

# Zit het in de genen? Erfelijkheid bij urologische tumoren

Conny van der Meer  
Verpleegkundig specialist  
Afdeling Klinische Genetica

Masterclass Uro-oncologie  
Amersfoort  
6 juni 2023



<https://www.donald-duck.nl/duckipedia/s/stamboom/>

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Erasmus

# Disclosure belangen spreker

**(potentiële) Belangenverstrengeling**

**Geen**

***Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven<sup>1</sup>***

***Bedrijfsnamen***

- *Sponsoring of onderzoeksgeld<sup>2</sup>*
- *Honorarium of andere (financiële) vergoeding<sup>3</sup>*
- *Aandeelhouder<sup>4</sup>*
- *Andere relatie, namelijk ...<sup>5</sup>*

—  
—  
—  
—

# Inhoud

- Wanneer kan kanker erfelijk zijn
- Chromosomen, genen, DNA
- Prostaatkanker en erfelijkheid
- Nier- / blaaskanker en erfelijkheid
- Bijniertumoren en erfelijkheid
- Waarom verwijzen
- Wegwijzers



# Kanker en erfelijkheid

➤ 1 : 3 à 4 personen krijgt kanker (meestal > 50e jaar)

➤ Meestal niet erfelijk

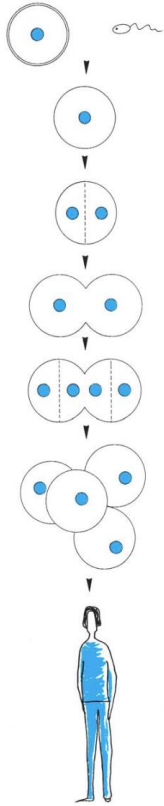
5 – 10% van kanker is erfelijk



➤ Aanwijzingen erfelijke kanker:

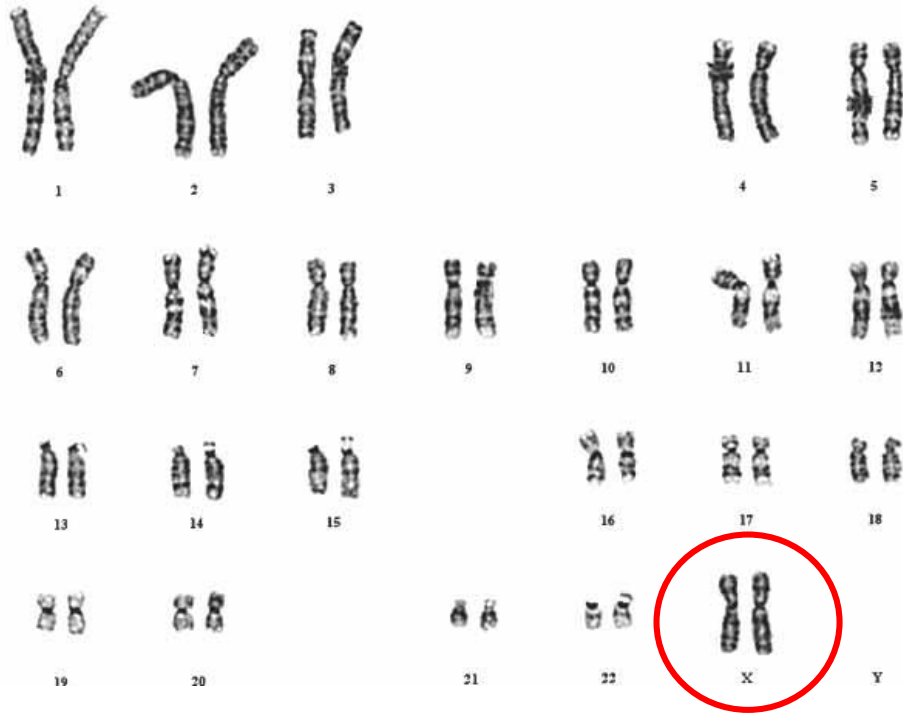
- ✓ Kanker op jonge leeftijd
- ✓ Kanker in meerdere generaties
- ✓ Bepaalde combinaties van kanker
- ✓ Bepaalde combinatie kanker, goedaardige tumoren en/of andere afwijkingen

# Eicel + zaadcel = mens



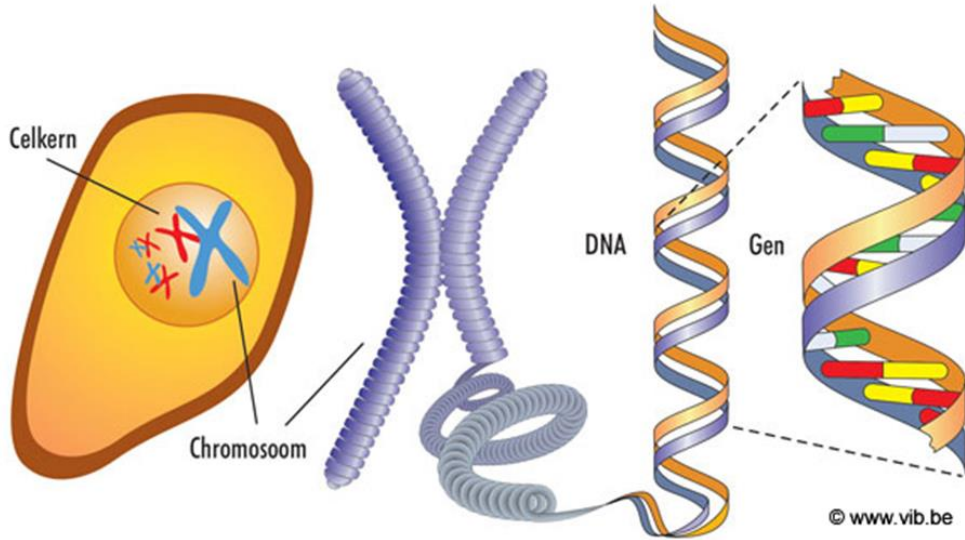
***1 cel bevat al ons  
erfelijk materiaal***

# Chromosomen

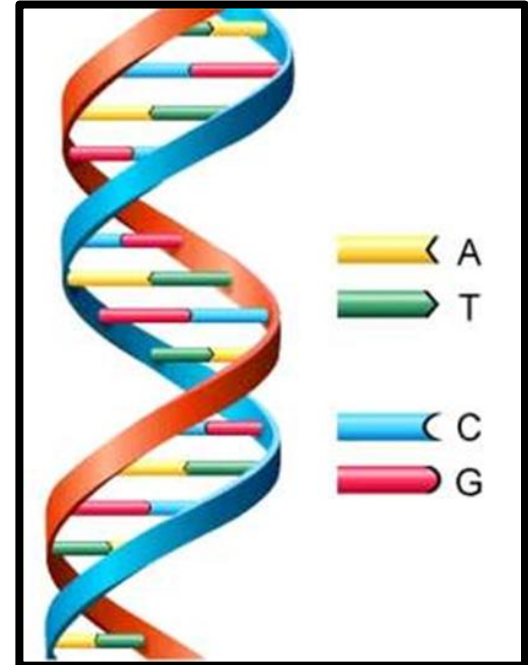


**Vrouwelijk  
chromosoompatroon**

# Chromosoom → DNA



**> 20.000 genen**



*Mutatie = foutje in de code*

# Soorten genen

## 1. Tumorsuppressorgenen

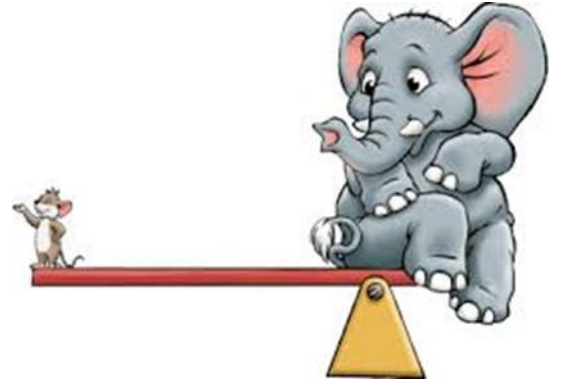
- Zorgen voor remming van celgroei

## 2. Proto-oncogenen

- Zorgen voor stimulering van celgroei

## 3. Mismatch repair genen

- Zorgen voor herstel bij fouten tijdens celdeling

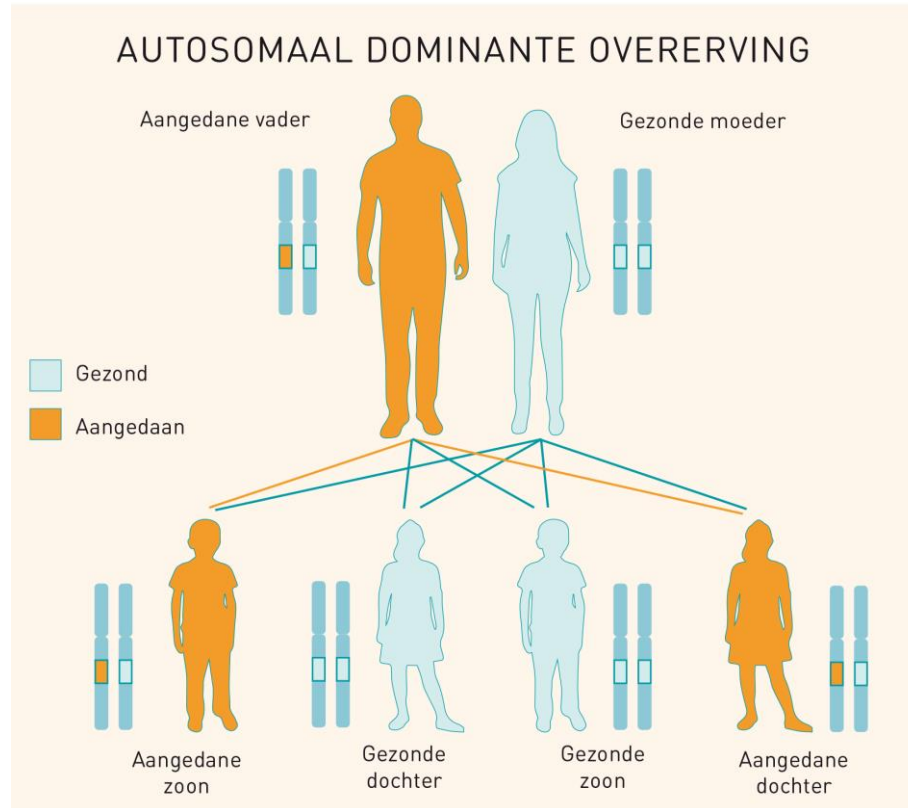


Indien een mutatie (verandering/fout) optreedt in één van deze genen:

→ ongebreidelde celgroei



- Drager (1 codefout/mutatie) → verhoogd risico
- Kinderen, broers/zusters van een drager: 50% kans op dragerschap (1 op 2)

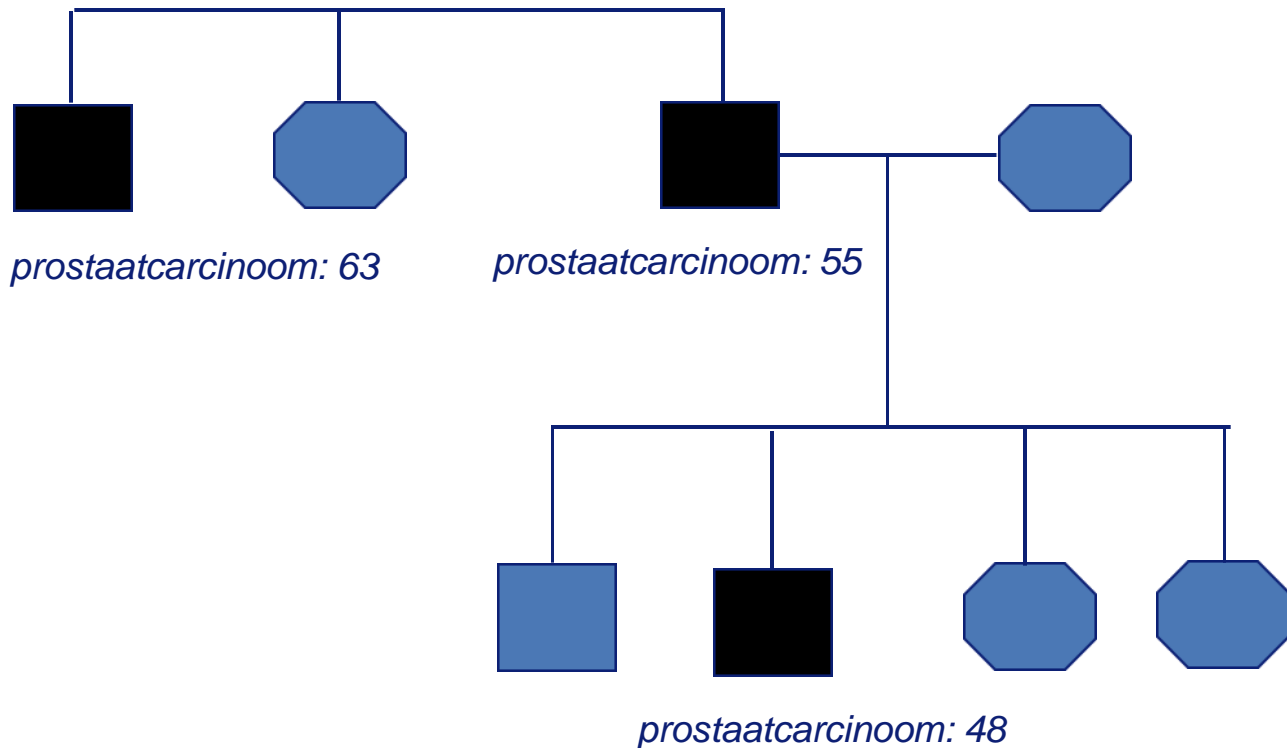


Bron:  
[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)

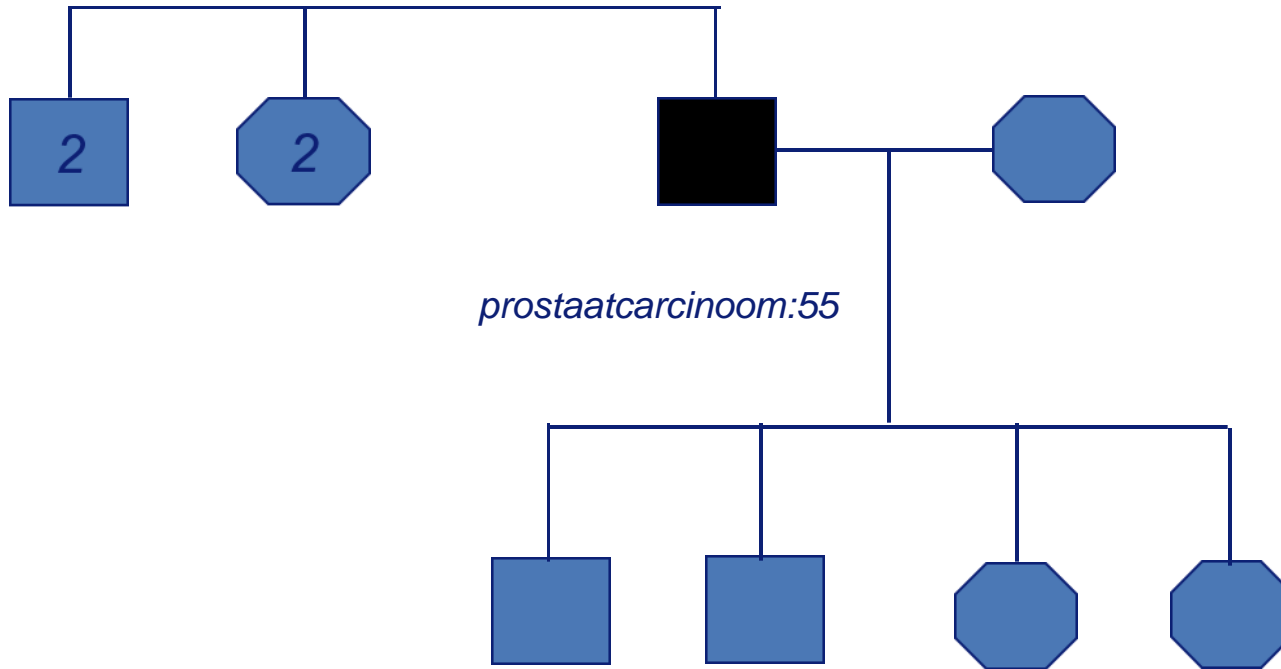
# Prostaat kanker: Indicatie verwijzing erfelijkheidsonderzoek

- prostaatcarcinoom bij  $\geq 3$  1e of 2e graads verwanten
  - prostaatcarcinoom bij  $\geq 2$  1e of 2e graads verwanten met een diagnose  $\leq 55$  jaar
  - prostaatcarcinoom in 3 opeenvolgende generaties, binnen 1 tak van de familie
  - prostaatcarcinoom  $< 60$  jaar en mammacarcinoom  $< 50$  jaar in dezelfde tak van de familie
- Cave: Hoog risico tumor prostaatkanker (bv. Gleasonscore  $\geq 7$ , jonge leeftijd)

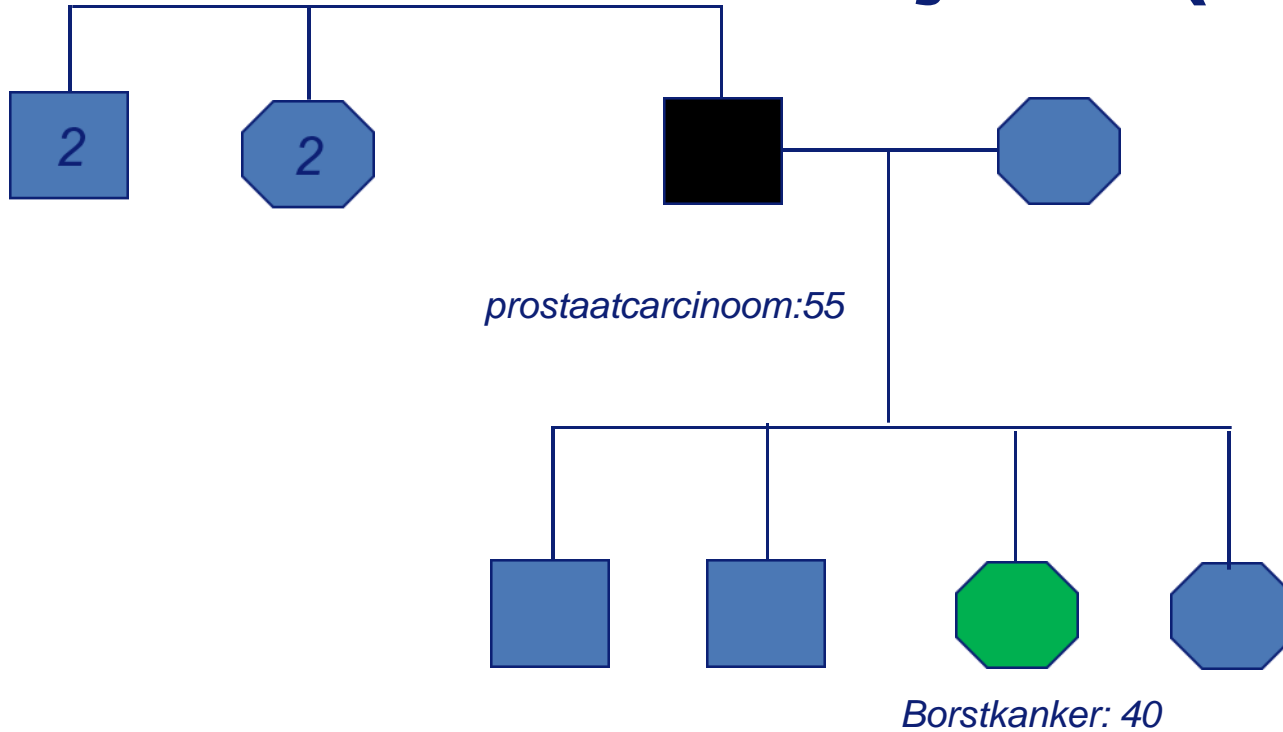
# Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 1)



# Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 2)



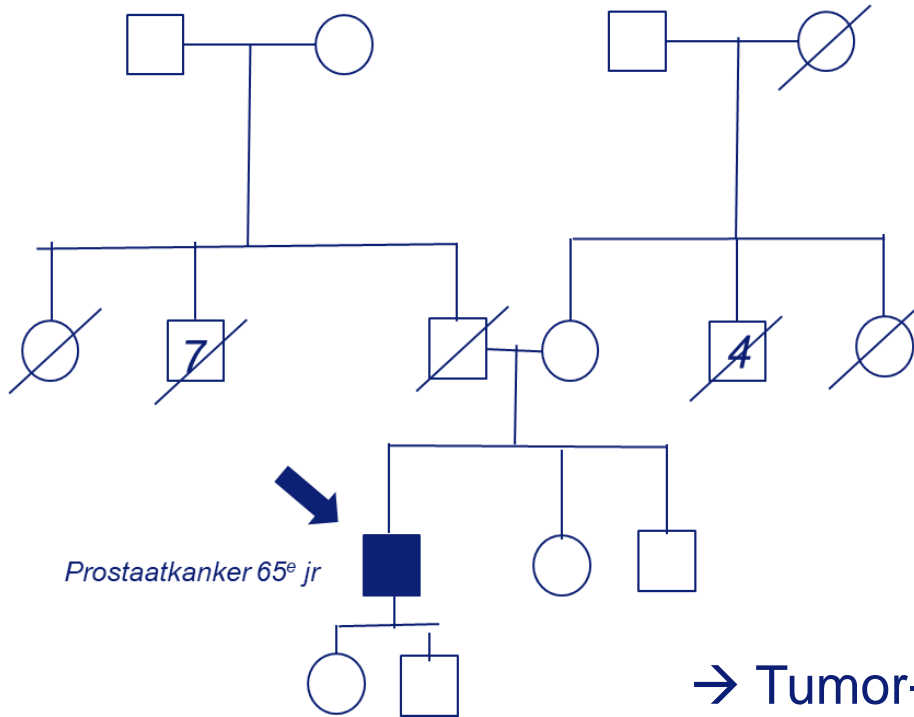
# Prostaatcancer en erfelijkheid (casus 2)



*DNA-onderzoek prostaatcancerpanel in bloed:*

Genen: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 en PALB2

# Prostaatkanker en erfelijkheid (casus 3)



Prostaatkanker 65° jr

- Tumor- first onderzoek
- Mainstreaming (in onderzoeksverband)

# Tumor first

*DNA-onderzoek prostaatkankerpanel in tumor:*

*Genen: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, HOXB13 en PALB2*

Doel 1. aanpassen **behandelplan**

BRCA1 of BRCA2-mutatie aangetoond → mogelijke indicatie Parp-remmers

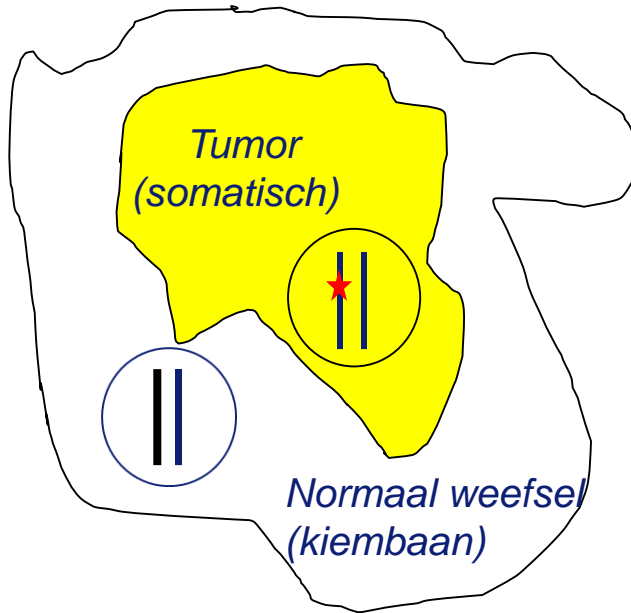
Doel 2. ‘**mainstreaming**’ in onderzoeksverband

Indien een mutatie wordt aangetoond:

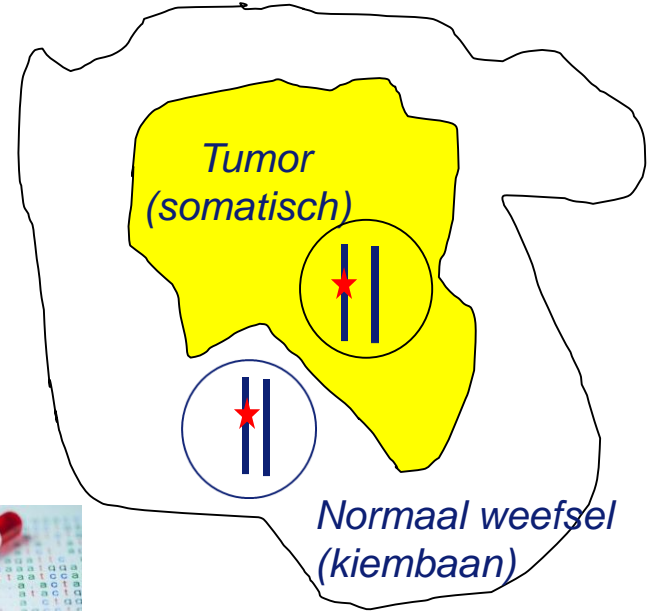
→ Verwijzing Klinische Genetica, afhankelijk van mutatie en/of familie

geschiedenis (zie <https://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen/documenten-met-betrekking-tot-oncogenetica/>)

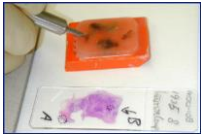
# Somatisch versus kiembaanmutatie



1 x somatische mutatie: **niet** erfelijk



1 x somatische mutatie  
1 x kiembaanmutatie: **wel** erfelijk







# Screeningsadvies prostaatkanker

## BRCA2-mutatie (risico prostaatkanker 20-30%)

- 45<sup>e</sup> – 75<sup>e</sup> jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde (of 5 jaar voor jongst gediagnosticeerde pat) via huisarts

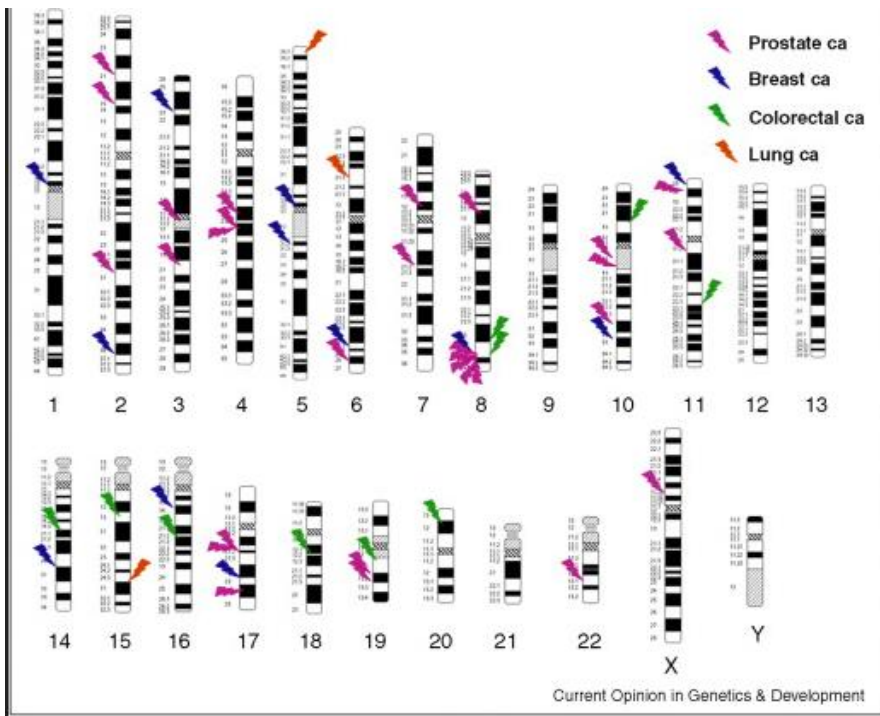
## HOXB13 mutatie (risico prostaatkanker tot +/- 30% ; polygeen model)

- Geen DNA-onderzoek familieleden
- 1e gr. Fam leden: > 50e jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde via huisarts en over 5 jaar opnieuw informeren

## Geen mutatie aangetoond, maar voldoet wel aan criteria familiair prostaatkanker

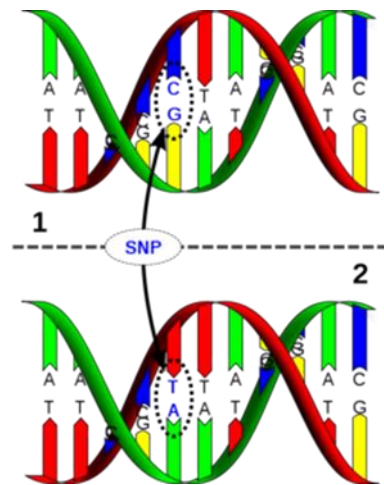
- 50<sup>e</sup> – 75<sup>e</sup> jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde (of 5 jaar voor jongst gediagnosticeerde pat) via huisarts

# Genome Wide Association Studies (GWAS)



## SNP's

- *Risico's???*
- *Adviezen???*



# Nier- / blaaskanker - syndromen

## 1. Urotheelcelcarcinoom nieren/blaas

- Lynch syndroom

## 2. Niercelcarcinoom met gemengd chromofoob / oncocytair histologisch beeld

- Birth-Hogg-Dubé syndroom (BHD)

## 3. Clearcelcarcinoom nier

- Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

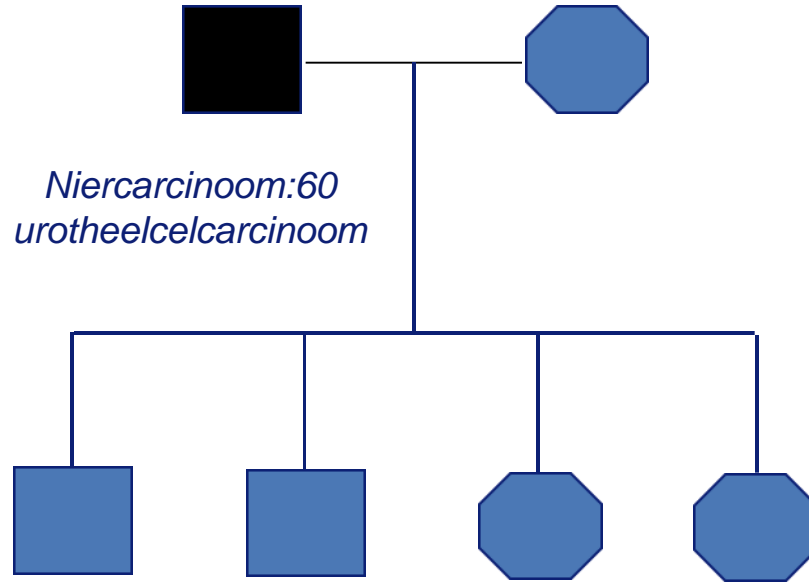
## 4. Papillair type 2 of verzamelbuis type nier

- Erfelijke Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

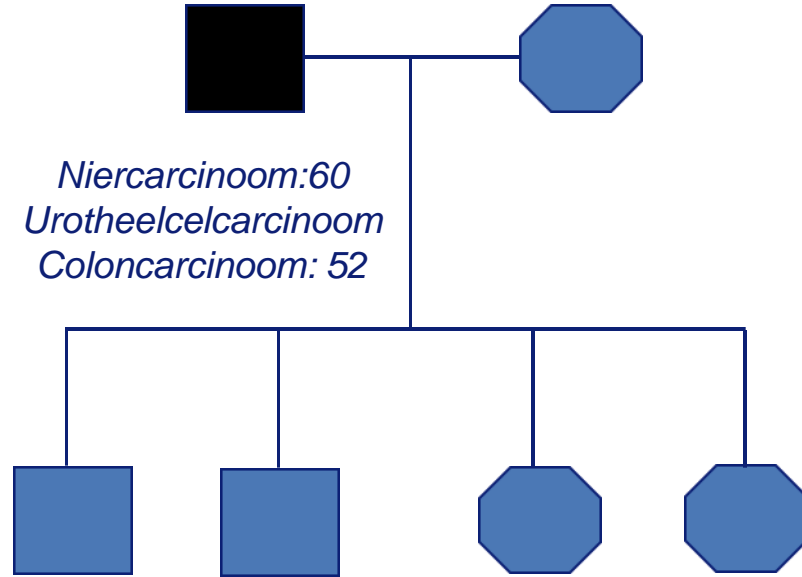
## 5. Niercelcarcinoom ....

- Andere zeldzame aanlegfactoren

# Niercelkanker en erfelijkheid (casus 1)

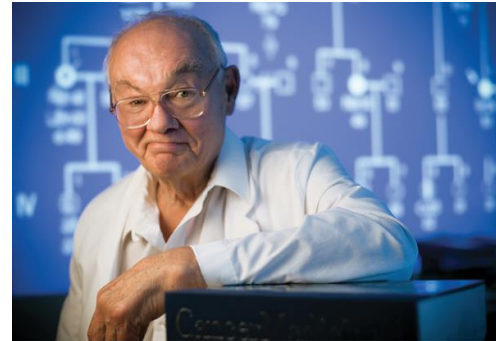


# Nierkanker en erfelijkheid (casus 1)



# (Dr.) Lynch Syndroom

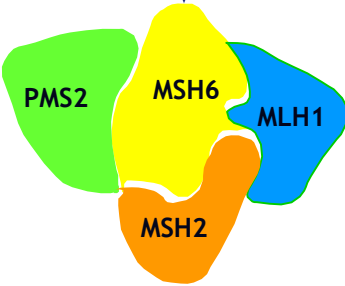
- Genen: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Klinisch beeld / Risico's (variabel per betrokken gen):
  - Darmpoliepen / darmkanker / 25-70%
  - Baarmoederkanker / 15-55%
  - Andere tumoren (zoals maag, eierstokken, urinewegen - urotheelcelcarcinoom) / 1-15%



# Genetische diagnostiek Lynch syndroom

Tumorweefselonderzoek: Microsatelietinstabiliteit (MSI) en/of Immunohistochemisch (IHC)

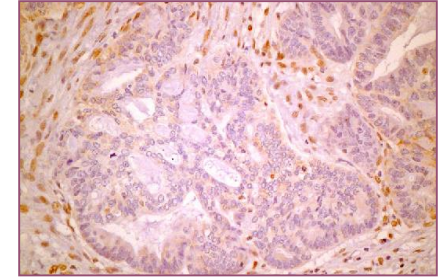
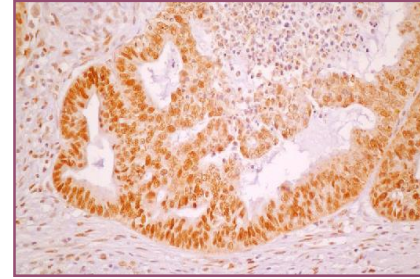
.....TTTTTTTTTTTTT.....  
.....AAAAAAAAAAAAA.....



.....TTTTTTTTTTTTT.....  
.....AAAAAAAAAAAAA.....

Aanwezig

Afwezig

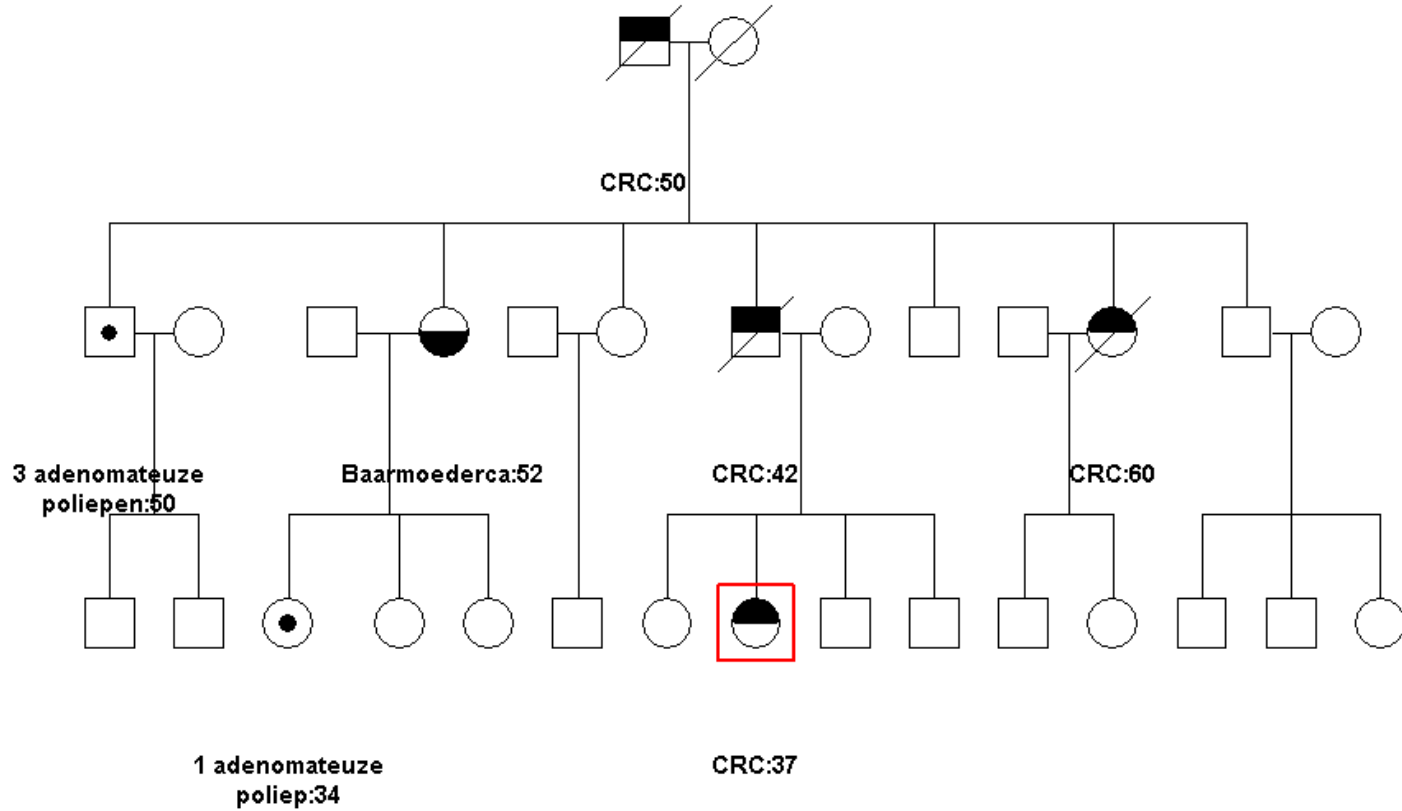


- Indien afwijkend → Gericht DNA-onderzoek in bloed naar betrokken gen
- Indien niet afwijkend → geen aanwijzingen Lynch syndroom → niet erfelijk/ andere erfelijke aanleg



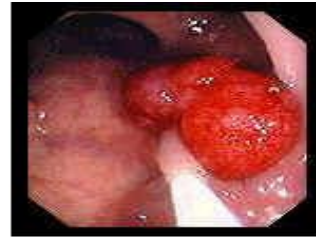
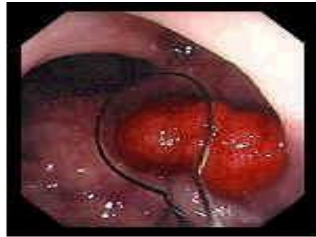


# Lynch Syndroom



# Controle adviezen Lynch syndroom

- Darmonderzoek (scopie) 1x per 1 à 2 jr. > 20-25e jaar
- Gynaecologisch onderzoek 1 x per jr. > 30-35e jaar: echografie, biopten, bloedonderzoek CA125 (genafhankelijk evt. preventieve verwijdering baarmoeder/eierstokken)
- Controle op andere tumoren op basis van familiegeschiedenis

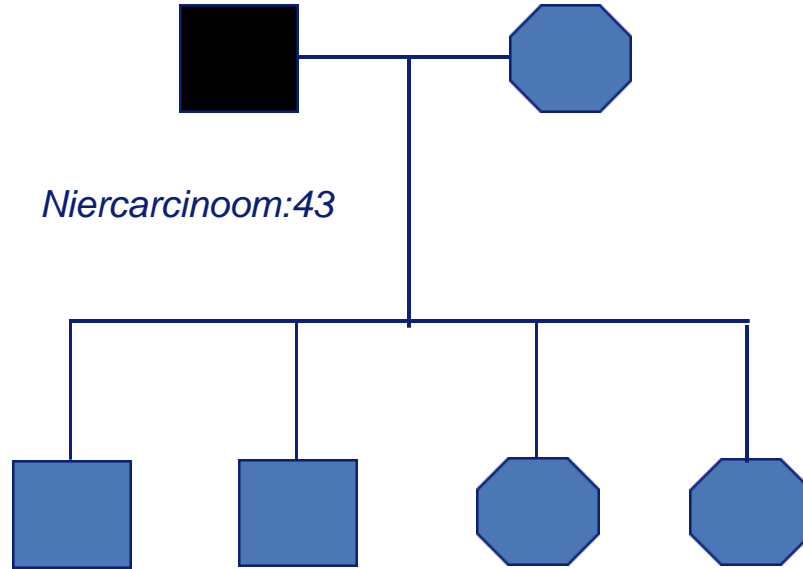


**Polypectomie**

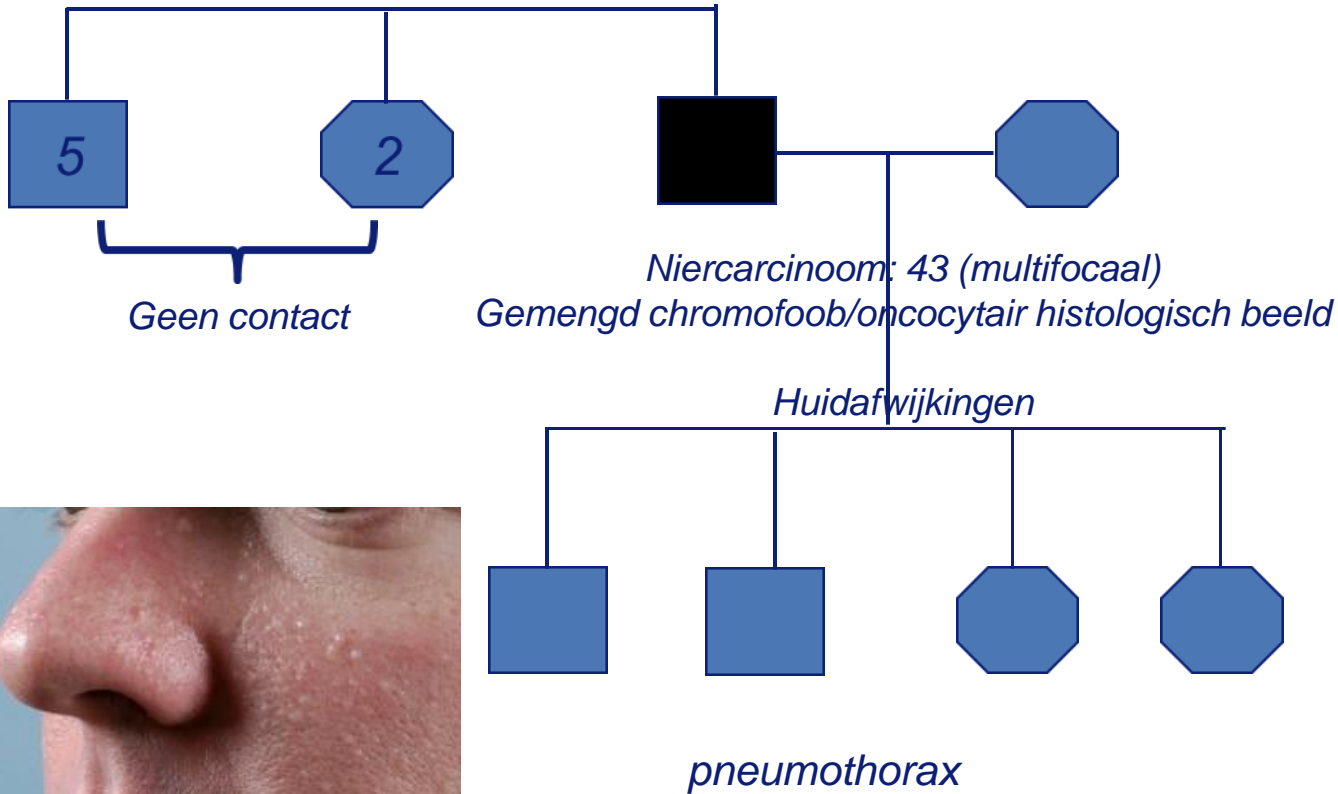


*Biopsies pour preuve histologique*

# Niercelkanker en erfelijkheid (casus 2)



# Nierkanker en erfelijkheid (casus 2)



# Birth-Hogg-Dubé syndroom

**Genetische diagnostiek: DNA-onderzoek bloed**

Mutaties FLCN-gen: autosomaal dominant / de novo

**Klinisch beeld / risico's (variabel)**

Fibrofolliculomen huid

Longcysten → kans pneumothorax 30% (10-50%)

**Nierkanker** / 15% (5-25%) meestal tussen 35-55<sup>e</sup> jaar

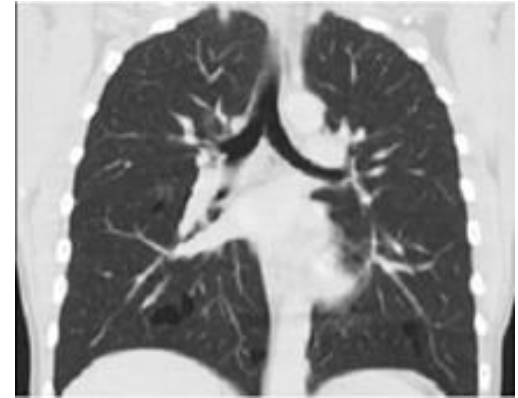
- Alle types, meestal bilateraal en/of multifocaal

**Controle adviezen**

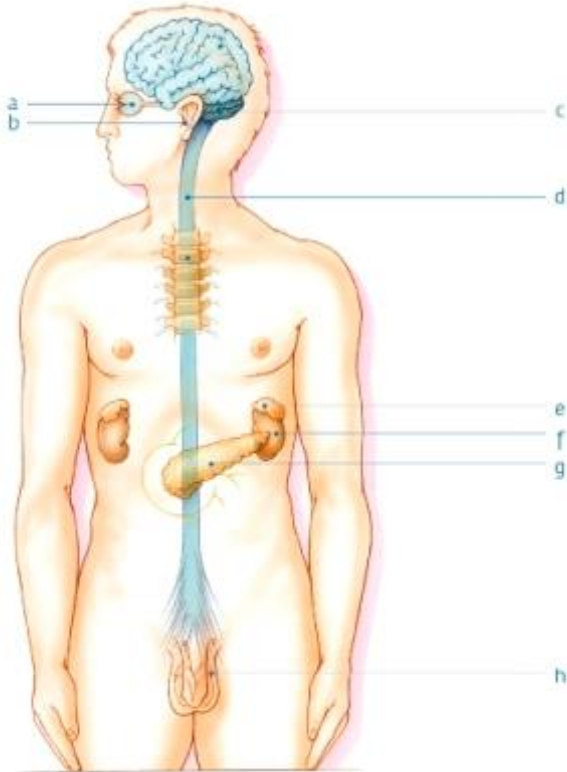
- > 20e jaar: start met uitgang MRI nieren, hierna 1x p/jaar echo nieren
- Dermatoloog alleen bij klachten

**Leefregels**

- Niet roken, consult long/duikarts indien duiken/vliegen



# Von Hippel Lindau syndroom (VHL)



**Genetische diagnostiek: DNA-onderzoek in bloed**

➤ Mutaties VHL-gen: autosomaal dominant / de novo

*a./c./d. Hemangioblastoom retina (40-60%)  
cerebellum en myelum (55-60%)*

*b. Endolymphatic sac tumoren binnenoor (>10%)*

*e. Feochromocytomen (0-20%)*

***f. Niercelcarcinoom – clearcell (20-40%)***

***Gemiddelde leeftijd 36 jaar***

*g. Pancreas: neuro-endocriene tumoren (5-10%)*

*h. Epididymis cysten*

***Cysten: nieren, lever, pancreas, epididymis (15-55%)***

Illustratie: KWF [www.kanker.nl/bibliotheek](http://www.kanker.nl/bibliotheek)

Erasmus MC



# VHL – Controle adviezen

## Multidisciplinair verband in expertise centra

- Vanaf 5-jarige leeftijd: 1 x p/jaar L.O., oogheelkundig onderzoek, bloedonderzoek
- Vanaf 15-jarige leeftijd: 1 x p/2 jaar MRI diverse organen, KNO-arts
- Op indicatie neurologische onderzoek / ander onderzoek

# Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

## Genetische diagnostiek: DNA-onderzoek in bloed

- Mutaties FH-gen: autosomaal dominant / de novo

## Klinisch beeld / risico's (variabel)

- **Nierkanker (papillair type 2 of verzamelbuis type)** / 15%
  - Gemiddelde leeftijd 41<sup>e</sup> jaar, echter jongste nu 11 jaar
  - Snelle metastasering
- Leiomyomen baarmoeder / 99%, jonge leeftijd)
- Leiomyomen huid (beperkt-ernstig)

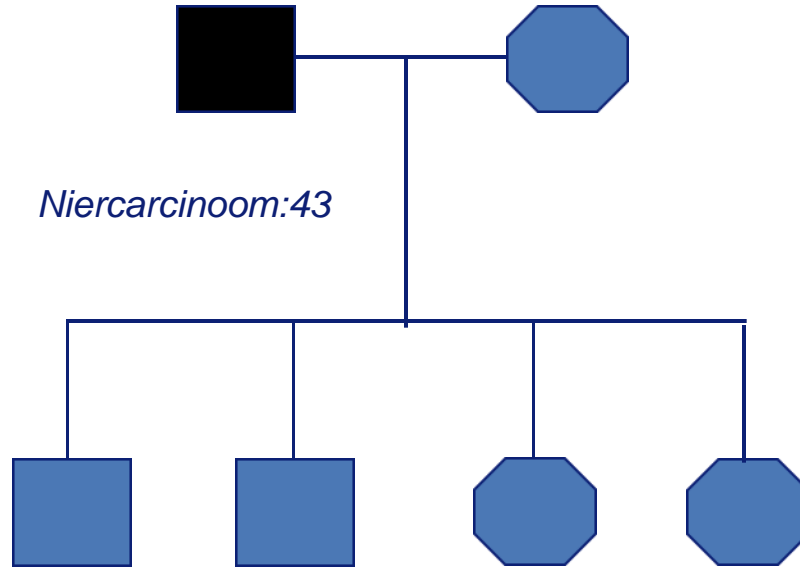


## Controle advies

- Vanaf 16<sup>e</sup> jr. (evt. eerder) 1 x per jaar MRI nieren
- Dermatoloog bij klachten
- Gynaecoloog: 1<sup>e</sup> consult rond 20<sup>e</sup> jr., verder afhankelijk van klachten



# Niercelkanker en erfelijkheid (casus 3)

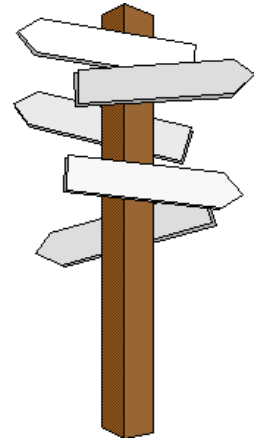


**Nierkanker panel (11 genen):**

SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, VHL, PTEN, FLCN, MET, FH, BAP1

# Nierkanker: Indicatie verwijzing erfelijkheidsonderzoek

- Bij 1 patiënt < 45<sup>e</sup> jaar
- Bij  $\geq 2$  1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> gr. verwanten < 70<sup>e</sup> jaar
- Bij 1 patiënt nierkanker < 60<sup>e</sup> jr + tweede andere primaire vorm kanker
- Bilateraal of multifocaal ongeacht leeftijd optreden
- Bij patiënt met type 2 pap. of verzamelbuisniercelca. ongeacht leeftijd
- Bij 1 patiënt + één ander kenmerk tumorsyndroom



# Bijniertumoren en erfelijkheid

## ➤ **Bijnierschorsadenoom**

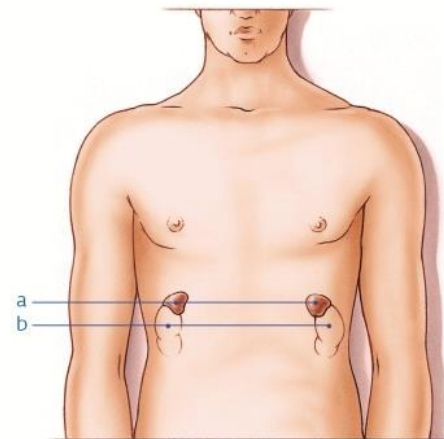
- Verhoogd risico bij Multipele Endocriene Neoplasie type 1 of 2 (MEN1/2)

## ➤ **Bijnierschorscarcinoom**

- Verhoogd risico bij MEN1

## ➤ **Feochromocytoom**

- Verhoogd risico bij VHL, MEN2, Neurofibromatose type 1, Erfelijke paragangliomen/ Feochromocytomen



Multidisciplinaire zorg waaronder endocrinoloog / internist / uroloog / nefroloog

➤ Betrokkenheid uroloog / nefroloog → met name bij chirurgie

# Indien geen erfelijke aanleg / mutatie wordt aangetoond....

- Kans op zeldzame erfelijke aanleg / aanvullend DNA-onderzoek (genpanel)
- Kans op eventueel andere (nog niet aantoonbare) erfelijke aanleg
- Kans erfelijke aanleg afgenomen:
  - Bevolkingsrisico ('toeval' / multifactorieel)
  - Familiair voorkomen
- Controle adviezen familieleden op basis van familiegeschiedenis.
- Over aantal jaar opnieuw contact.



Verwijsriteria cardiogenetica

**Verwijsriteria oncogenetica** >

Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in (tumor)weefsel

Verwijsriteria kinderen (syndromen/algemene genetica) >

Verwijsriteria bij lichamelijke afwijkingen (overig) >

Farmacogenetica: achtergrond en verwijzen

Colorectaal carcinoom  
en -poliepen

Endometriumcarcinoom

Maagcarcinoom

Mammacarcinoom

Melanoom

Niercarcinoom

Ovariumcarcinoom

Pancreascarcinoom

Paragangliomen en  
feochromocytomen

Prostaatcarcinoom

Schildklierarcinoom en  
endocriene tumoren

Overige maligniteiten

## Welkom

Deze website over genetica is ontwikkeld door het Erfocentrum in opdracht van - en in samenwerking met - de VKGN.

# Waarom verwijzen naar Klinische Genetica?

1. Bekend met zeldzame syndromen
2. Niet alleen medische consequenties
3. Ook gevolgen familieleden
4. Ervaring met familie onderzoek
5. Archiveren en materiaal veilig stellen voor toekomstig onderzoek
6. Interpretatie gevonden variaties



# Wegwijzers

- Neem vraag patiënt serieus
- Vraag familie uit:
  - Vraag naar voorkomen kwaad- en goedaardige tumoren, eventuele andere gezondheidsproblemen (cave andere kenmerken tumorsyndromen)
  - Vraag naar leeftijd ontstaan aandoening
  - Let op grootte familie
- Raadpleeg bronnen (verwijsindicatie)
- Overleg met behandelend arts
- Overleg zo nodig met afdeling Klinisch Genetica (mail, telefonisch)





Ask Me



[c.vandermeer@erasmusmc.nl](mailto:c.vandermeer@erasmusmc.nl)



# Reserver dia's als er vragen over komen

# Hoe vindt erfelijkheidsonderzoek plaats?

- Klinisch genetische centra (UMC's, buitenpoli's)
- Inschatting waarschijnlijkheid o.b.v. familiegeschiedenis
- Bespreken voor- en nadelen erfelijkheids-/DNA-onderzoek
- Uitleg weefsel- / DNA-onderzoek
- Testen gezonde familieleden

## *Mogelijke winst*

- *Duidelijkheid*
- *Afname onzekerheid*
- *Afname angst*
- *Kunnen nemen "preventieve" maatregelen*
- *Verlagen risico's*

## *Mogelijke keerzijde*

- *Andere onzekerheid*
- *Mogelijke toename angst*
- *Schuldgevoel*
- *Maatschappelijke consequenties*

# Gevolgen afsluiten verzekeringen

- Voor gezonde personen die drager blijken te zijn van erfelijke aanleg voor kanker
- Vragengrenzen: (\*per 1-7-2023)
  - Levensverzekering: € 294.803,- / \*€ 328.131,-
  - Arbeidsongeschiktheidsverzekering:  
€ 42.745,- / \*€ 47.578,- (1<sup>e</sup> jaar) ; € 28.616,- / \*€ 31.851,- (jaren erna)



Meer informatie: [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)

<https://oncogen.nl/bereid-je-voor/verzekeren/>

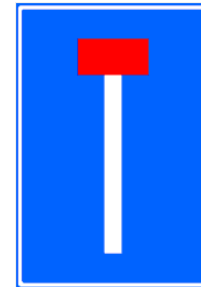
# Obstakels op de weg

## Complexe familierelaties

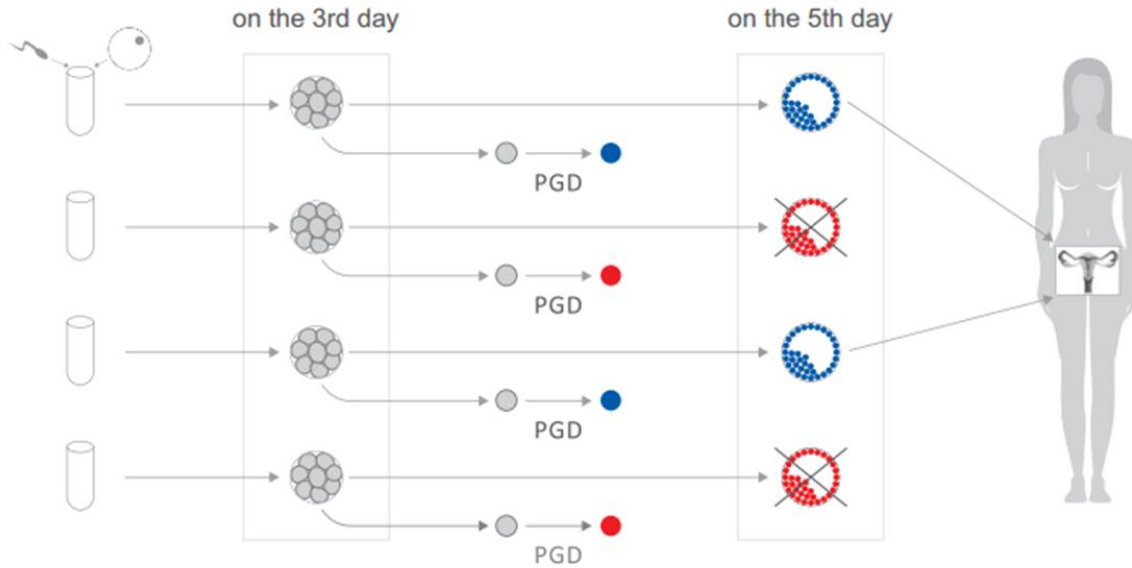
- verbroken relaties
- wel/niet willen weten
- wel/niet mee willen werken
- overleden personen

## Keuzeproblematiek

- wel/niet willen weten
- controle versus risico-reducerende ingrepen
- Invloed omgeving
- Maatschappelijke consequenties



# Pre-implantatie Genetische Test (PGD)



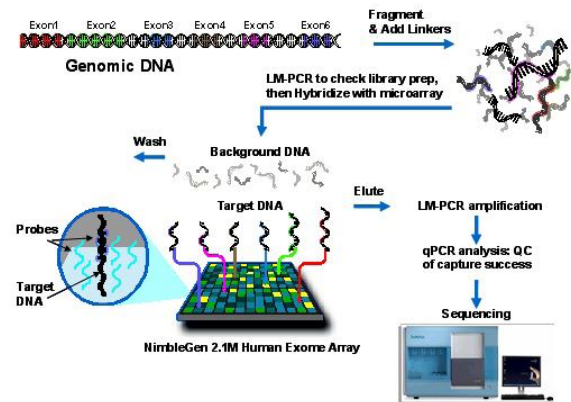
[pgtnederland.nl](http://pgtnederland.nl)

# Next Generation Sequencing

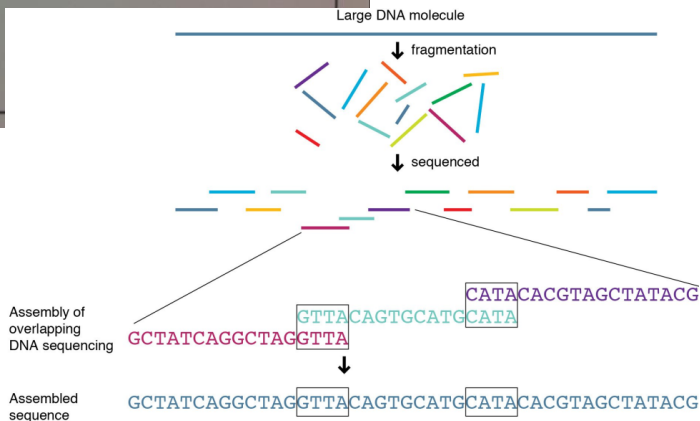
Table 1. Cancer gene panel

Colon cancer	Breast cancer	Endocrine tumours	Other	Renal cancer	Leukemia	Melanoma
Gene	Gene	Gene	Gene	Gene	Gene	Gene
BMPR1A	BRCA1	RET	NF2	SDHB	TERT	CDKN2A
SMAD4	BRCA2	SDHD	PTCH1	FLCN	RUNX1	CDK4
MUTYH	PALB2	SDHC	PTCH2	VHL	CEBPA	BAP1
APC	CHEK2	TMEM127	BUB1B	MET	GATA2	MITF
MSH2	RAD51C	MEN1	CEP57	FH	NF1	
MSH6	RAD51D	CDC73	ALK	WT1		
MLH1	BRIP1	AJP	PHOX2B			
PMS2	PTEN	CDKN2B	SMARCB1			
CDH1	KLLN	CDKN2C	SMARCA4			
STK11	TP53	CDKN1A	SUFU			
AXIN2	ATM	CDKN1B	PDGFRA			
ENG	XRCC2	PRKAR1A	KIT			
BMP4	BARD1	SDHAF2	DICER1			
PALLD	HOXB13	SDHA	EGFR			
EPCAM		MAX				

## Panel



## Whole exome



## Whole genome

Erasmus MC



# Prostaatanker en erfelijkheid

- Nog geen gen bekend met alleen verhoogd risico prostaatanker
- Mutatie BRCA2-gen (Breast Cancer): 2-3 x verhoogd risico prostaatanker
- Specifieke mutatie HOXB13-gen: risicofactor i.c.m. andere factoren
- 20 genloci
- > 100 SNP's (Single nucleotide polymorfismen) ontdekt die samenhangen met ↑ risico van 15-50% op prostaatanker

[https://isogg.org/wiki/File:SNP\\_diagram.png](https://isogg.org/wiki/File:SNP_diagram.png)