voor na de leeftijd van 50 jaar.
- Hoewel borstkanker bij mannen zeldzaam is, telt men jaarlijks toch ongeveer 100 nieuwe gevallen.

Bron: Cancer Fact Sheets, Stichting Kankerregister, Incidentiejaar 2016, Brussel 2019

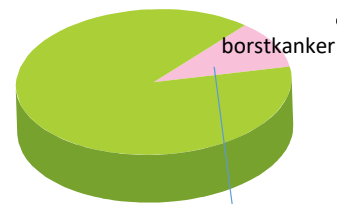


➔ Bevolkingsonderzoek borstkanker (georganiseerd door Vlaamse overheid): vrouwen tussen 50 en 70 jaar kunnen elke 2 jaar een screeningsmammografie laten nemen

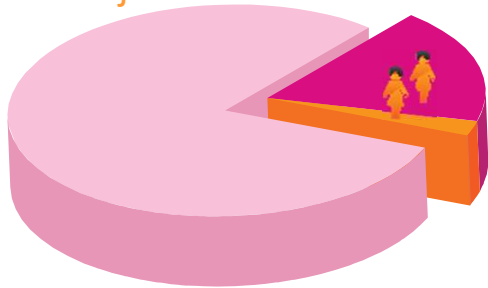
- Cumulatief lifetime risico voor ovariumkanker in vrouwen: **1,5%**

Borstkanker bij vrouwen

- Meest frequent sporadisch voorkomen in familie: ~**80%**
- “**Familiaal**” voorkomen van borstkanker, maar zonder duidelijk overervingspatroon: ~ **15%**
 - Multifactorieel: Genen met lagere penetrantie en interactie met omgeving
- Autosomaal dominante **genetische** predispositie: <**5%**
bvb *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, ...



Sporadisch
Familiaal
AD erfelijk



Dus: Familiaal \neq Monogenetisch

REVIEWS

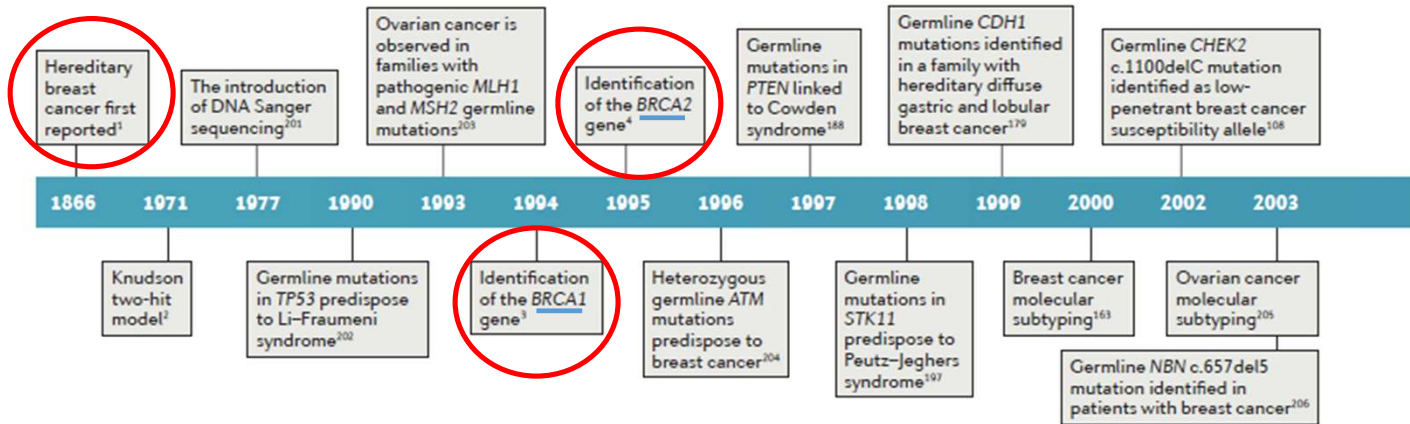
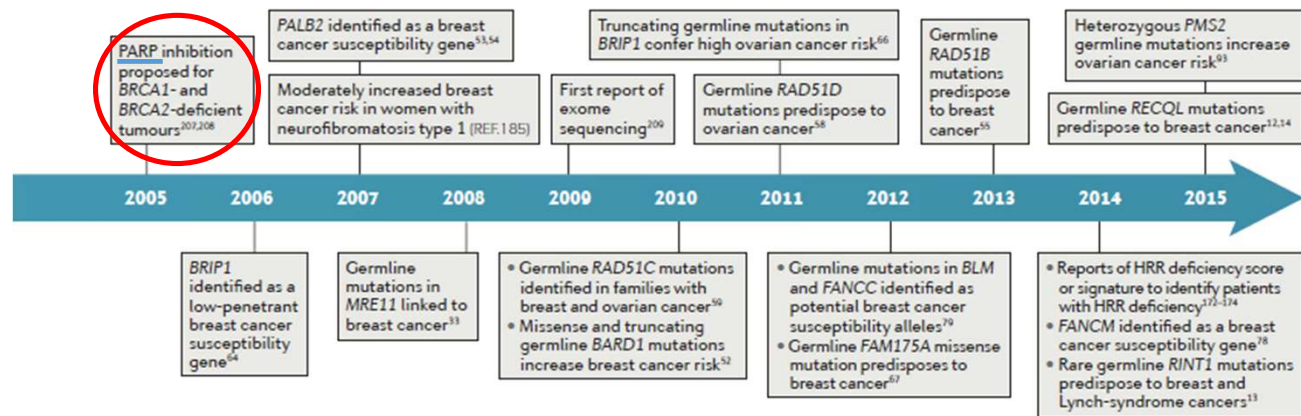


Figure 1 | Timeline of events important in HBOC discovery and the identification of predisposing HBOC genes.

Nielsen et al, Nature Reviews Cancer. 2016

REVIEWS



Genetische analyse HBOC: waarom screenen?

- Implicaties voor patiënt zelf
 - Risico op contralaterale kanker, andere kankers
 - > aanpassen behandeling en opvolging (bvb mastectomie bij *BRCA* mutatie)
 - Specifieke therapeutische mogelijkheden
- Implicaties voor verwanten indien mutatie gevonden
 - Genetische counselling: cfr autosomaal dominante overerving
 - Mogelijkheid van predictief genetisch onderzoek bij meerderjarigen
 - Aangepaste opvolging voor mutatie-positieve verwanten
 - Geruststelling voor mutatie-negatieve verwanten

Genetische Analyse HBOC: wie screenen?

Niet alle vrouwen met borstkanker

Waarom?

- Niet efficiënt: screening van alle vrouwen met borstkanker zou slechts in max 5% positieven resulteren
- Mutaties worden vooral gevonden in de 5% met een uitgesproken familiale geschiedenis van borst- en/of eierstokkanker
- Arbeidsintensief
- Financiële implicaties

Genetische analyse HBOC: wie screenen?

- **Selectie** van families
 - ≥ 3 aangetaste individuen ($1 < 50$ j)
 - Families met borst- EN ovariumkanker
 - Families met borstkanker in mannen
 - Geïsoleerde borstkanker bij jonge vrouw (<40 j)
 - Patiënt met “Triple Negatieve” tumor (niet-hormoongevoelig)
 - Patiënt met hooggradig ovariumkanker
 - ...
- Mbv deze criteria, wordt een mutatie gedetecteerd in \pm **10%** van de geanalyseerde families



Belgian guideline for diagnostic testing criteria for breast-ovarian-cancer- genes-panel-analysis *



I. Woman with breast cancer + one of the following

- diagnosed \leq 40yrs
- diagnosed < 50yrs and one relative with bilateral breast cancer, or breast cancer < 50yrs, or prostate cancer diagnosed < 60yrs
- a first or second degree relative with male breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or metastatic prostate cancer
- bilateral breast cancer if the first cancer was diagnosed < 50yrs
- triple negative breast cancer < 60yrs
- HER2 negative [hormone receptor-negative or hormone receptor-positive] metastatic breast cancer
- ovarian cancer or pancreatic cancer any age
- \geq 3 individuals with breast cancer and/or prostate cancer, one is a first degree relative of the other two (excluding male transmitters if father is not affected) and one diagnosed at an early age (< 60yrs)
- individual of ethnicity associated with a higher frequency of specific mutations (eg, Ashkenazi Jewish) : eligible for founder mutation testing
- other family situations (eg multiple pancreatic cancer) with a priori chance of mutation >10% according to BRCA PRO or Evans criteria or Manchester score
- test more than one affected relative if criteria remain positive after excluding the negative case as a phenocopy

II. Women with high grade epithelial ovarian cancer at any age (excluding mucinous ovarian cancer)

III. Male with breast cancer

IV. Family history only

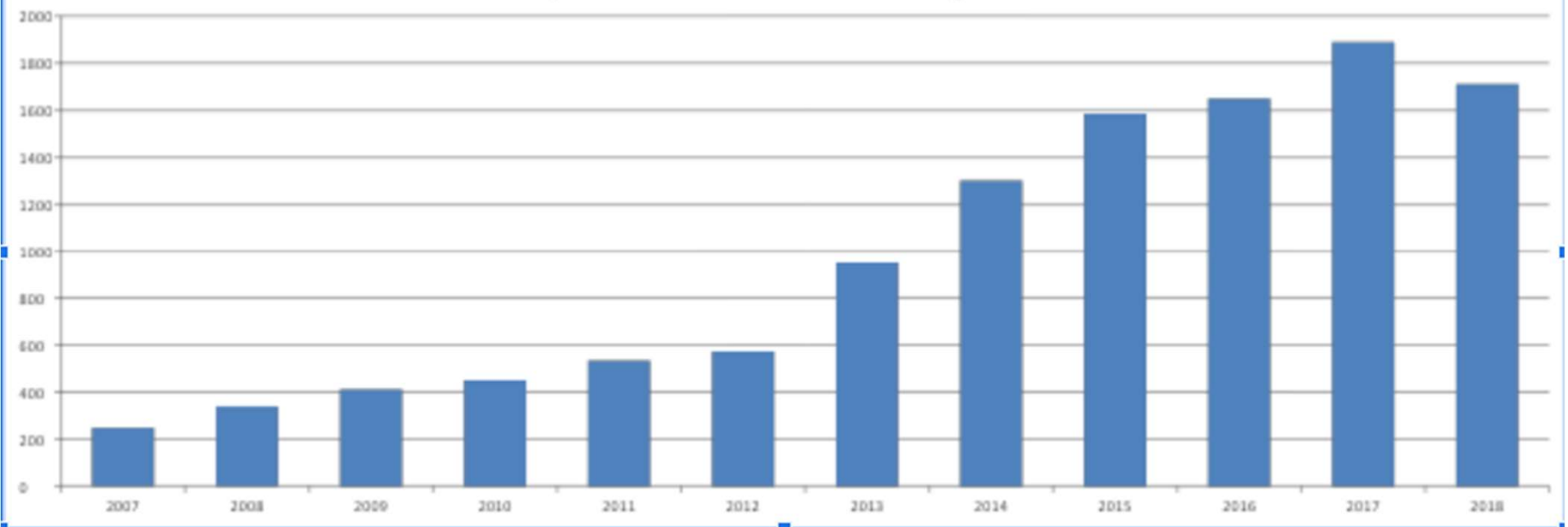
- first degree unaffected relative of any of the above on a case-by-case basis
- testing of unaffected family members should only be considered when no affected family member is available and then the unaffected family member with the highest probability of mutation should be tested

Richtlijnen worden regelmatig geüpdate in functie van nieuwe kennis in wetenschappelijke literatuur: beschikbaar op website van College van Genetica

<https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/HBOC%20Belgian%20guideline%20for%20diagnostic%20testing%20criteria.pdf>

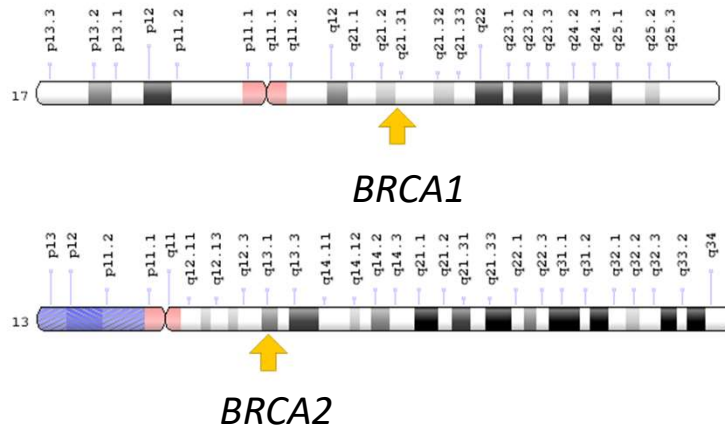


Aantal patiëntenstalen onderzocht voor HBOC screening @UZ Leuven



Genetische analyse HBOC: welke genen screenen?

- 1994: *BRCA1* (chr 17)
 - 1995: *BRCA2* (chr 13)
- } risico borst- én ovariumkanker



Tumor-suppressor-genen

a Homologous recombination repair

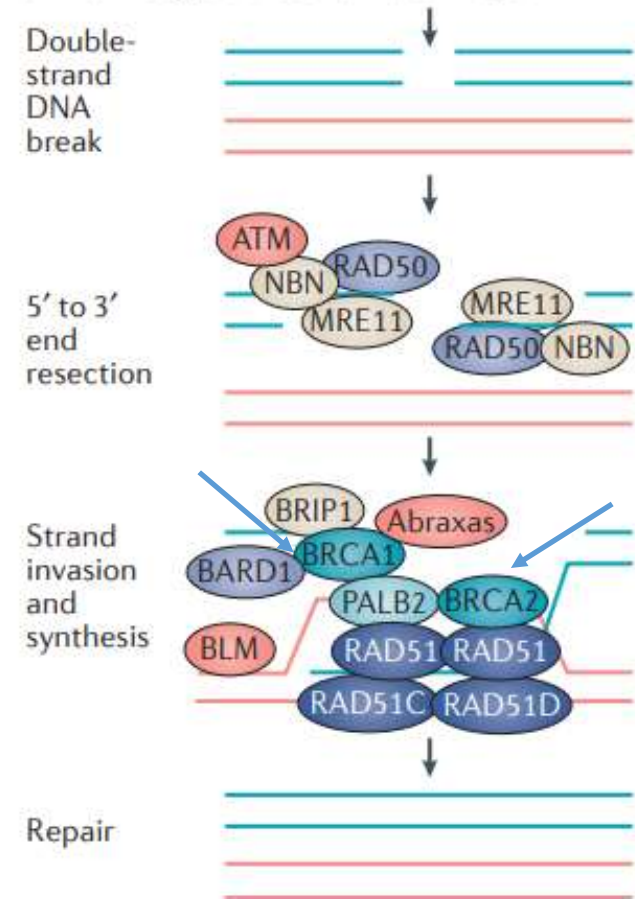
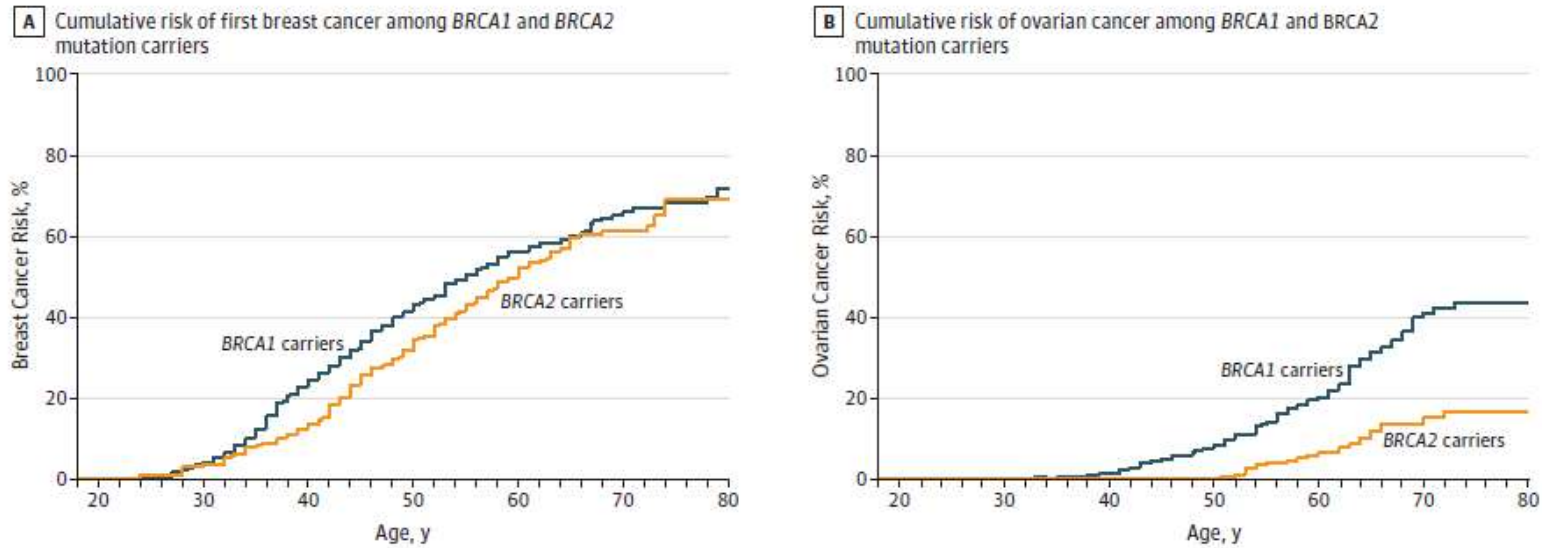


Figure 2. Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers



Penetrantie is leeftijdsafhankelijk!

“Hoog” risico

BRCA1

BRCA2

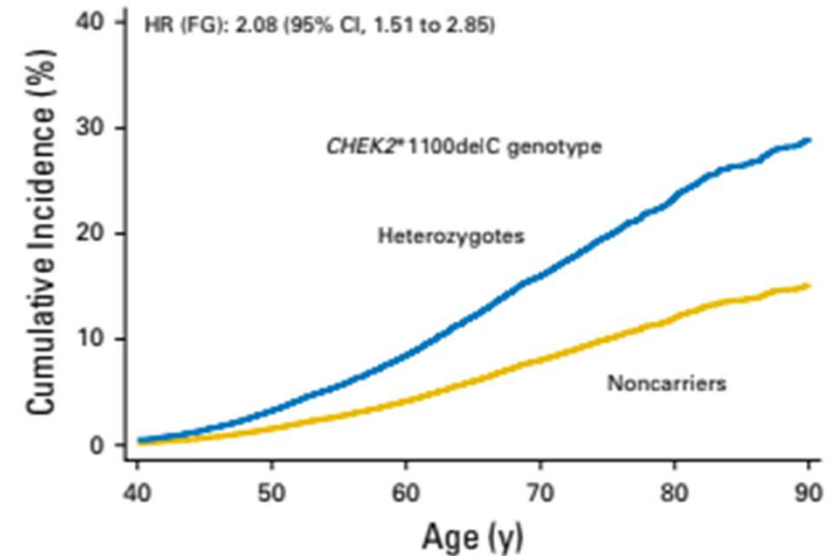
JAMA. 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112

Borstkanker :	60 à 80 % (80j)	60 à 80 % (80j)
Ovariumkanker :	40 %	20 %
Borstkanker man:	1%	7%
Verhoogd risico prostaatkanker		

Genetische analyse HBOC: welke genen screenen?

- *CHEK2* c.1100delC
- Frequentie in de bevolking ongeveer 1/100 dragers
- Risico op borstkanker:
 - 30-40% bij familiale voorgeschiedenis van borstkanker
 - ~20% als geen borstkanker in familie
- Geen verhoogd risico op eierstokkanker

“Matig” risico



Genetische analyse HBOC: welke genen screenen?

➤ [Cancer](#). 2015 Jan 1;121(1):25-33. doi: 10.1002/cncr.29010. Epub 2014 Sep 3.

Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel

Nadine Tung ¹, Chiara Battelli, Brian Allen, Rajesh Kaldate, Satish Bhatnagar, Karla Bowles, Kirsten Timms, Judy E Garber, Christina Herold, Leif Ellisen, Jill Krejdovsky, Kim DeLeonardis, Kristin Sedgwick, Kathleen Soltis, Benjamin Roa, Richard J Wenstrup, Anne-Renee Hartman

Conclusions: Using an NGS 25-gene panel, the frequency of mutations in genes other than BRCA1/2 was 4.3%, and most mutations (3.9%) were identified in genes associated with breast/ovarian cancer.

PATHOGENIC MUTATION DETECTION RATE

Gene	LaDuca 2014 BC	LaDuca 2014 BC/OC	Castéra 2014	Tung 2014
	BC n=904	BC/OV n=269	BC/OC n=468/708	BC/OV n=1781
	Breast only	Breast and ovarian	Selectie criteria	Myriad
BRCA1+BRCA2	-	-	-	9,2
P53	0,4	0,4	0,9	0,1
ATM	2	0	0,7	0,7
CHEK2	2	2	0,7	1,6
PALB2	1,6	0	1	0,7
RAD51C	0,2	0	0,3	0
RAD51D	-	-	0	0
NBN	-	-	-	0,2
CDH1	-	-	0,1	-
PTEN	0,3	1	0	0
BARD1	-	-	0,1	0,3
BRIP1	-	-	0	0,4
MRE11A	-	-	0,4	-
STK11	-	-	-	0
RAD50	-	-	0,1	-
ABRAXAS (FAM175A)	-	-	-	-
XRCC2	-	-	0	-
CDK4	-	-	-	0
CDKN2A	-	-	-	0,06
BAP1	-	-	0	-
RAD51B	-	-	0	-
FANCM	-	-	-	-
SMAD4	-	-	-	0

2,5-3%

Genetische analyse HBOC: welke genen screenen?

Consensus in Belgische genetische centra: 13 genen te testen in HBOC:

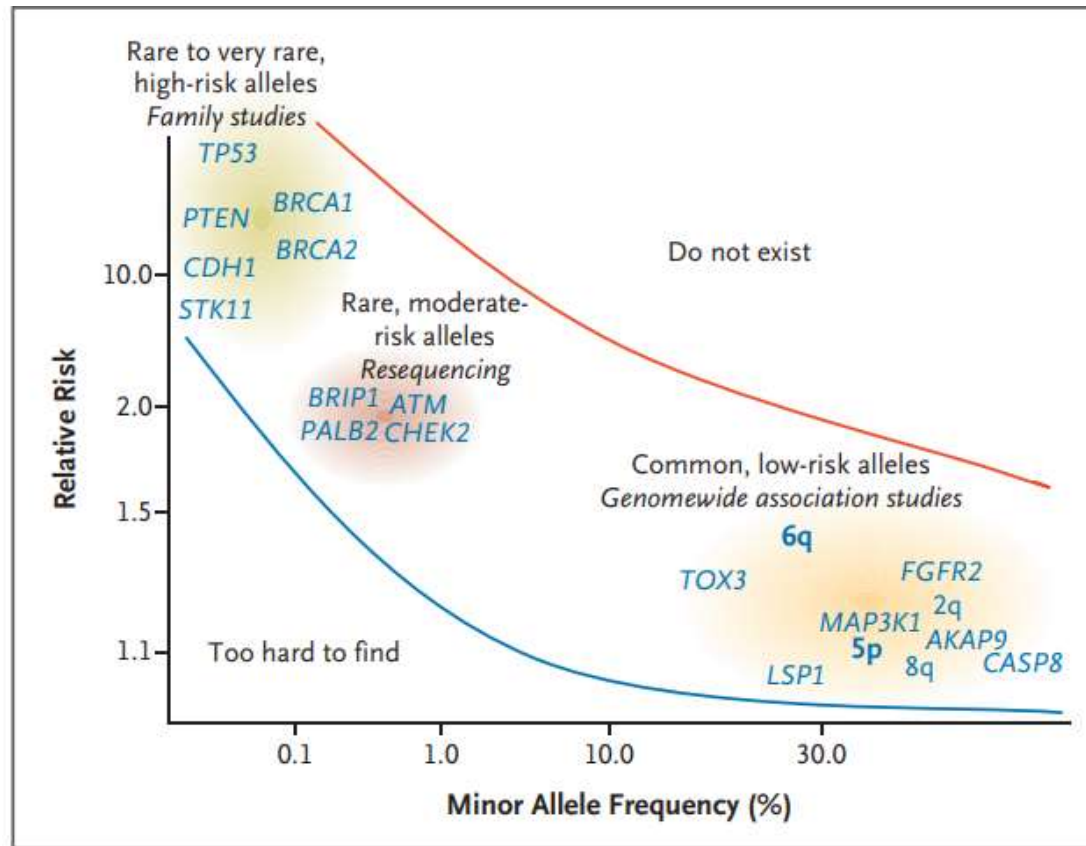
BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, TP53, ATM, BRIP1, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, BARD1

- Verschillen in penetrantie
 - bvb *BRCA1* en *BRCA2*: “hoog” risico
 - bvb *CHEK2*: “matig” risico
- Verschillen in types kanker
 - bvb *BRCA1* en *BRCA2*: borstkanker én ovariumkanker
 - bvb *CHEK2*: borstkanker, niet ovariumkanker
 - bvb *MLH1, MSH2, MSH6*: ovariumkanker (ikv Lynch syndroom), niet borstkanker

➡ Verschillende counselling en opvolging per gen

➡ Diagnostische genetische testen voor HBOC via genetische raadpleging

Genen geassocieerd met erfelijke borst- en ovariumkanker



Uitdagingen van genpaneltesting

- Pathogene mutatie in een gen uit het panel dat niet de verklaring is voor het familiaal voorkomen van borstkanker
 - Bvb Pathogene mutatie bij familiaal borstkanker in
 - ovariumkankergen: *BRIP1*
 - Lynch syndroom gen: *MLH1, MSH2, MSH6*
 - Relevant om mee te delen, maar verklaart familiaal voorkomen van borstkanker niet -> moeilijke counselling
- Mutatie in gen met veel bredere betekenis:
 - *TP53*: Li-Fraumeni syndroom
 - *CDH1*: Lobulair borstkanker en diffuus maagcarcinoom

Uitdagingen van genpaneltesting

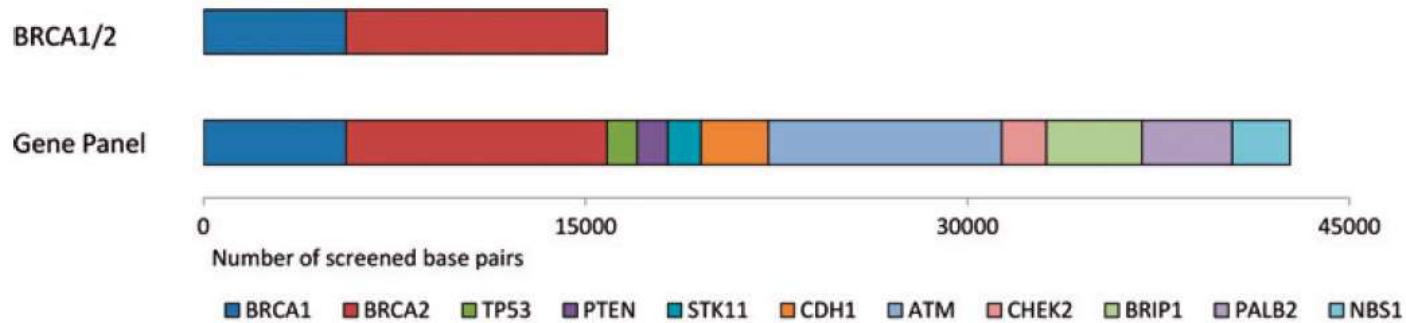
Hilbers et al.

Variant van onbekende betekenis (VUS)

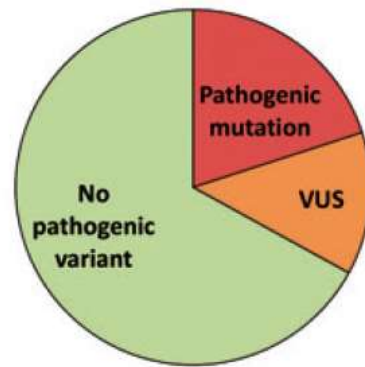
Wordt niet gerapporteerd in CME Leuven

Wel frequent gerapporteerd in buitenland

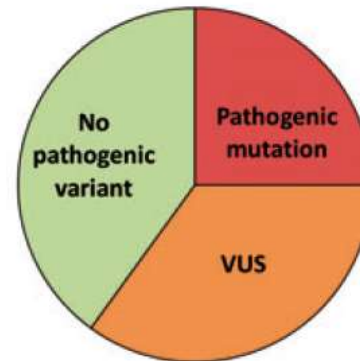
(a) Mutation screening strategy



(b) Genetic test results



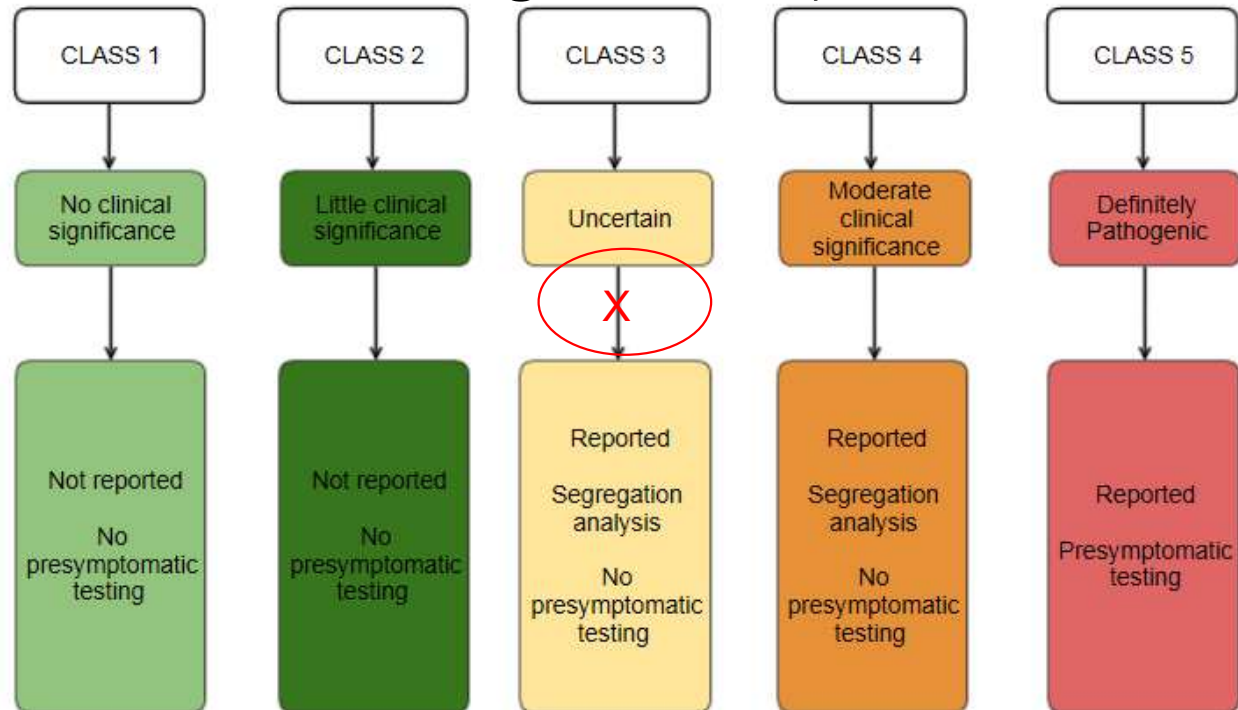
BRCA1/2 screening only



Gene Panel screening

BRCA1/2
versus
genpanel

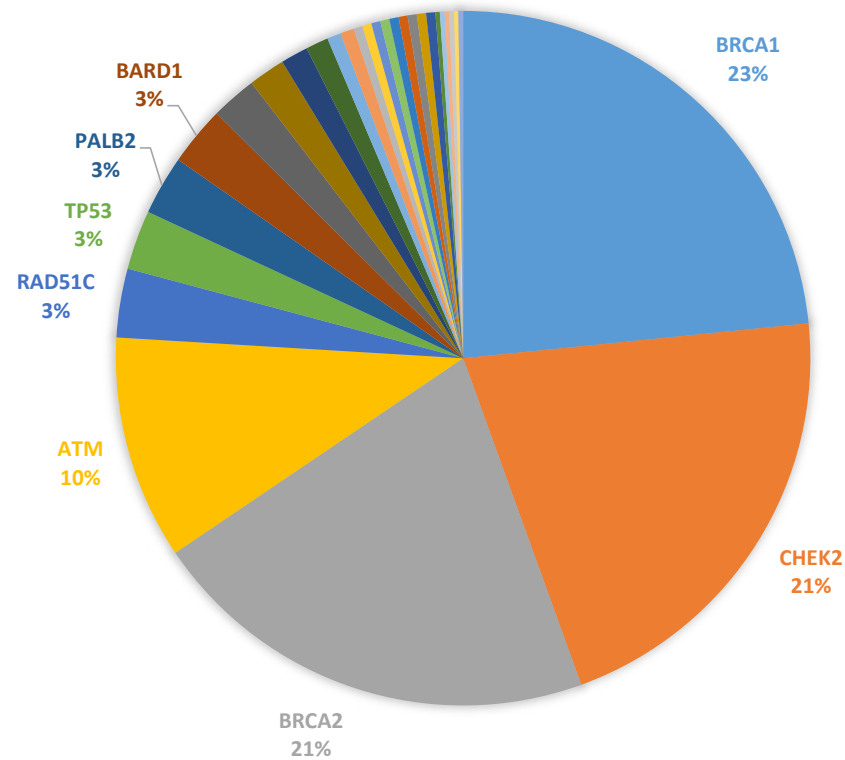
VUS (variant of Unknown Significance)



Classificatie gebaseerd op

- Specifieke karakteristieken van de mutatie
- databanken
- Functionele studies
- Segregatie analyse

% positieve testen HBOC (juli 2019- dec 2021)



N=3763

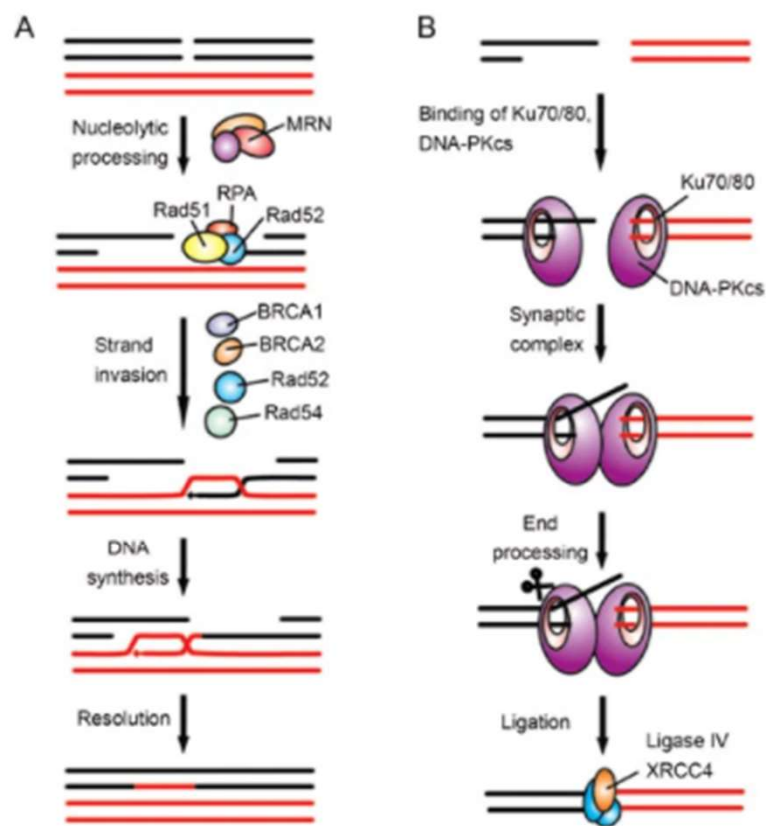
12,7% (N=477)

+

Mechanisme *BRCA* mutaties

- Gestoord herstel van chromosomale schade door een afwezige homologe recombinatie gemedieerde herstelling van DNA breuken
 - (herstel door homologe recombinatie gebeurt zonder fouten)
- Enkel nog de mogelijkheid tot niet-homologe “end joining” van DNA (NHEJ) om breuken te repareren met veel fouten als gevolg
 - herstel van DNA breuken “zonder nadenken”
 - Chromosomale deleties, translocaties en genoom instabiliteit -> kanker predispositie
- Verhoogde gevoeligheid aan bepaalde chemotherapeutica (zoals platinum derivaten)

From: The endless tale of non-homologous end-joining



Simplified overview of homologous recombination (HR) and non-homologous end-joining (NHEJ). **(A)** HR utilizes a homologous stretch on a sister chromatid to accurately repair the DSB. DNA ends are first processed in order to create single-strand overhangs, a process that is likely mediated by the MRN (Mre11/Rad50/Nbs1) complex. Rad51, Rad52, and RPA associate with these overhangs, followed by the formation of a joint molecule by the damaged and undamaged strands. Template guided DNA synthesis and resolution of the two strands then complete repair of the DSB. **(B)** NHEJ brings the ends of the broken DNA molecule together by the formation of a synaptic complex, consisting of two DNA ends, two Ku70/80 and two DNA-PK_{CS} molecules. Non-compatible DNA ends are processed to form ligatable termini, followed by repair of the break by the ligase IV/XRCC4 complex.

Genetische analyse HBOC: ook therapeutische implicaties

Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy

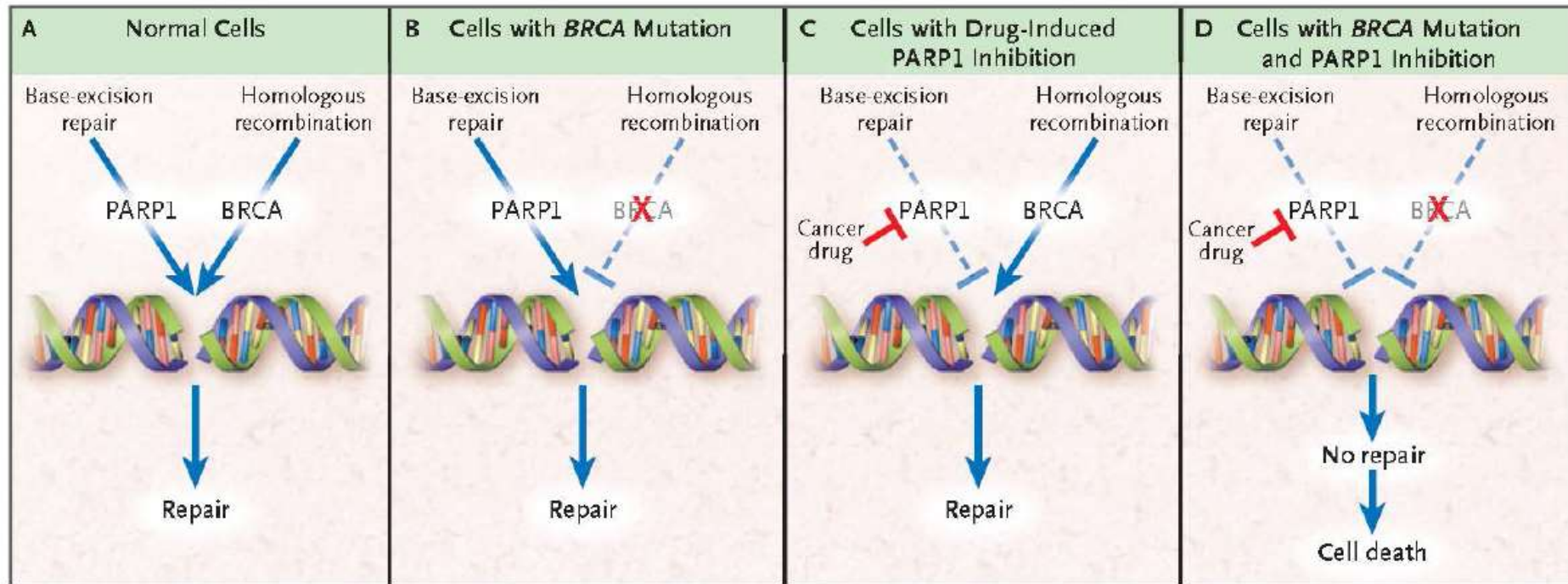
**Hannah Farmer^{1,2*}, Nuala McCabe^{1,2*}, Christopher J. Lord^{2*},
Andrew N. J. Tutt^{2,3}, Damian A. Johnson², Tobias B. Richardson²,
Manuela Santarosa^{2†}, Krystyna J. Dillon⁴, Ian Hickson⁴,
Charlotte Knights⁴, Niall M. B. Martin⁴, Stephen P. Jackson^{4,5},
Graeme C. M. Smith⁴ & Alan Ashworth^{1,2}**

PARP inhibition: new
therapeutic strategy for
BRCA deficient cells

Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase

**Helen E. Bryant¹, Niklas Schultz², Huw D. Thomas³, Kayan M. Parker¹,
Dan Flower¹, Elena Lopez¹, Suzanne Kyle³, Mark Meuth¹,
Nicola J. Curtin³ & Thomas Helleday^{1,2}**

Olaparib (Lynparza): mode of action as PARP inhibitor in BRCA mutated cells



In BRCA1/2 mutated cells, DNA repair strongly depends on PARP activity
→ targeting PARP with olaparib novel approach for BRCA mutated tumours



Erfelijke borst-, eierstok- en eileiderkanker

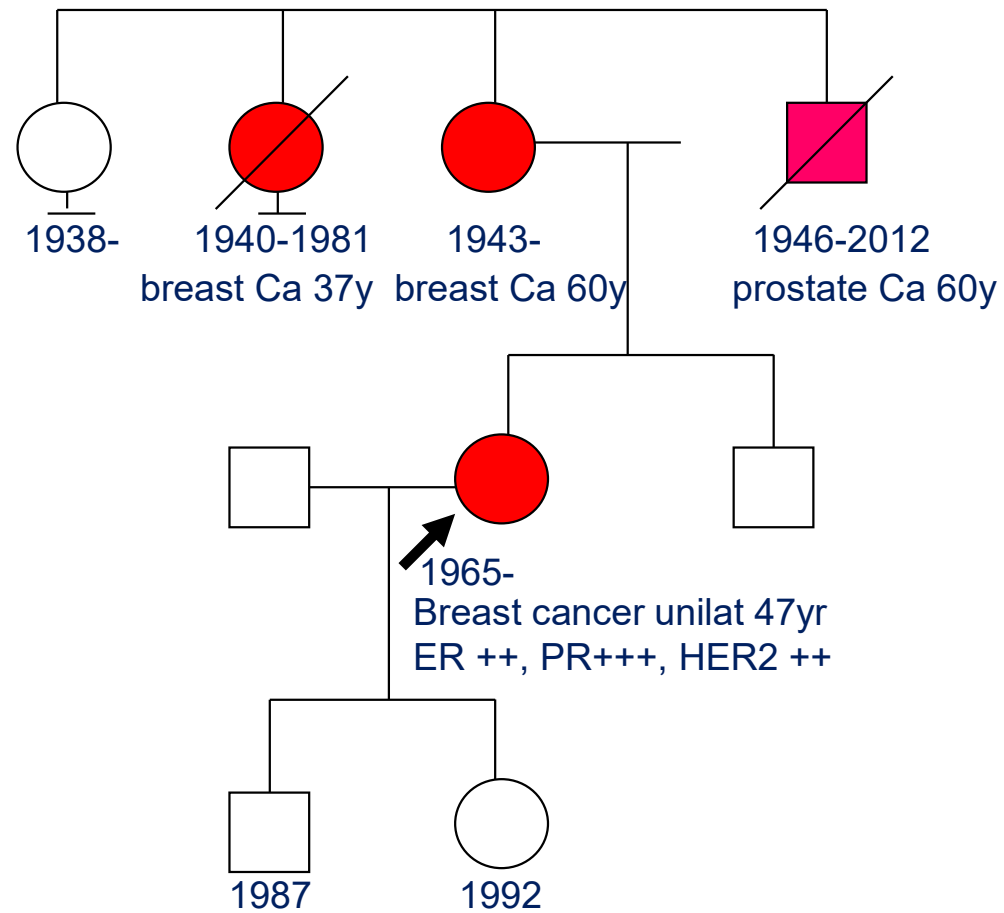
informatie voor patiënten

www.uzleuven.be/brochures

Genetische analyse HBOC in de praktijk

Voorbeeld van stamboom

HBOC genpanel
analyse in index patiënt



Diagnostisch genetisch onderzoek HBOC

- Via genetische Raadpleging
- Opmaken stamboom: indicatie voor genpanel analyse?
(cfr richtlijnen)
- Genetisch onderzoek wordt opgestart bij aangetast familielid met kanker
- Pretest counselling:
 - Wat wordt onderzocht?
 - Wat zijn mogelijke implicaties? voor patiënt – voor familieleden

Diagnostisch genetisch onderzoek HBOC: mutatie geïdentificeerd

- Post-test counselling via de genetische raadpleging
 - Implicaties voor de patiënt zelf
 - Kankerrisico afhankelijk van specifiek gen dat is gemuteerd
 - Intensiteit van opvolging verschilt naargelang penetrantie van gemuteerde gen
 - Opvolging voor andere kankers indien nodig (bvb colonkanker voor *CHEK2* drager)
 - Opties voor conservatieve opvolging versus preventieve heelkunde
 - https://www.college-genetics.be/assets/recommandations/fr/guidelines/Clinical%20guidelines_HBOC_management_2019_NL.pdf
 - Opties bij kinderwens (mogelijkheid van IVF met preïmplantatie genetische testing (PGT))
 - Implicaties voor de verwanten
 - Genetische counselling: autosomaal dominante overerving
 - Mogelijkheid van predictieve genetische testing (>18j)
 - Actief informeren van familieleden via familiebrieven

Ter illustratie



Opvolgschema voor dragers van een BRCA1-mutatie



Wanneer u te maken krijgt met erfelijke borst-, eierstok- en eileiderkanker, moet u vaak moeilijke keuzes maken. Een van die keuzes kan zijn: welke medische voorzorgsmaatregelen kies ik in het geval van een ongunstig testresultaat?

Bij die beslissingen kunt u een beroep doen op professionele hulp. Het is belangrijk dat u goed geïnformeerd bent, zodat u uiteindelijk een eigen keuze maakt waar u achter kunt blijven staan.

Risico's bij dragers van een BRCA1-mutatie:

- Bij vrouwen is het risico op borstkanker 60 tot 80%. Het risico op eierstok- en eileiderkanker ligt rond 40%.
- Bij mannen is het risico op borstkanker 1%, en is er een matig verhoogd risico op prostaatkanker.

VROUWEN

Borstkanker

OPTIE 1: medische follow-up

Onderzoeken te beginnen vanaf 25 jaar, of ten minste 5 jaar vroeger dan het jongste aangetaste familielid

- **25 - 35 jaar:** jaarlijks NMR van de borsten
- **Op 30 jaar:** eenmalige mammografie
- **35 - 65 jaar:** jaarlijks NMR van de borsten en mammografie + echografie, afwisselend om de 6 maanden
- **65 - 75 jaar:** jaarlijks mammografie + echografie
- **Vanaf 75 jaar:** mammografie om de 2 jaar

OPTIE 2: preventieve amputatie van beide borsten met of zonder reconstructie

Na preventieve amputatie gebeurt beeldvorming enkel op indicatie.

Eierstok- en eileiderkanker

Bij voorkeur vóór 40 jaar: preventieve operatie met wegnemen van eierstokken en eileiders (of vroeger, afhankelijk van de vroegste beginleeftijd van eierstok- of eileiderkanker in de familie).
Hormonale substitutie is aanbevolen als er geen voorgeschiedenis is van borstkanker.

MANNEN

Vanaf 50 jaar: jaarlijkse opsporing van prostaatkanker: PSA-bepaling in het bloed

Ter illustratie

HBOC POSITIEF: Familiebrief

 UZ LEUVEN	CENTRUM MENSELIJKE ERFELIJKHEID		
uw bericht van	uw kenmerk	ons kenmerk	Leuven

Geachte mevrouw,
Geachte mijnheer,

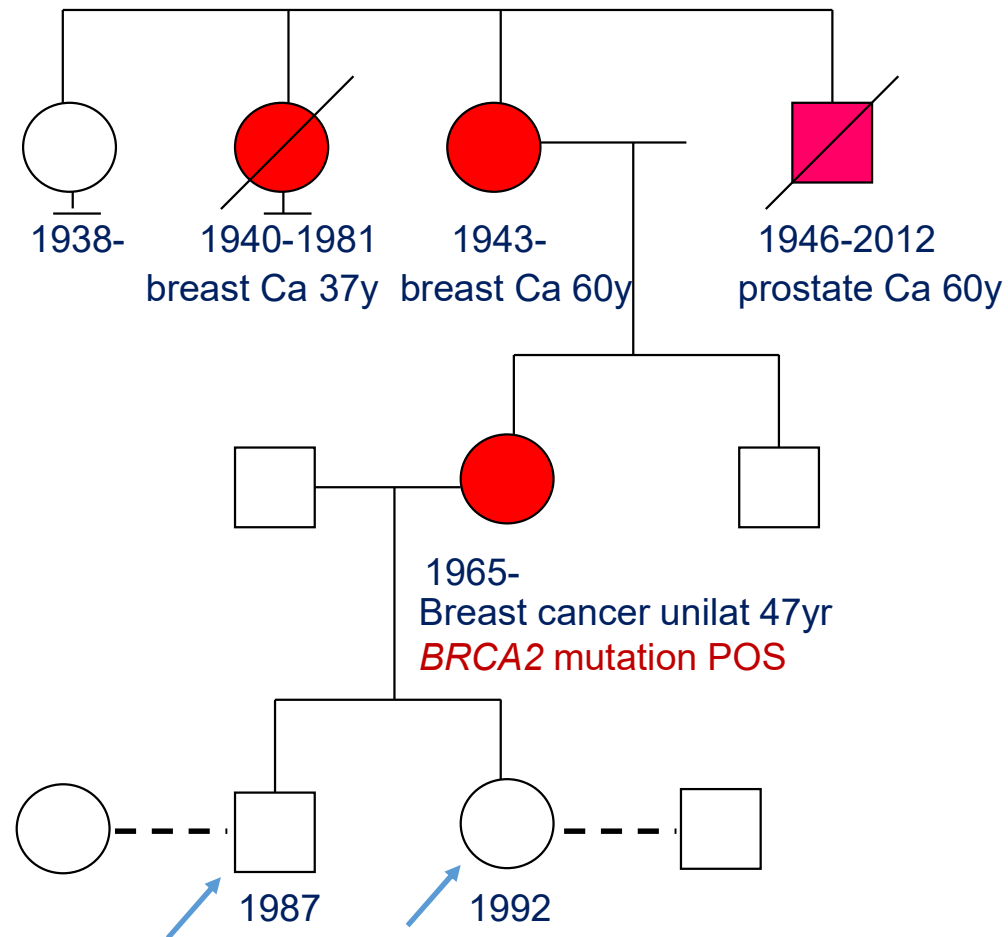
Sinds enkele jaren bestaat de mogelijkheid om via een erfelijkheidsonderzoek genetische fouten op te sporen die aan de basis liggen van erfelijke borst-, eierstok- en eileiderkanker.
Zo kunnen op dit moment drie genen onderzocht worden, met name BRCA1-gen, BRCA2-gen en CHECK2-mutatie.

Ook in uw familie werd zo een genetisch onderzoek uitgevoerd en werd een afwijking in het **BRCA1-gen** vastgesteld.

Dit betekent dat zowel mannelijke als vrouwelijke familieleden zonder voorgeschiedenis van kanker door middel van een voorspellend genetische test (predictieve test) zich kunnen laten testen, indien ze dit wensen.
Alzo kunnen ze te weten komen of ze al of niet drager zijn van een afwijking in het BRCA1-gen.

- Indien een vrouw WEL DRAAGSTER is van de afwijking in het BRCA1-gen,

Voorbeeld: *BRCA2* mutatie positieve familie

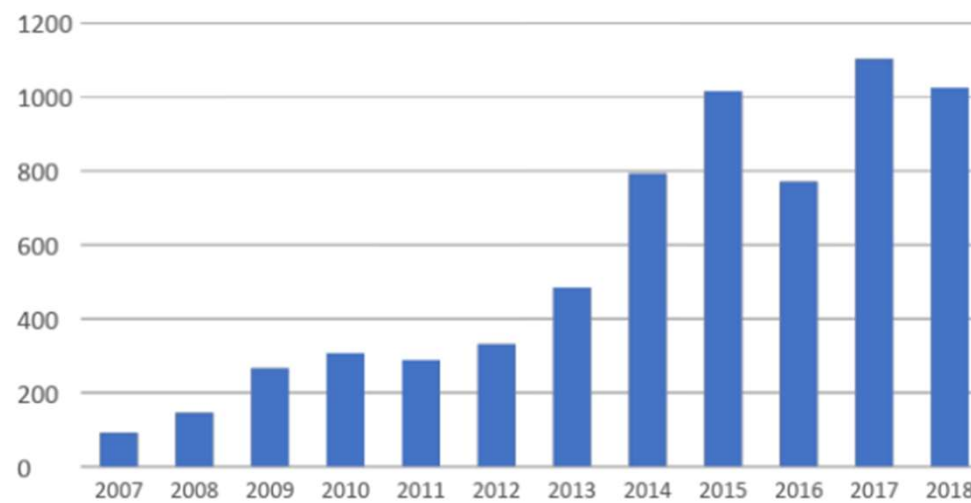


Predictieve genetische testing
Bij wie?

Predictief genetisch onderzoek HBOC

- Via genetische raadpleging
- Gerichte genetische analyse voor opsporen van de familiale mutatie:
 - Mogelijk bij alle niet-aangetaste verwanten (M én V) in familie met **gekende** HBOC mutatie
 - Ten vroegste **vanaf 18 jaar!**
- Pre-test counselling:
 - medische informatie: risico op dragerschap ifv stamboom, medische implicaties
 - Medicolegale en psychosociale aspecten (counseling bij psycholoog indien gewenst)
- Post-test counselling (na 6-8w): bespreking resultaat
 - Mutatie aanwezig**
 - bespreking medische risico's en praktische aspecten van opvolging,
 - genetische aspecten: risico op overerving, mogelijkheden bij kinderwens (IVF-PGT)
 - bespreking medico-legale aspecten en eventueel psychosociale follow-up
 - Mutatie afwezig: "geruststelling"**
 - Geen verhoogd risico tov algemene bevolking (bevolkingscreening) en geen risico op transmissie

Aantal predictieve onderzoeken HBOC per jaar



2016-2018: gemiddeld 5 predictieve testen per nieuwe indexpatient

Medicolegale aspecten van predictief genetisch onderzoek

Wet betreffende de rechten van de patient
(26/09/2002) (<http://www.staatsblad.be>)

- Art. 19. Artikel 95 van de wet van 25 juni 1992 op de **landverzekeringsovereenkomst** wordt vervangen door de volgende bepaling :
« 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.
Deze verklaringen mogen uitsluitend aan de adviserend arts van de verzekeraar worden bezorgd. Deze mag de verzekeraar geen informatie geven die niet-pertinent is gezien het risico waarvoor de verklaringen werden opgemaakt of betreffende andere personen dan de verzekerde.

Het medisch onderzoek, noodzakelijk voor het sluiten en het 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.

Mits de verzekeraar aantoonde de voorafgaande toestemming van de verzekerde te bezitten, geeft de arts van de verzekerde aan de adviserend arts van de verzekeraar een verklaring af over de doodsoorzaak.

Predictief genetisch onderzoek bij minderjarigen?

Algemeen principe als ouders een predictieve test vragen voor een kind of een adolescent:

- *Conflict van recht op weten van ouders versus autonomie van het kind later
- *Psychologische belasting voor het kind?

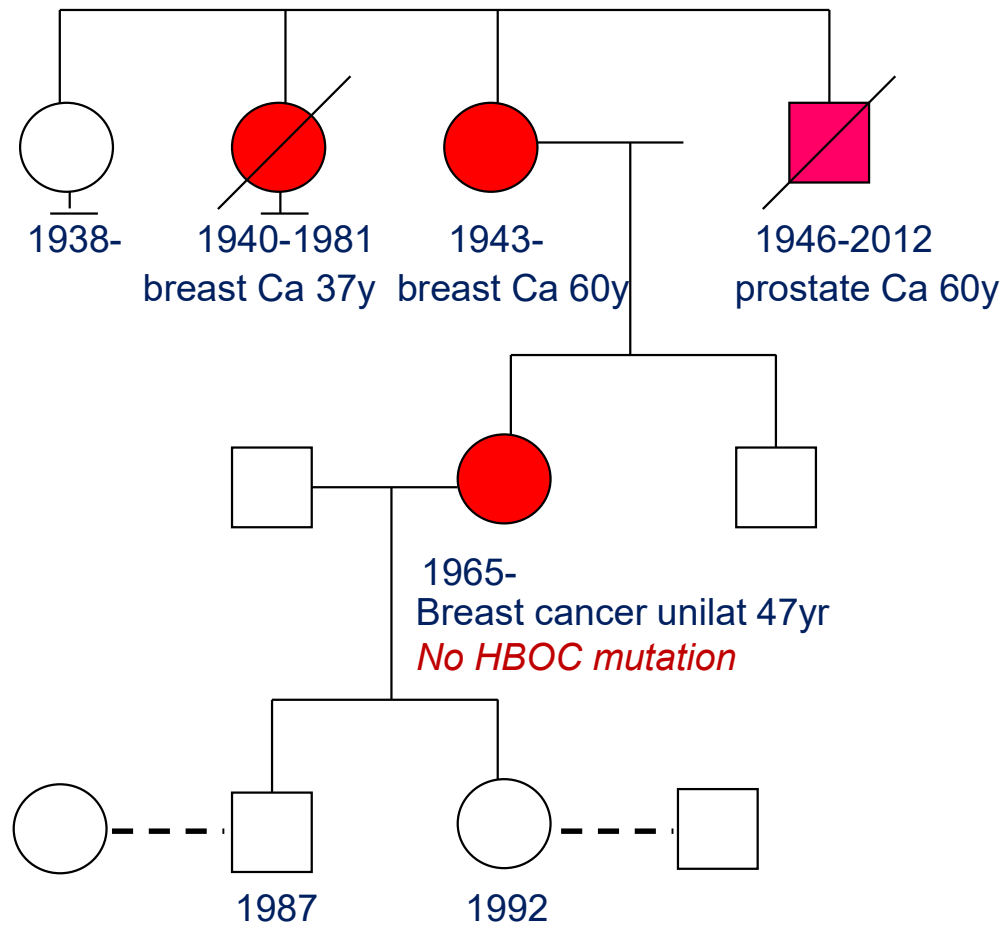


Uit respect voor de autonomie van de minderjarigen de predictieve test uitstellen tot zij MEERDERJARIG zijn en zelf een beslissing kunnen nemen

TENZIJ

De ziekte ook bij minderjarigen tot uiting kan komen en aan predictief testen in de kinderjaren of adolescentie een DIRECT MEDISCH VOORDEEL verbonden is

Voorbeeld: HBOC analyse negatief



Risico voor verwanten?

Diagnostisch genetisch onderzoek HBOC: geen mutatie geïdentificeerd

Nochtans is er “**familiaal voorkomen**” van borstkanker!

Implicaties voor de verwanten:

- Geen predictief genetisch onderzoek mogelijk
- Empirische risico berekening obv stamboom mbv computermodellen (bvb IBIS) of Claus tabellen

->Opvolging gebaseerd op statistisch risico

Vanaf 17% risico meer intensieve opvolging geadviseerd

Ibis risk calculator

IBIS Risk Evaluator

Personal factors

Woman's age: Menarche:

Nulliparous: Parous: Unknown: Age First Child:

Height (m): Weight (kg):

Metric: Imperial:

Hyperplasia (without atypia): Atypical hyperplasia: LCIS: Ovarian cancer:

Premenopausal: Perimenopausal: Postmenopausal: No information: Age at menopause:

Mother: Ovarian: 52 Bilateral: Breast cancer: Age:

Sisters: Number: Ovarian: Bilateral: Breast cancer: Age:

Paternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Maternal Gran: Ovarian: Breast cancer: Age:

Paternal aunts: Number: Ovarian: Breast cancer: Age:

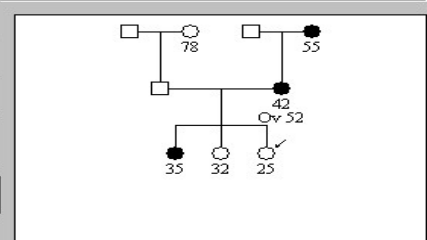
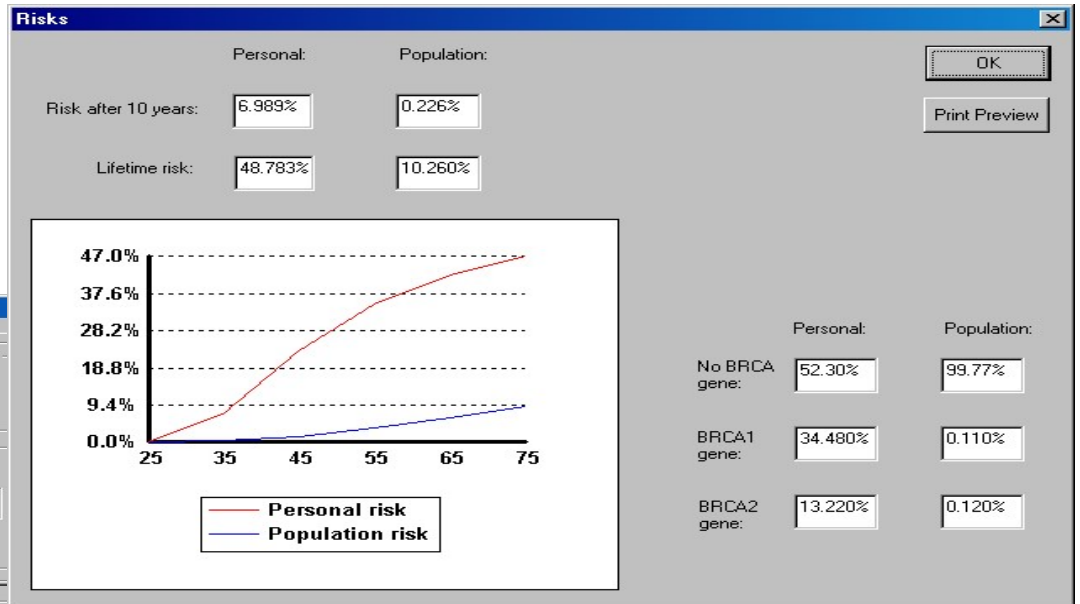
Maternal aunts: Number: Ovarian: Breast cancer: Age:

Daughters: Number: Ovarian: Breast cancer: Age:

Ashkenazi inheritance:

Half Sisters: Affected cousins: Affected Nieces: Genetic Testing:

Show start up screen:



IBIS Breast Cancer Evaluation Tool

Version 8.0
7/Mar/2017

IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool
Developed by
Jack Cuzick, Jonathan Tyrer, Adam Brentnall

Centre for Cancer Prevention
Wolfson Institute of Preventive Medicine
Charterhouse Square
London EC1M 6BQ

email: j.cuzick@qmul.ac.uk

Start from evaluation screen

Ter illustratie



Opvolgschema voor vrouwen met een erfelijke belasting zonder BRCA1- of BRCA2-mutatie, met een geschat risico van 17 tot 30% voor borstkanker



Wanneer u te maken krijgt met erfelijke borst-, eierstok- en eileiderkanker, moet u vaak moeilijke keuzes maken. Een van die keuzes kan zijn “welke medische voorzorgsmaatregelen kies ik in het geval van een ongunstig testresultaat?”

Bij deze beslissingen kunt u een beroep doen op professionele hulp. Het is belangrijk dat u goed geïnformeerd bent, zodat u uiteindelijk een eigen keuze maakt waar u achter kunt blijven staan.

In bepaalde families met een duidelijke voorgeschiedenis van borst-, eierstok- en eileiderkanker kan er op dit ogenblik via erfelijkheidsonderzoek nog geen specifiek genetisch defect voor deze kankers aangetoond worden. Toch kan het om een erfelijke aanleg gaan die met de huidige wetenschappelijke kennis nog niet opspoorbaar is. In dat geval is het helaas niet mogelijk om de niet-aangetaste familieleden genetisch te testen. De gezonde vrouwen moeten wel rekening houden met een verhoogd risico op deze kankers. Ze worden best regelmatig opgevolgd volgens een bepaald schema, afhankelijk van de grootte van het berekend risico dat ze hebben. Als er een geschat risico is voor borstkanker van 17 tot 30%, wordt volgend opvolgschema voorgesteld.

VROUWEN

Borstkanker

OPTIE 1: medische follow-up

Onderzoeken te beginnen vanaf 40 jaar of ten minste vijf jaar vroeger dan het jongste aangetaste familielid

- X zelfborstonderzoek
- X jaarlijks: klinisch borstonderzoek, echografie en mammografie
- X NMR-scan van de borsten op advies van de radioloog

OPTIE 2: preventieve amputatie van beide borsten met of zonder reconstructie, enkel na uitdrukkelijk verzoek van de vrouw zelf en na grondig overleg

Eierstok- en eileiderkanker

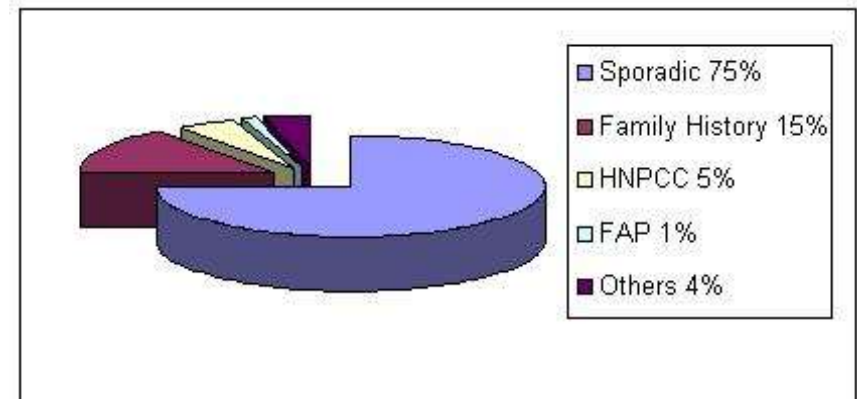
- X Geen eileider- of eierstokkanker in de familie: geen systematische screening geadviseerd
- X Wel eileider- of eierstokkanker in de familie:
 - jaarlijks: klinisch onderzoek, echografie
 - vóór de leeftijd van 50 jaar: preventieve operatie met wegnemen van de eierstokken en eileiders
 - indien geen preventieve operatie: labo (CA125) bij postmenopauzale vrouwen

Familiare colorectale kanker

Colorectale kanker (CRC)

- Meest frequent sporadisch voorkomen in familie: ~**80%**
- “**Familiale**” clustering van CRC: ~ **15%**
 - Multifactorieel: Genen met lagere penetrantie en interactie met omgeving
- Autosomaal dominante/recessieve **genetische** predispositie: <**5%**
 - Non-polyposis: Lynch syndroom (HNPCC) (~3%)
 - Adenomateuze polyposis: FAP, MAP
 - Andere polyposis types

Familiaal ≠ Genetisch

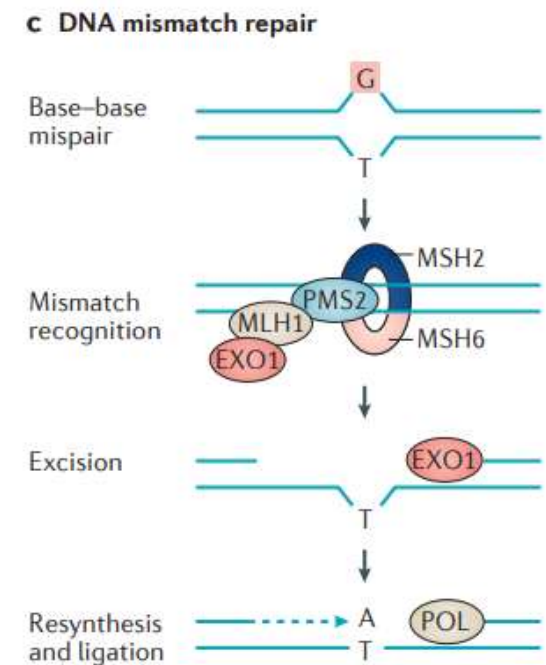


Meest frequente CRC predisposerende syndromen

	FAP (AFAP)	Lynch	MAP
Poliepen	100-∞ (10-100)	1-10	10-100
Kanker (gem leeftijd)	35j	40j	45-50j
Gen	<i>APC</i>	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	<i>MUTYH</i>
Overerving	Autosomaal Dominant	Autosomaal Dominant	Autosomaal Recessief

Lynch syndroom

- Autosomaal dominant tgv mutatie in mismatch repairgen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)
- Vroegere terminologie: HNPCC: **H**ereditary **N**on-**P**olyposis **C**olon **C**ancer: refereert naar voorbeschiktheid voor darmkanker
 - Risico algemene bevolking: 5,5%
 - Risico dragers van HNPCC mutatie: tot 80%
- *Maar*: ook risico voor andere kankers:
 - endometrium, ovarium
 - maag
 - urinewegen...
- Risico' s verschillen naargelang gemuteerde gen



Lynch syndroom: klinische criteria

- Amsterdam criteria II

At least 3 relatives with colorectal cancer (CRC) or with a Lynch syndrome-associated cancer: cancer of the endometrium, small bowel, ureter or renal pelvis

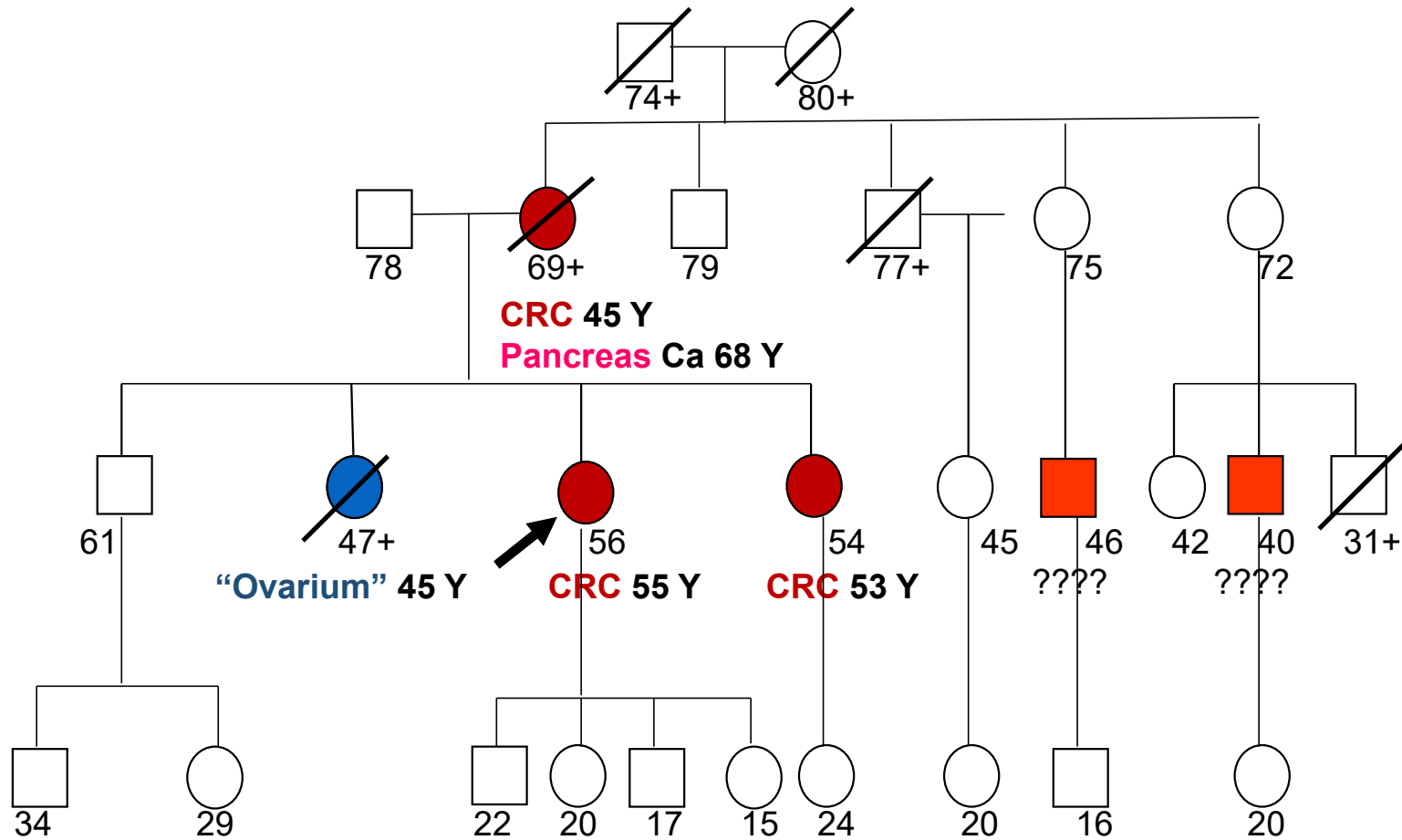
- 1 relative should be a first-degree relative of the other 2
- At least 2 successive generations should be affected
- At least 1 tumour should be diagnosed before the age of 50 years
- FAP should be excluded in the CRC case if any
- Tumours should be verified by histopathological examination

- Revised Bethesda guidelines

- CRC diagnosed in a patient aged ≤ 50 years
- Presence of synchronous, metachronous colorectal or other Lynch syndrome-related tumours*, regardless of age
- CRC with MSI-H phenotype diagnosed in a patient aged ≤ 60 years
- Patient with CRC and a first-degree relative with a Lynch syndrome-related tumour, with 1 of the cancers diagnosed at age ≤ 50 years
- Patient with CRC with 2 or more first-degree or second-degree relatives with a Lynch syndrome-related tumour, regardless of age

*Lynch syndrome-related tumours include colorectal, endometrial, stomach, ovarian, pancreas, ureter, renal pelvis, biliary tract and brain tumours, sebaceous gland adenomas and keratoacanthomas, and carcinoma of the small bowel

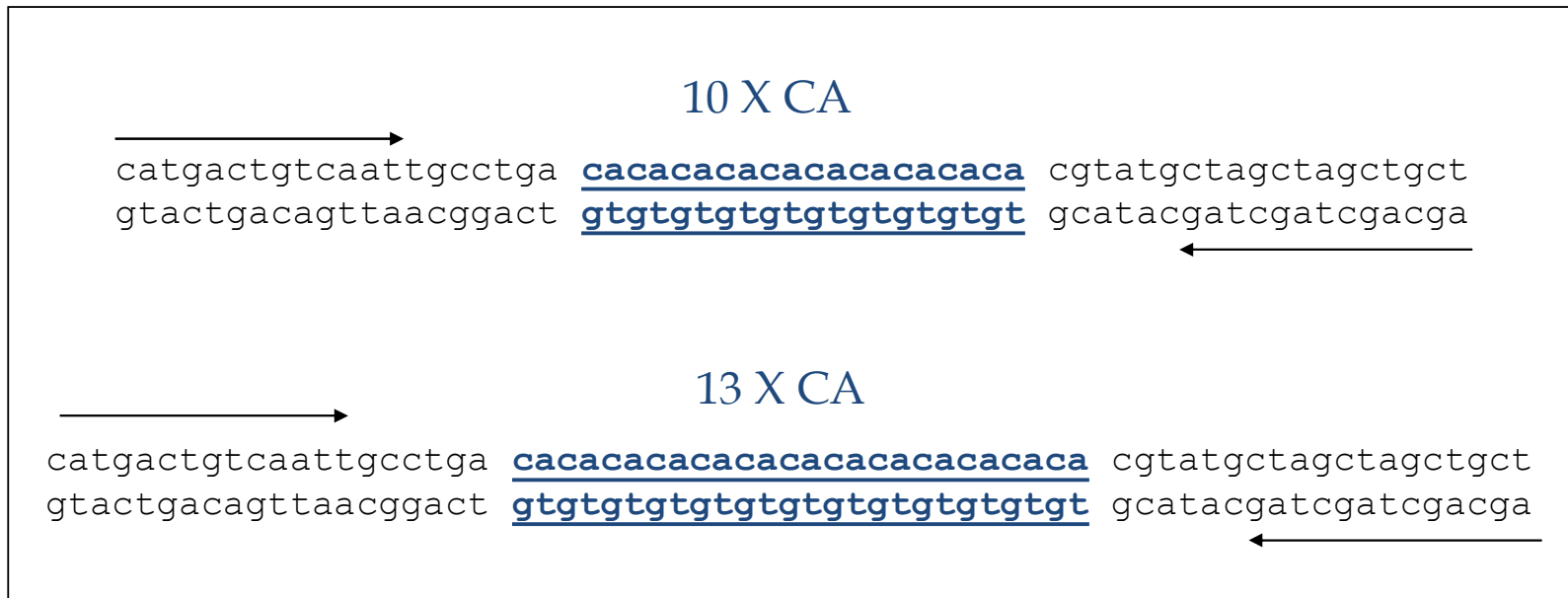
HNPPCC/ Lynch: voorbeeld van stamboom



Genetische analyse Lynch

- Tumor testing
 - Microsatelliet instabiliteit (MSI)
 - Immuunhistochemie (IHC)
 - >Nieuwe richtlijnen: universal screening all CRC
- Mutatie-analyse MMR genen in bloed (via genpanel)
 - Na Pre-test counselling via de genetische raadpleging
 - in geval van aanwijzing voor MMR deficiëntie obv MSI/IHC
 - Of direct indien voldaan aan criteria en bvb geen tumormateriaal beschikbaar

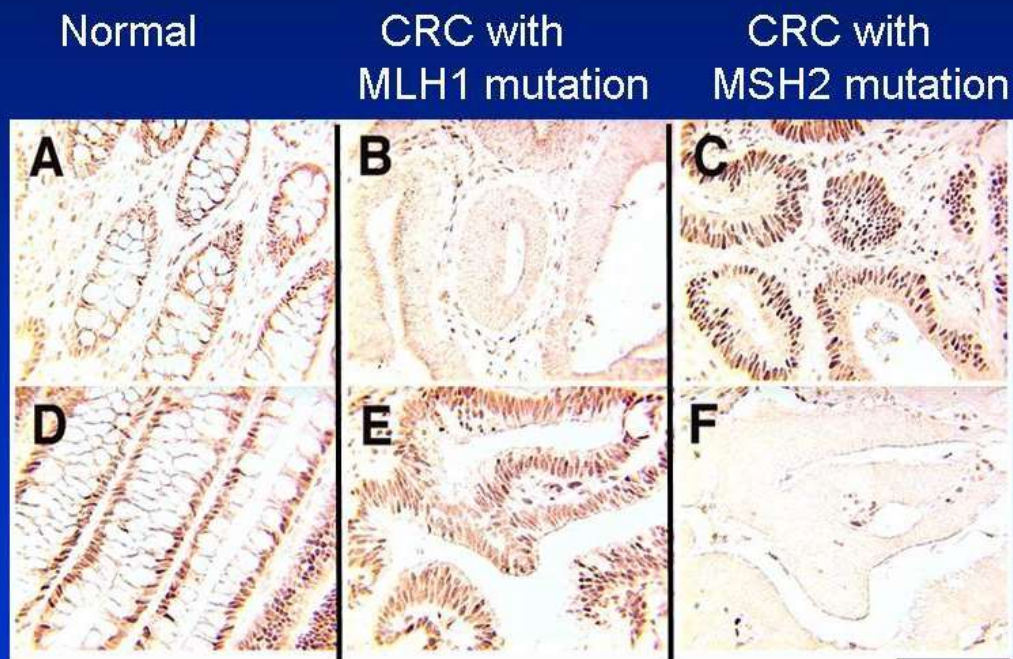
Tumor onderzoek: Microsatelliet Instabiliteit (MSI)



- Microsatellieten zijn DNA stretches met een repetitieve nucleotide sequentie die erg vatbaar zijn voor fouten bij falen van de mismatch repair genen.
- Kankers die ontwikkelen in cellen met een defecte mismatch repair functie hebben een verhoogd aantal microsatellieten vergeleken met normaal weefsel = “microsatelliet instabiliteit”.

Tumoronderzoek: Immunohistochemie (IHC)

Immunohistochemistry for MSH2 and MLH1



MMR-genen coderen voor eiwit, waarvan expressie aantoonbaar is dmv immunohistochemische kleuring

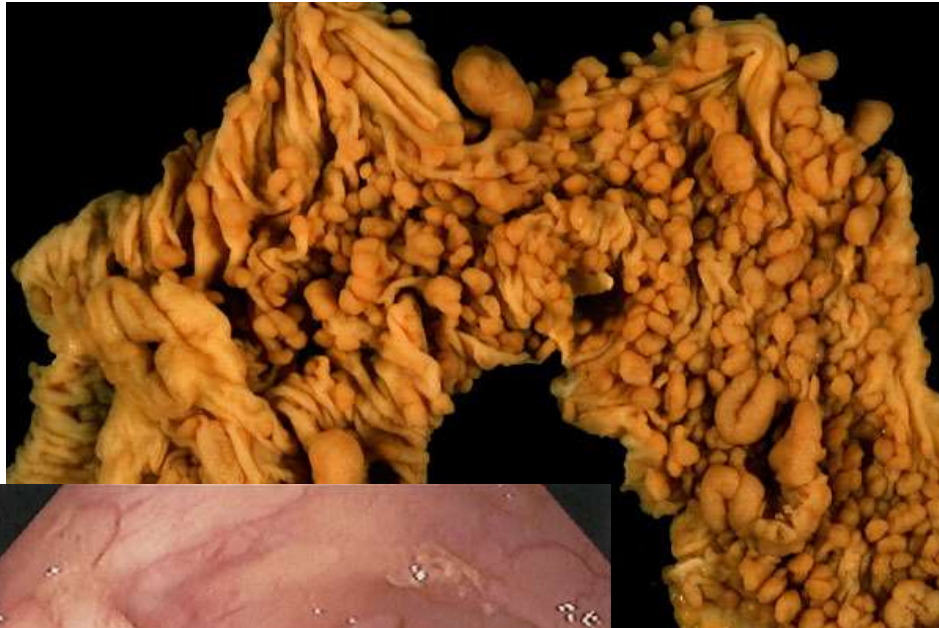
Als één of meerdere eiwitten niet aankleuren: vermoeden van een mutatie in het gen

Diagnostisch genetisch onderzoek Lynch: mutatie geïdentificeerd

- Post-test counselling via de genetische raadpleging
 - Implicaties voor de patiënt zelf
 - Kankerrisico afhankelijk van specifiek gen dat is gemuteerd
 - Intensiteit van opvolging verschilt naargelang penetrantie van gemuteerde gen
 - Opvolging bestaat voornamelijk uit jaarlijkse coloscopie en gynecologisch onderzoek, evt gastroscopie, urine-onderzoek,...
 - <https://belgianfapa.be/nl/richtlijnen-voor-lynch-syndroom/>
 - Opties bij kinderwens (PGT)
- Implicaties voor de verwanten
 - Genetische counselling: autosomaal dominante overerving
 - Mogelijkheid van predictieve genetische testing (>18j)
 - Actief informeren van familieleden via familiebrieven

Familial adenomatous polyposis coli

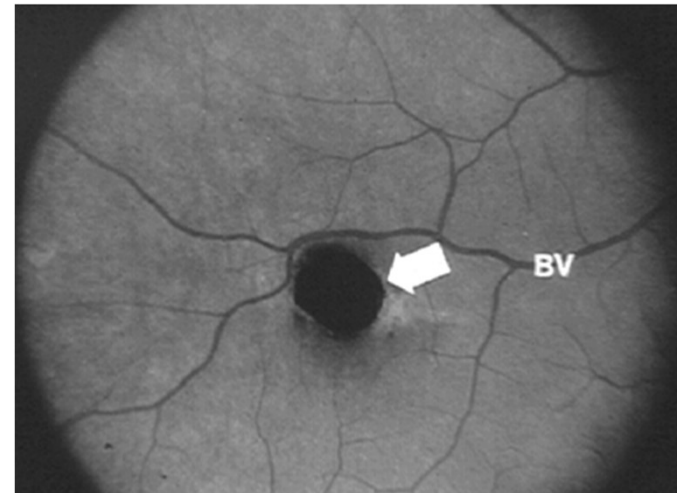
FAP



Polyps

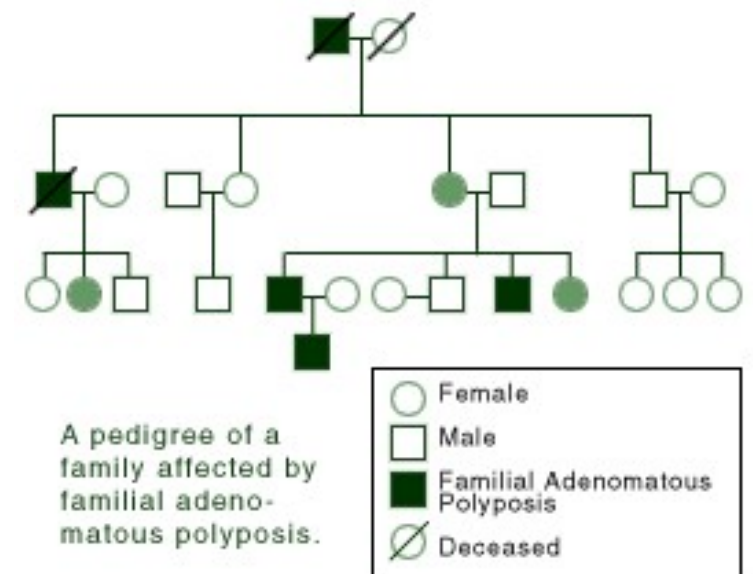
CHRPE

Congenital Hypertrophy of Retinal Pigment Epithelium



Familial Adenomatous Polyposis: FAP

- Verantwoordelijk voor ~1% CRC
- Zeer veel poliepen; >90% ontwikkelt CRC
- Mutatie in het *APC* gen; autosomaal dominant
- 75-80% familiaal
20-25% nieuwe mutatie
- CRC kan reeds op kinderleeftijd ontwikkelen!
7% heeft CRC <21j



FAP: Management

- Predictieve genetische testing vanaf 10-12 jaar, omdat opvolging dan dient te starten
- Jaarlijkse coloscopie met poliepectomie
- Colectomie
 - als CRC aanwezig is
 - Als adequate surveillance door coloscopie onmogelijk wordt door aantal of volume van poliepen

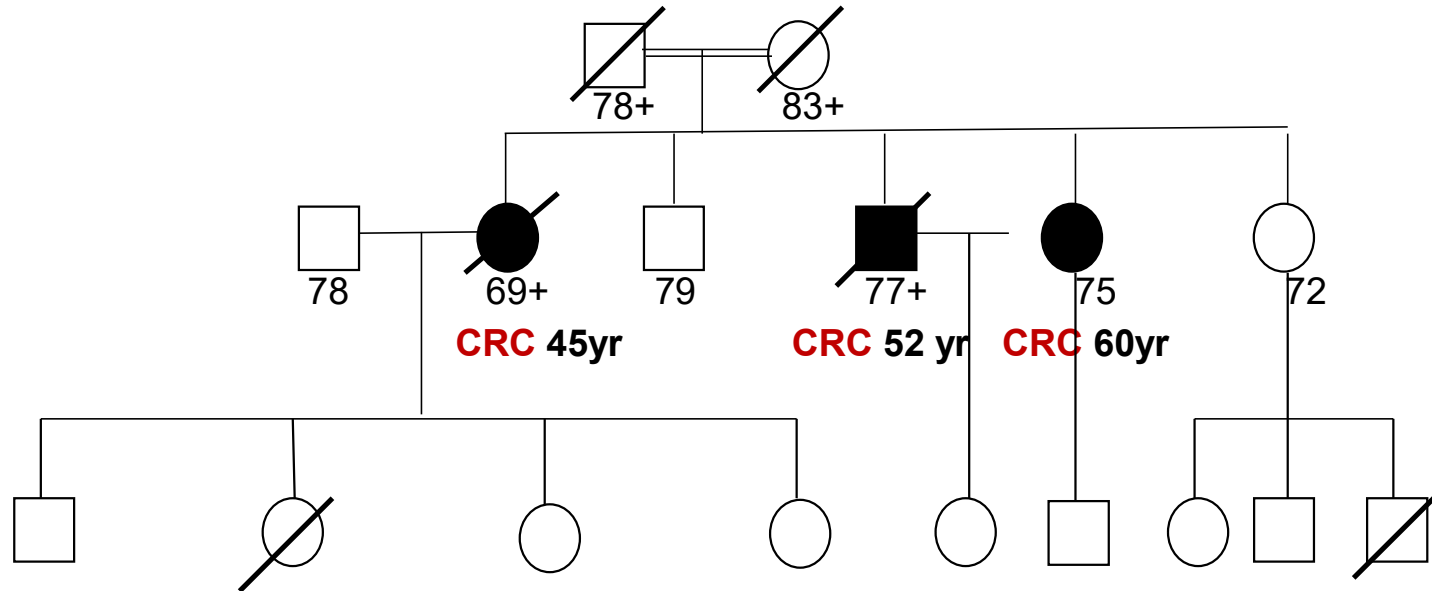
Predictief testen bij minderjarigen

Aanpak bij het predictief testen van kinderen als er medisch voordeel is?

- Rond leeftijd dat screeningstesten of preventieve maatregelen zouden geïnitieerd worden
- Het is belangrijk de kinderen – op een voor hun leeftijd aangepaste wijze – te betrekken bij de counseling.
- Als het gaat om relatief jonge kinderen is het wenselijk een psycholoog/psychiater bij de counseling te betrekken.
- Het is belangrijk ook de juiste periode te kiezen om bijkomende stress te vermijden.

MAP: *MUTYH*-associated polyposis

- Autosomaal **recessief** tgv biallelische mutaties in *MUTYH*
- Colon poliepen: 10 - 500
- CRC gem 45-50 j



Zeldzame familiale kanker syndromen

Li Fraumeni syndroom

- Autosomaal dominant, tgv germline mutaties in *TP53*
- Vroege onset van kankers! Risico op kanker in kindertijd!
 - ~ 50% van LFS-geassocieerde kankers treden op vóór de leeftijd van 30 jaar
- Vaak multipele primaire tumoren
- LFS tumor spectrum: weke weefsel sarcoma, osteosarcoma, hersentumor, premenopausale borstkanker, leukemie, adrenocortical carcinoma, choroid plexus carcinoma, long bronchoalveolaire kanker
- **Classic Li-Fraumeni syndrome (LFS)** is defined by presence of **all** of the following criteria:
 - A proband with a sarcoma diagnosed before age 45 years
 - A first-degree relative with any cancer before age 45 years
 - A first- or second-degree relative with any cancer before age 45 years or a sarcoma at any age