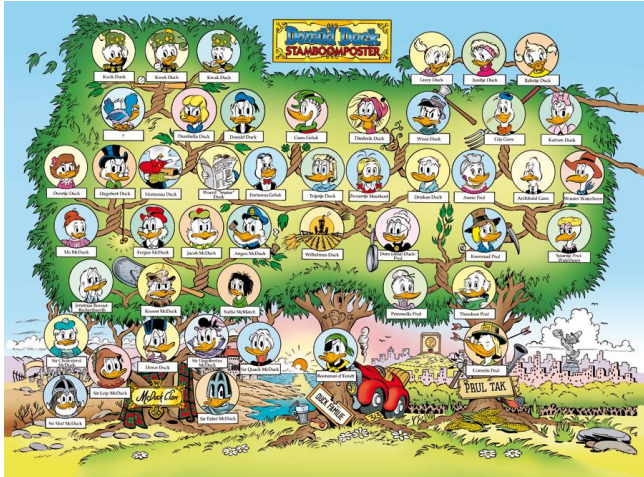


Zit het in de genen?

Erfelijkheid bij urologische tumoren

Conny van der Meer
Verpleegkundig specialist
Afdeling Klinische Genetica

Masterclass Uro-oncologie
Amersfoort
27 mei 2025



<https://www.donaldduck.nl/duckipedia/s/stamboom/>

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Disclosure belangen spreker

(potentiële) Belangenverstrengeling

Geen

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven¹

Bedrijfsnamen

- *Sponsoring of onderzoeksgeld²*
- *Honorarium of andere (financiële) vergoeding³*
- *Aandeelhouder⁴*
- *Andere relatie, namelijk ...⁵*

—
—
—
—

Inhoud

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

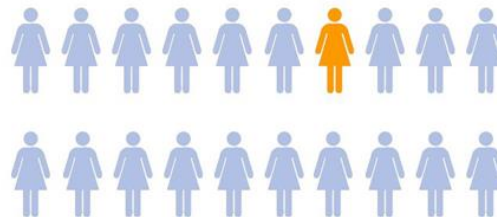


Kanker en erfelijkheid

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

➤ Meestal niet erfelijk

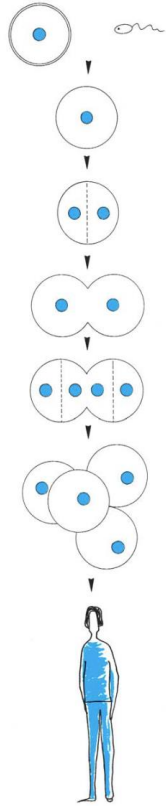
5 – 10% van kanker is erfelijk



➤ Aanwijzingen erfelijke kanker:

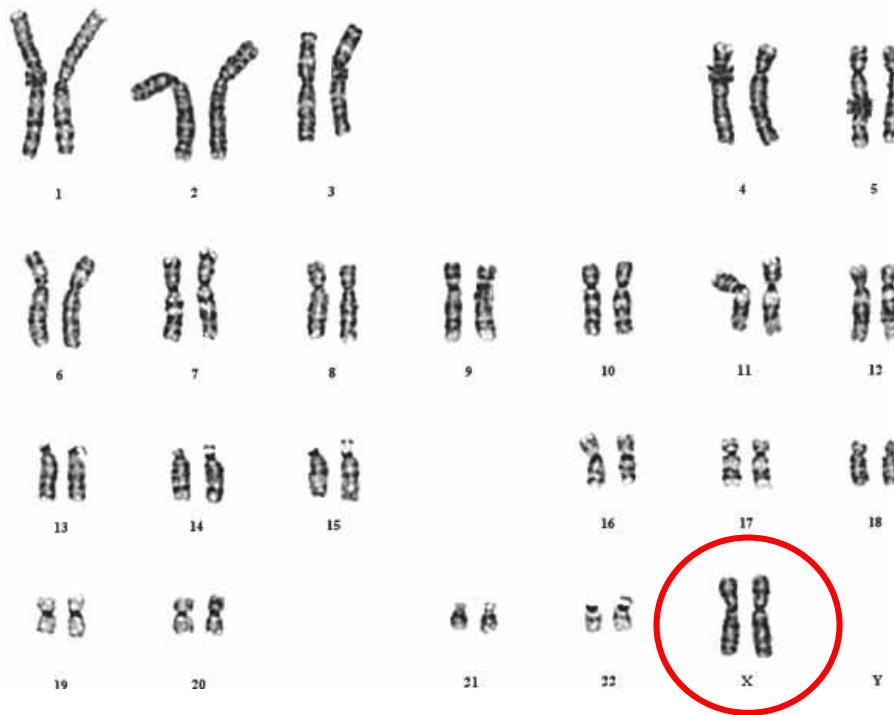
- ✓ Kanker op jonge leeftijd
- ✓ Kanker in meerdere generaties
- ✓ Bepaalde combinaties van kanker
- ✓ Bepaalde combinatie kanker, goedaardige tumoren en/of andere afwijkingen

Eicel + zaadcel = mens



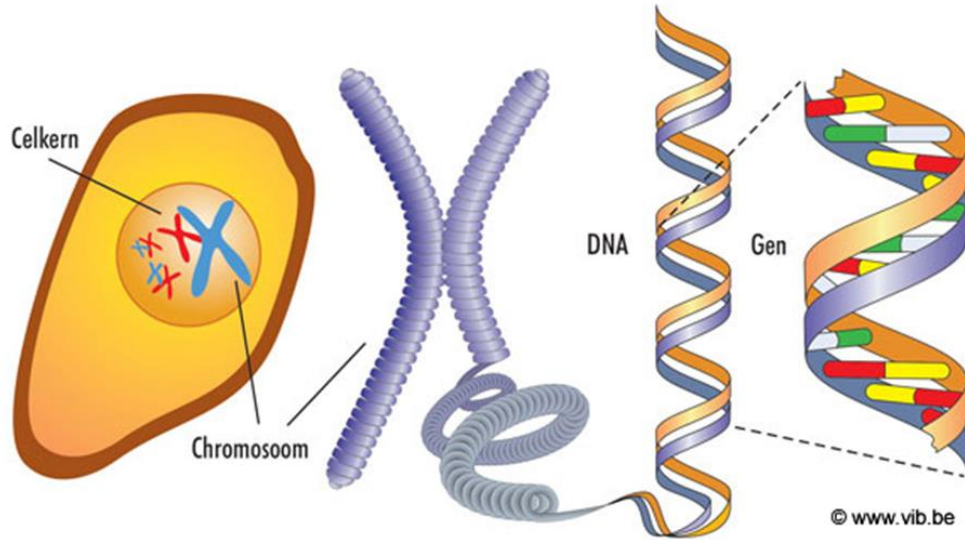
*1 cel bevat al ons
erfelijk materiaal*

Chromosomen

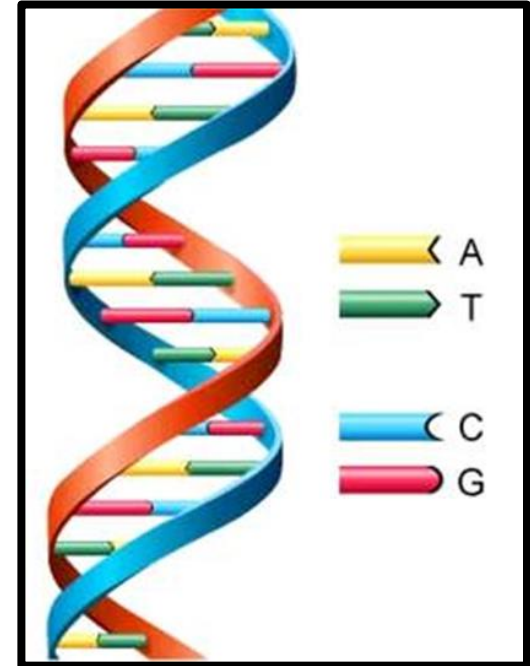


**Vrouwelijk
chromosoompatroon**

Chromosoom → DNA



> 20.000 genen



Mutatie = foutje in de code

Huidige benaming mutatie = pathogene variant

Soorten genen

1. Tumorsuppressorgenen

- Zorgen voor remming van celgroei

2. Proto-oncogenen

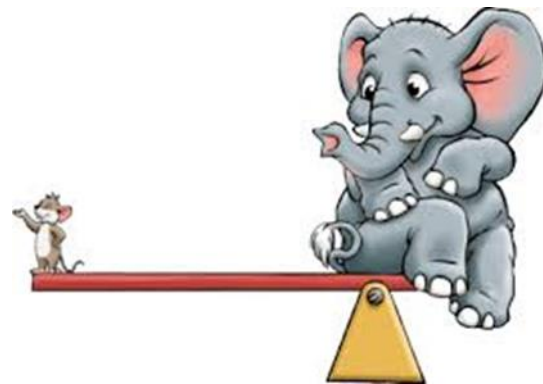
- Zorgen voor stimulering van celgroei

3. Mismatch repair genen

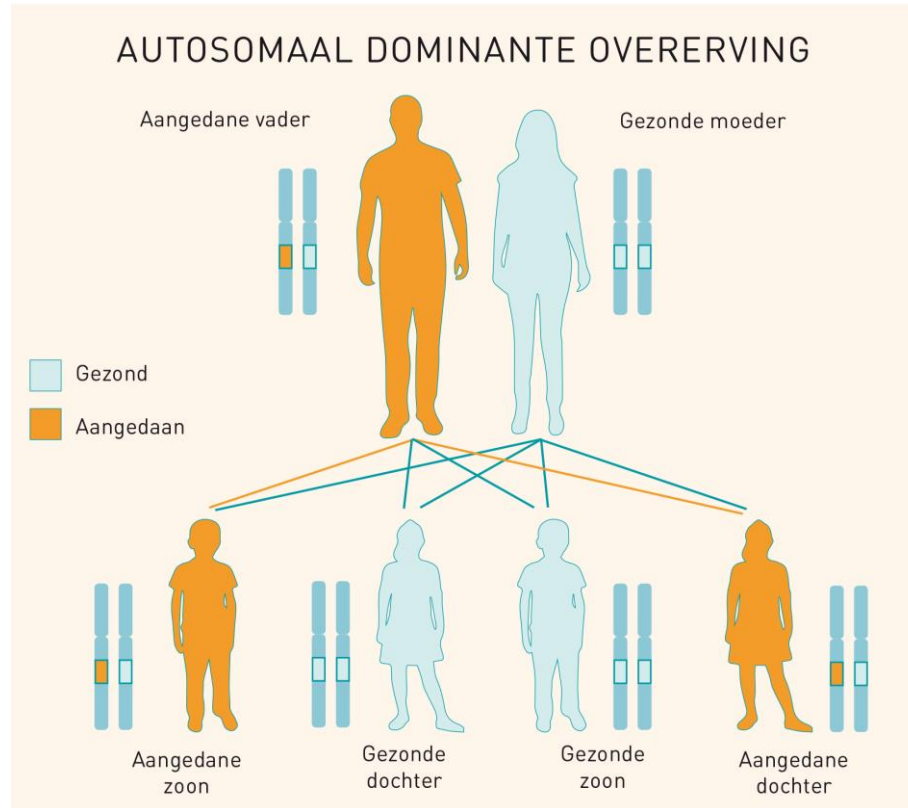
- Zorgen voor herstel bij fouten tijdens celdeling

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

Prostaat kanker: verwijscriteria

- Patiënt met prostaatcarcinoom* en familielid** met mamma-carcinoom < 50
- Patiënt met prostaatcarcinoom* en familielid** met ovarium-carcinoom (ongeacht leeftijd)
- Patiënt met prostaatcarcinoom* en familielid** met pancreas-carcinoom (ongeacht leeftijd)
- Patiënt met prostaatcarcinoom* en Joodse afkomst

* Gleason score ≥ 7

** Eerste- of tweedegraads familielid

Indicatie DNA-onderzoek

https://vkgn.stoet.nl/index.php?article_id=16

Erasmus MC



Prostaat kanker: familiair voorkomen

- Prostaatacarcinoom* vastgesteld bij ≥ 3 familieleden**
- Prostaatacarcinoom* vastgesteld bij ≥ 2 familieleden**, beiden met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger
- Prostaatacarcinoom* vastgesteld in 3 opeenvolgende generaties, binnen 1 tak van de familie

* Gleason score ≥ 7

** Eerste- of tweedegraads familielid

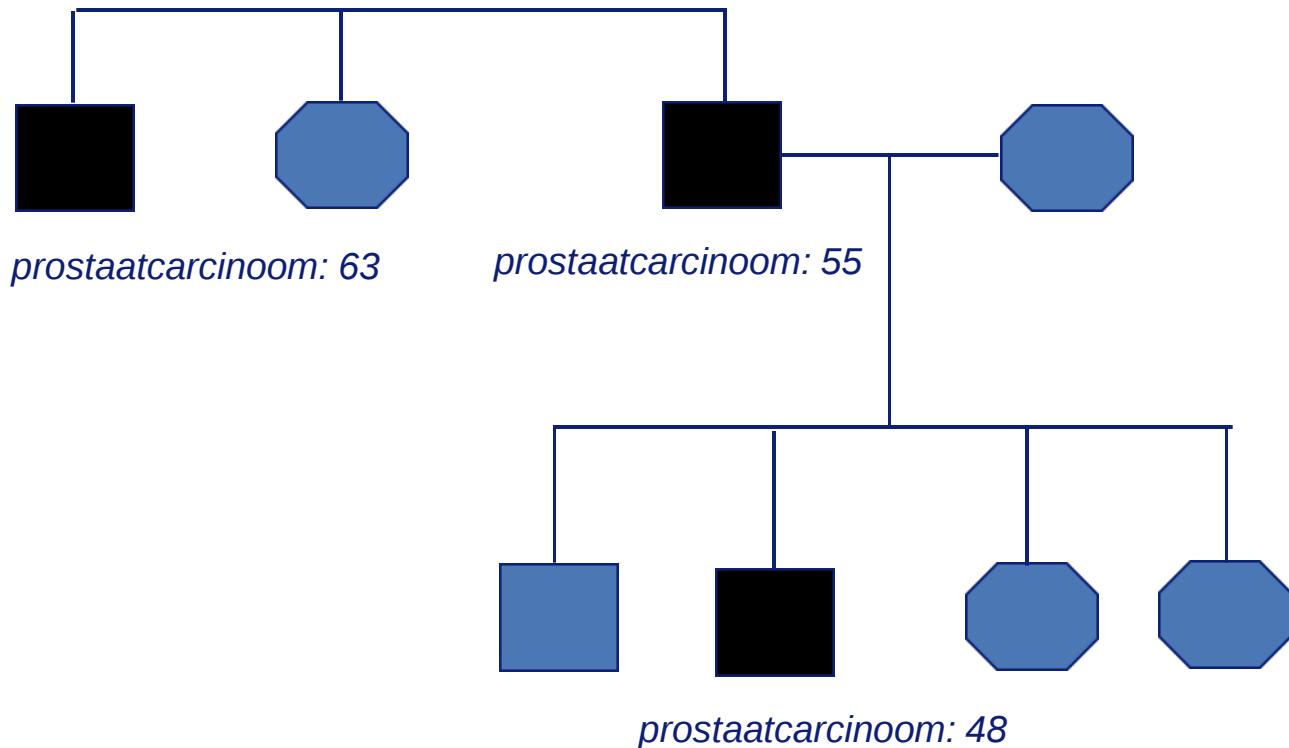
**Afhoudend beleid DNA-onderzoek:
1e graads screening afhankelijk van situatie**

https://vkgn.stoet.nl/index.php?article_id=16

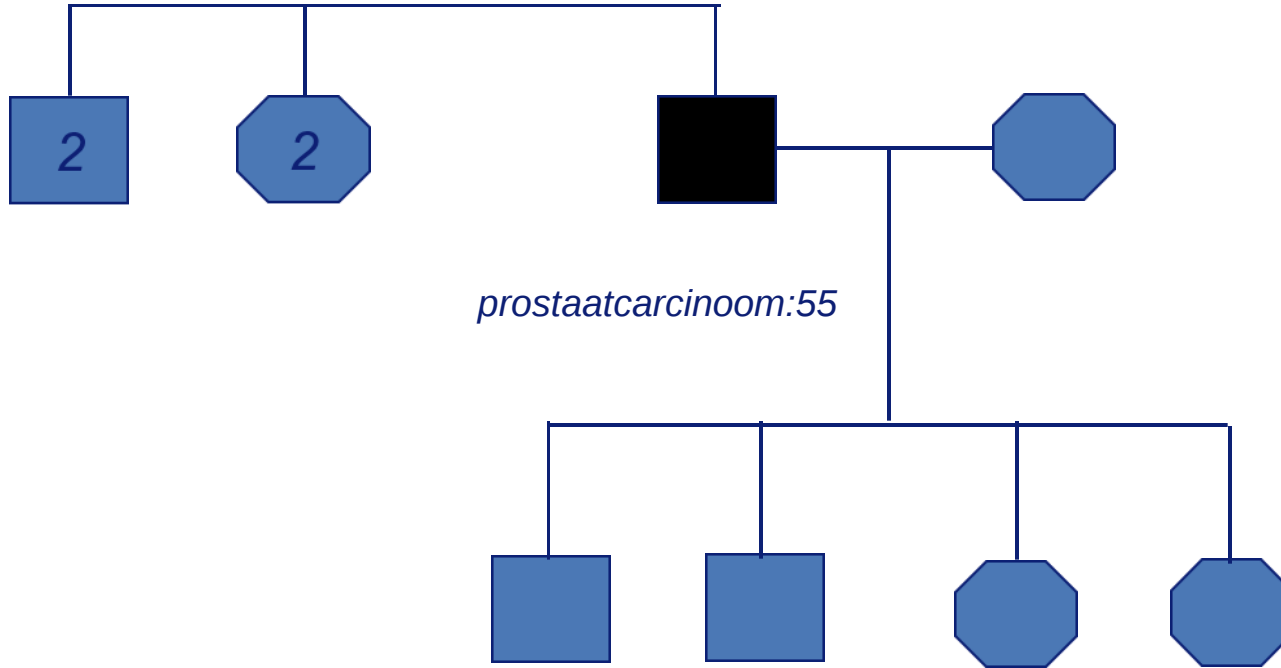
Erasmus MC



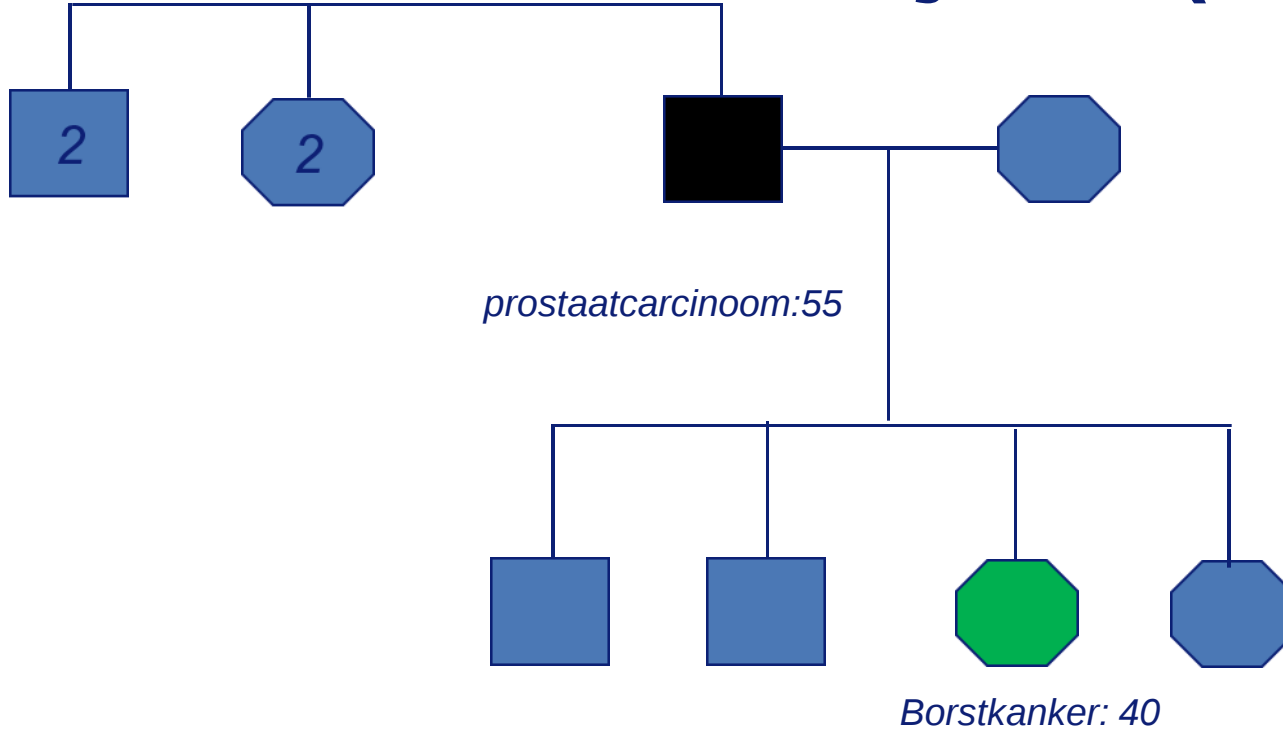
Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 1)



Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 2)



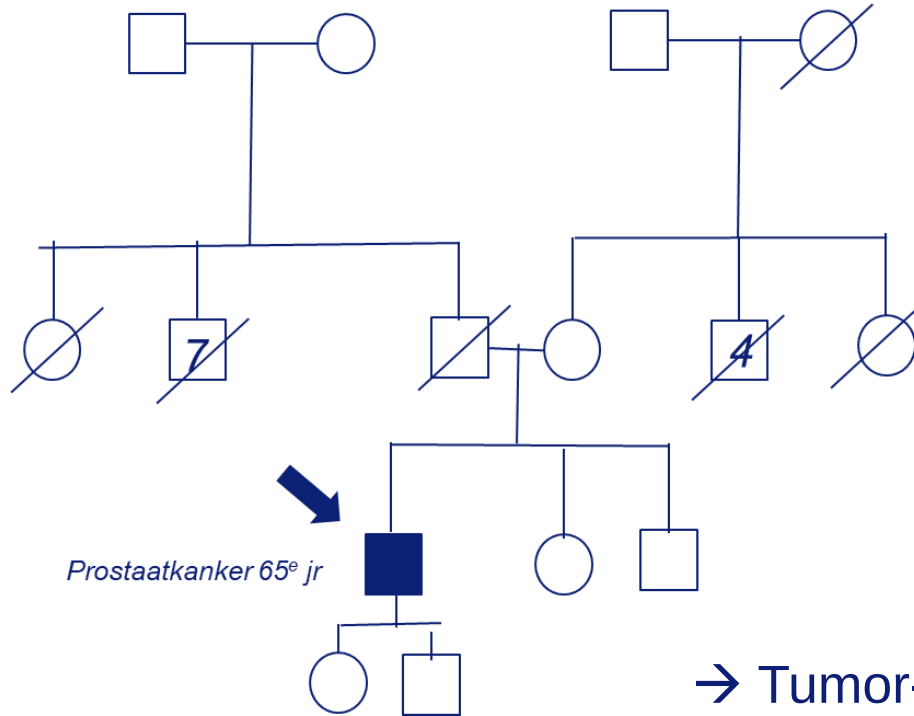
Prostaatkanker en erfelijkheid (casus 2)



DNA-onderzoek prostaatkankerpanel 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**

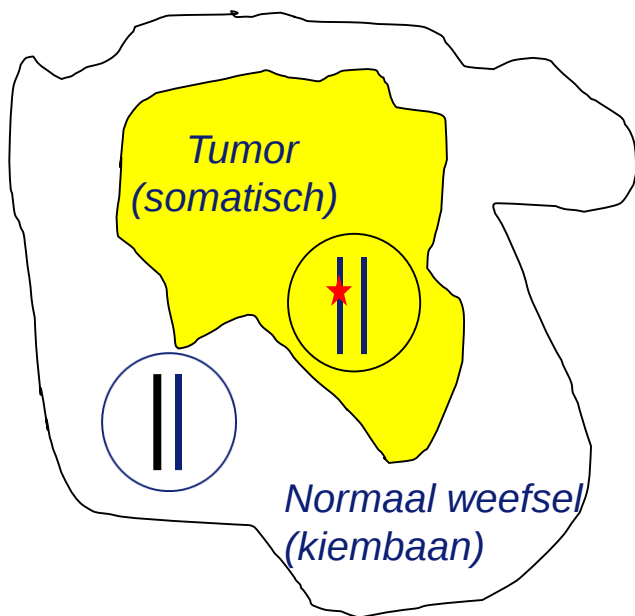
BRCA1 of BRCA2-mutatie aangetoond → mogelijke indicatie Parp-remmers

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

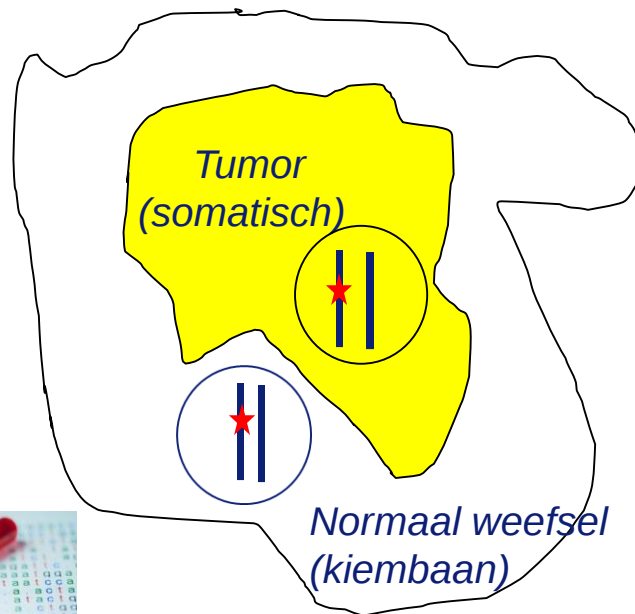
Indien een mutatie wordt aangetoond:

→ Verwijzing Klinische Genetica, afhankelijk van mutatie en/of familie
geschiedenis <https://artsengenetica.nl/info/leidraad-voor-verwijzing-na-dna-onderzoek-tumorweefsel>

Somatisch versus kiembaanmutatie

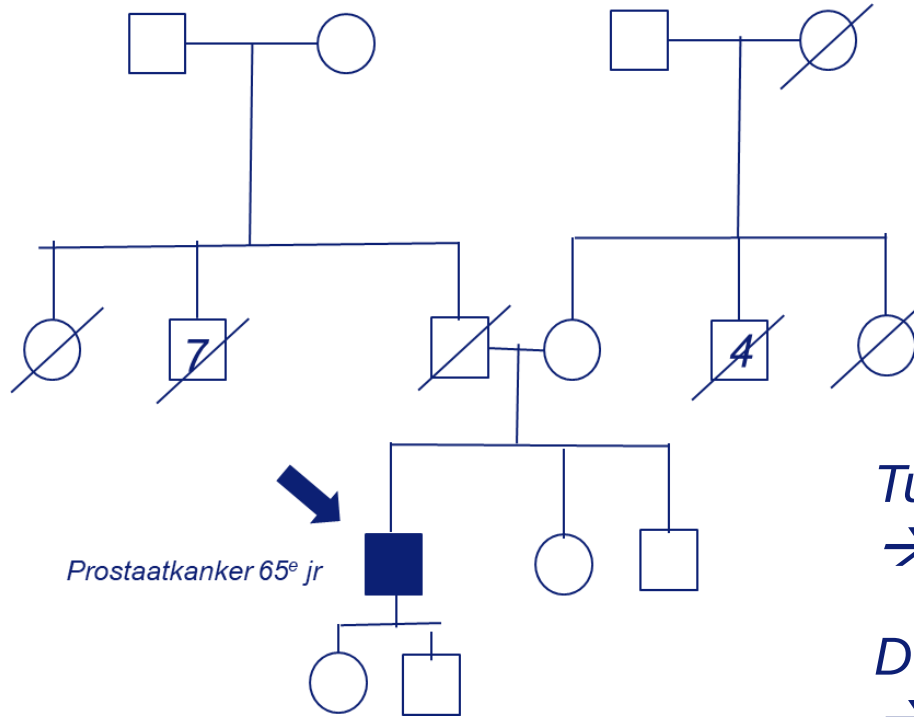


1 x somatische mutatie: **niet** erfelijk



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

Prostaatkanker en erfelijkheid (casus 3)



Tumorweefselonderzoek (*somatisch*)
→ BRCA2-mutatie

DNA-onderzoek in bloed (*kiembaan*)
→ Géén BRCA2-mutatie

Screeningsadvies prostaatkanker

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

- 45^e – 75^e jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde (of 5 jaar voor jongst gediagnosticeerde pat) via huisarts (risico vrouwen 60-80% borstkanker, 10-20% eierstokkanker)

HOXB13 kiembaan 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^e – 75^e jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde (of 5 jaar voor jongst gediagnosticeerde pat) via huisarts

INDIEN MUTATIE WORDT AANGETOOND

- Bespreken adviezen patiënt
- Bespreken gevolgen familieleden: mogelijkheid DNA-onderzoek of controle adviezen (duur DNA-onderzoek 6-8 weken)
- Familie informeren, familiebrief

Betreft: Erfelijkheidsonderzoek¶

- Dossiernummer: G21.9128¶
- Gen: BRCA1¶
- Pathogene variant: c.3700_3704del5, p.Val1234fs¶
- DNA-laboratorium: Erasmus MC¶
- Familienummer: DF349872¶

¶

Geachte familieleden,¶

De reden dat u deze brief ontvangt, is dat recent in uw familie een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker is aangetoond. De informatie in deze brief kan van belang zijn voor uzelf, uw (klein)kinderen en overige familieleden.¶

Het gaat om een aanleg die bij vrouwen een verhoogd risico op borst- en eierstokkanker geeft. Deze aanleg kan zowel door mannen als door vrouwen worden doorgegeven. Voor personen in de familie die dat willen, is het mogelijk om door middel van DNA-onderzoek in bloed vast te stellen of zij deze aanleg wel of niet geërfd hebben. Voor vrouwen met de erfelijke aanleg en een verhoogd risico zijn er mogelijkheden om de aandoening eventueel vroegtijdig te behandelen en/of te voorkomen.¶

Meer informatie kunt u vinden op www.erfelijkheid.nl en www.brca.nl. ¶

¶

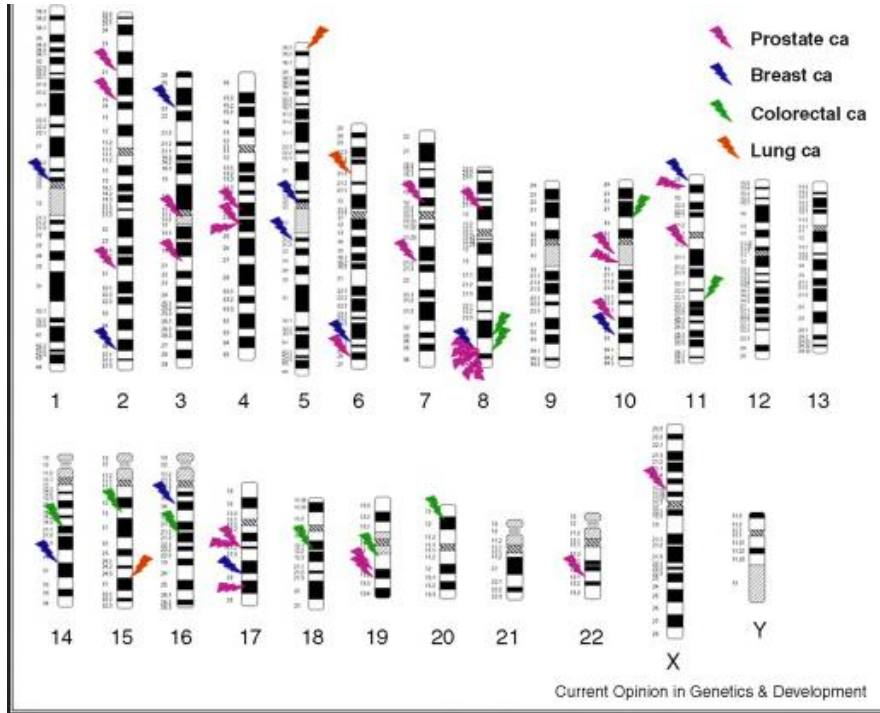
Wanneer u een afspraak wilt maken voor erfelijkheidsadvies en/of onderzoek, kunt u bijgevoegd aanmeldingsformulier samen met een verwijzing van uw huisarts opsturen naar onze afdeling per post of via afpraak.genetica@erasmusmc.nl. U kunt ook verwezen worden naar een afdeling Klinische Genetica dichtbij uw woonplaats. Houdt u er rekening mee dat de kosten van een afspraak verrekend worden met uw eigen risico. ¶

¶

Wij hopen u zo voldoende te hebben geïnformeerd. Als u na het lezen van deze brief nog vragen heeft, aarzelt u dan niet om contact op te nemen via telefoonnummer 010-7036915 of envo@erasmusmc.nl. ¶

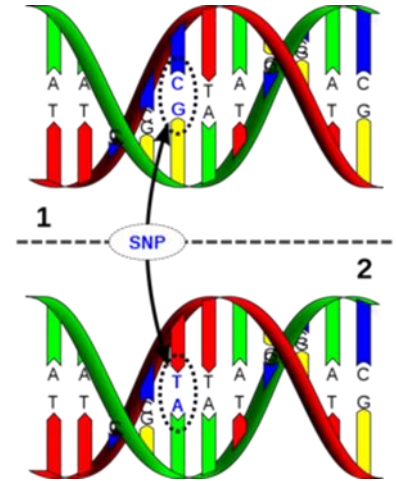
¶

Genome Wide Association Studies (GWAS)



SNP's

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



Nier- / blaaskanker - syndromen

1. Urotheelcarcinoom 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)

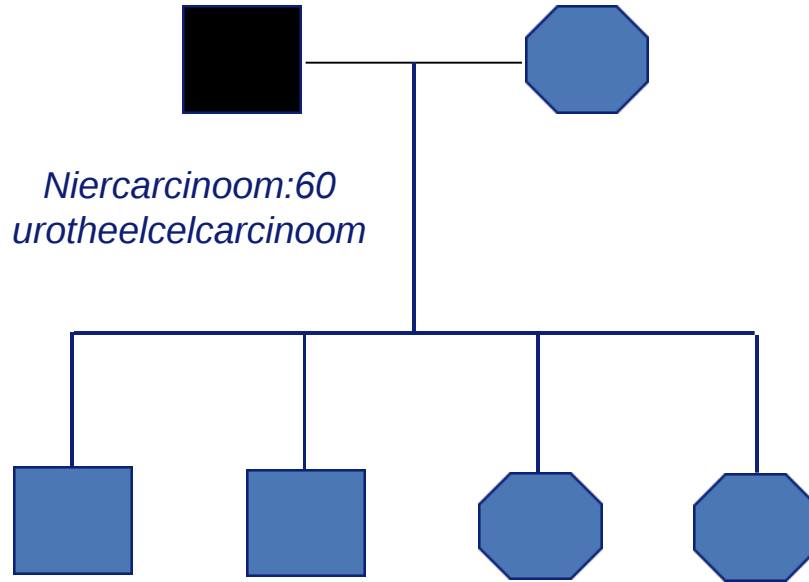
4. Papillair type 2 of verzamelbuis type nier

- Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

5. Niercelcarcinoom

- Andere zeldzame aanlegfactoren

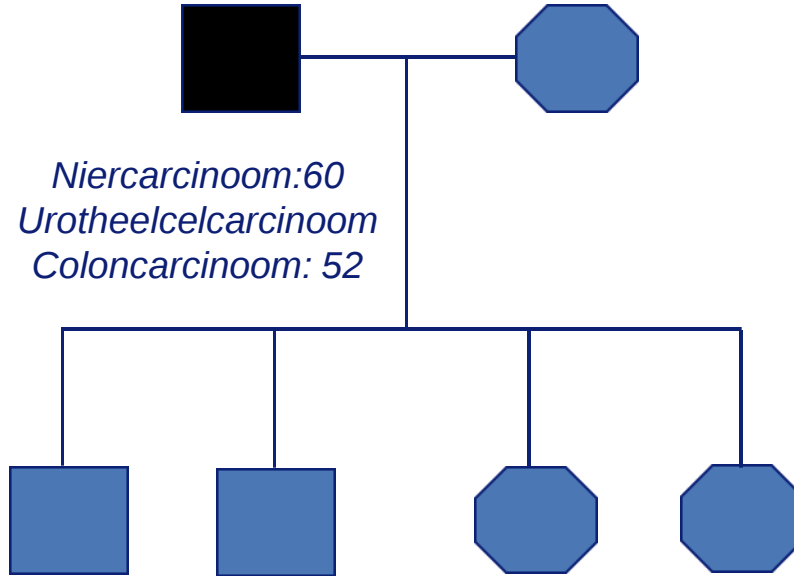
Niercelkanker en erfelijkheid (casus 1)



Navragen risicofactoren:

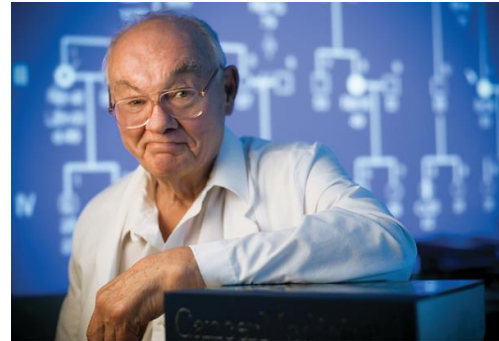
- Roken
- Werk

Nierkanker en erfelijkheid (casus 1)



(Dr.) Lynch Syndroom

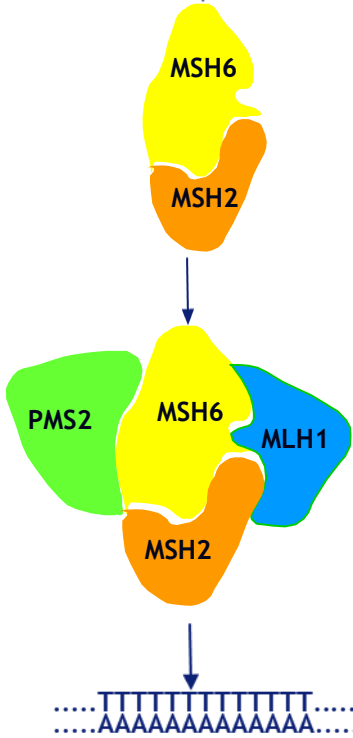
- Genen: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Klinisch beeld / Risico's (variabel per betrokken gen):
 - Darmpoliepen / darmkanker : 25-70%
 - Baarmoederkanker : 15-55%
 - Andere tumoren (zoals maag, eierstokken, urinewegen - urotheelcelcarcinoom) : 1-15%



Genetische diagnostiek verdenking Lynch syndroom

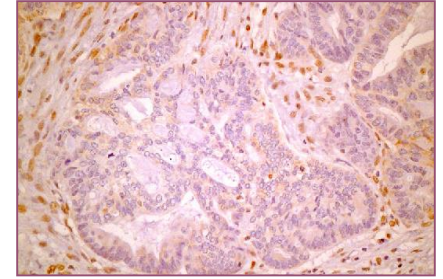
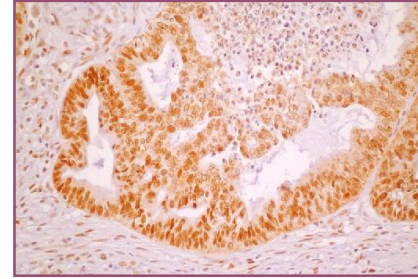
Tumorweefselonderzoek: Microsatelietinstabiliteit (MSI) en/of Immunohistochemisch (IHC)

.....TTTTTTTTTTTT.....
.....AAAAAAAAAAAA.....



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 Syndrome

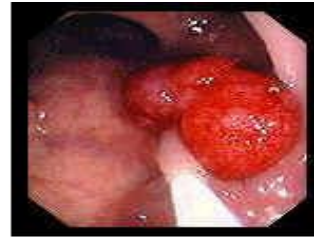
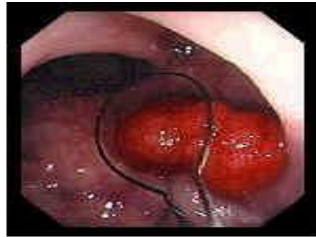
The pedigree chart illustrates the inheritance of Lynch Syndrome across four generations. The first generation consists of an affected male (CRC:50) and an unaffected female. They have eight children in the second generation. The second generation includes an unaffected male (3 adenomateuze poliepen:50), an unaffected female (Baarmoederca:52), an affected male (CRC:42), and an affected female (CRC:60). The affected male in the second generation has three children in the third generation: an unaffected female (1 adenomateuze poliep:34) and two unaffected males (CRC:37). The affected female in the second generation has three children in the third generation: an unaffected male and two unaffected females. The affected female in the third generation is highlighted with a red box.

Erasmus MC



Controle adviezen Lynch syndroom

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

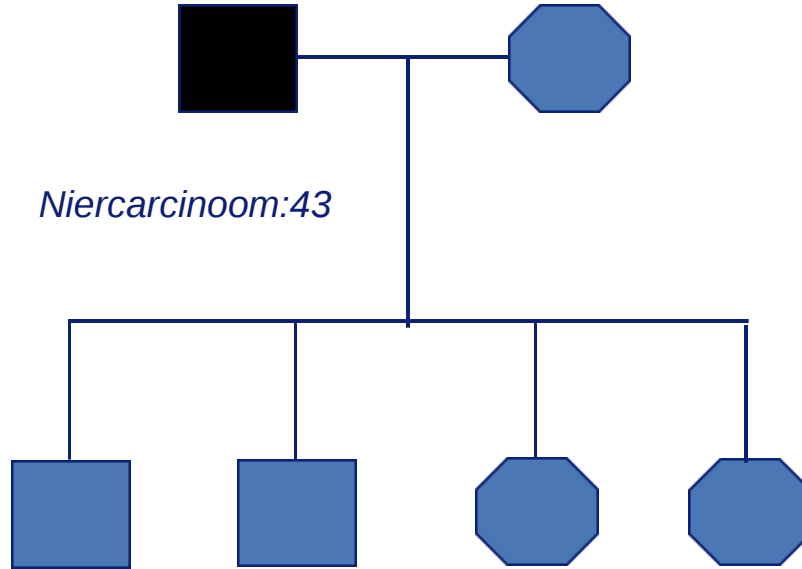


Polypectomie

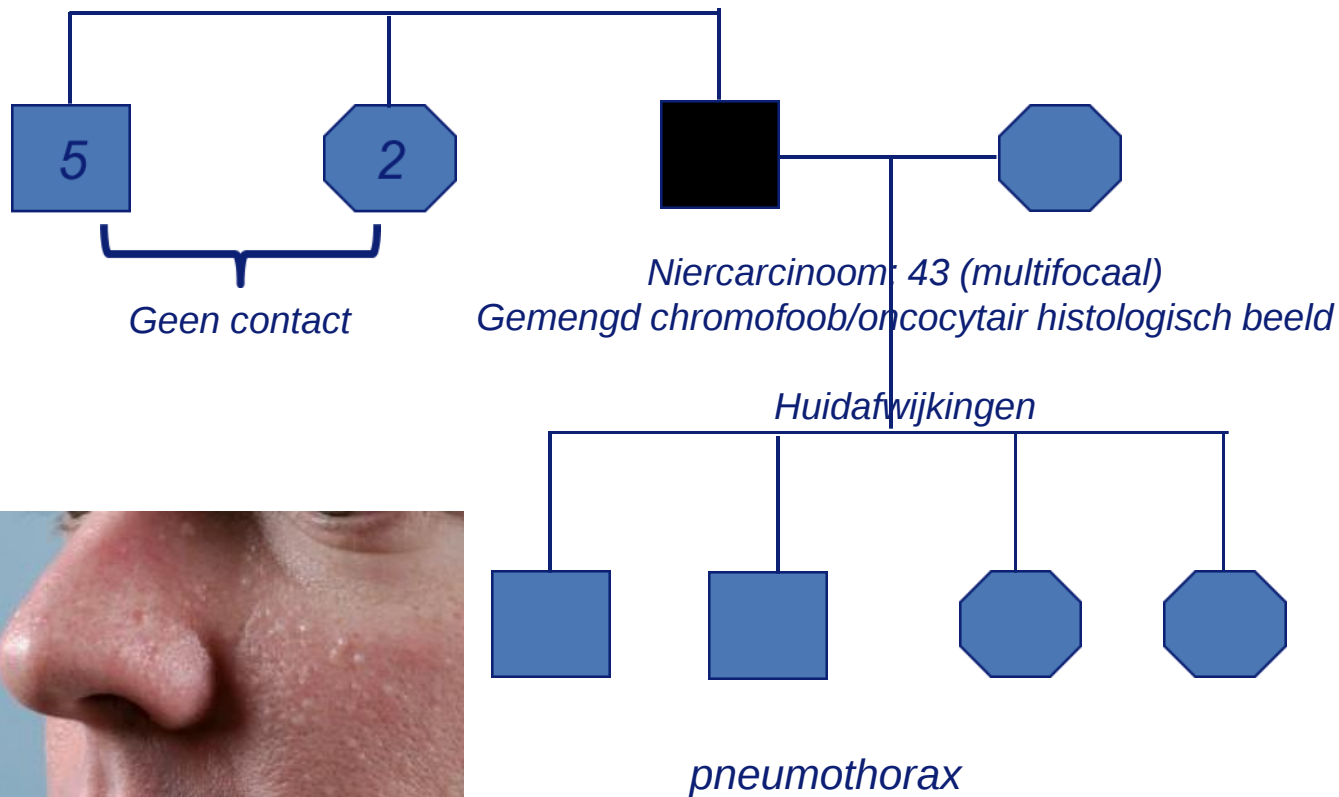


Biopsies pour preuve histologique

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 en/of trichodiscomen huid

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

Nierkanker / 15% (5-25%) meestal tussen 35-55^e jaar

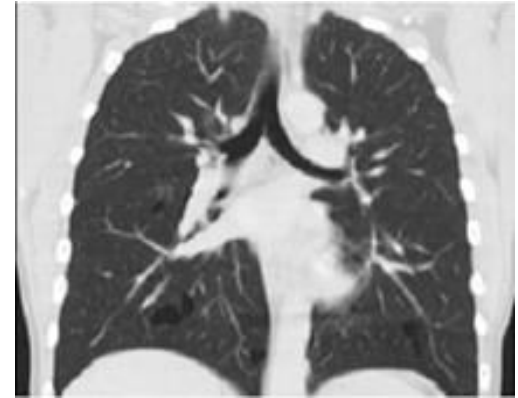
- Alle types, meestal bilateraal en/of multifocaal

Controle adviezen

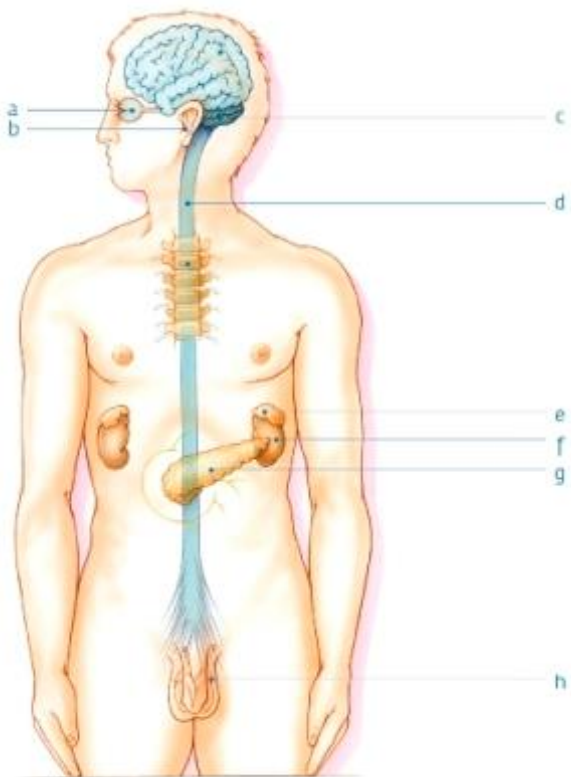
- > 20e jaar: start met uitgangs MRI nieren, hierna 1x p/jaar echo nieren
- Dermatoloog alleen bij klachten

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

Erasmus MC



VHL – Controle adviezen

Multidisciplinair verband in expertise centra

- Vanaf 5-jarige leeftijd: 1 x p/jaar L.O., oogheeskundig 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)

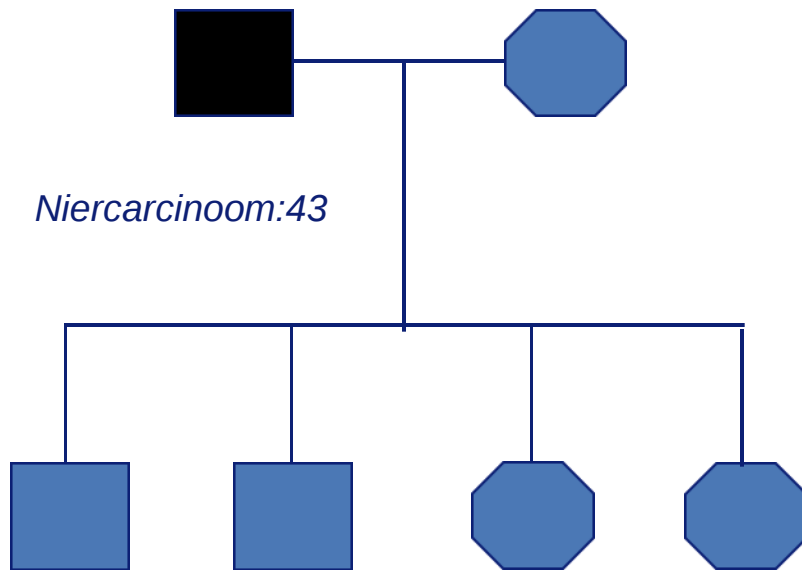
- Nierkanker (papillair type 2 of verzamelbuis type) / 15%
 - Gemiddelde leeftijd 41^e jaar, echter jongste nu 11 jaar
 - Snelle metastasering
- Leiomyomen baarmoeder / 99% (jonge leeftijd)
- Leiomyomen huid (beperkt-ernstig)



Controle advies

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

Niercelkanker en erfelijkheid (casus 3)

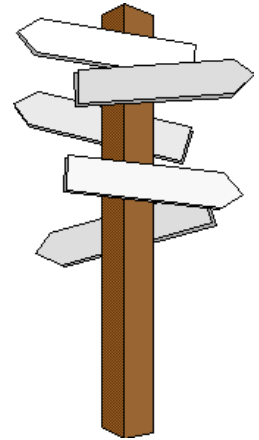


Nierkanker panel (11 genen):

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

Nierkanker: verwijscriteria

- 1 pat. < 45^e jaar
- 2 of meer pat. 1^e of 2^e gr. verwanten < 70^e jaar
- 1 pat. < 60^e jr + tweede andere primaire vorm kanker
- Bilateraal of multifocaal ongeacht leeftijd optreden
- Pat. met een FH-deficiënt of SDH deficiënt niercelcarcinoom
- Pat. met een gemengd chromofoob/oncocytair niercelcarcinoom
- Pat. met een oncocytroom <45 jaar of multiple oncocytomen
- 1 pat. met één ander kenmerk tumorsyndroom



https://vkgn.stoet.nl/index.php?article_id=12

Bijniertumoren en erfelijkheid

➤ **Bijnierschorsadenoom**

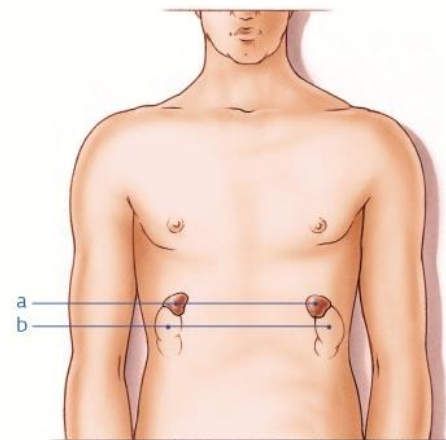
- Verhoogd risico bij Multipele Endocriene Neoplasie type 1 of 2 (MEN1/2)

➤ **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.

<https://artsengenetica.nl/>



Zoek op een ziekte of ander onderwerp



Home

Info voor
verwijzers

Zelf diagnostiek
aanvragen

Verwijscriteria /
indicaties voor
diagnostiek

Aandoeningen

Achtergrondinfo

Contact

Verwijscriteria cardiogenetica

Verwijscriteria oncogenetica

Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in (tumor)
Verwijscriteria kinderen (syndromen/algemene genetica)
Verwijscriteria bij lichamelijke afwijkingen (overig)
Farmacogenetica: achtergrond en verwijzen



Zoek op een ziekte of ander onderwerp



Home

Info voor
verwijzers

Zelf diagnostiek
aanvragen

Verwijscriteria /
indicaties voor
diagnostiek

Aandoeningen

Achtergrondinfo

Contact

GERELATEERDE LINKS

Richtlijnen VKGN-STOET

Website van de Vereniging van
Klinische Genetica Nederland

Erfelijkheid.nl

Erfelijkemaagkanker.nl met
informatie over erfelijke aanleg
maagkanker van Antoni van
Leeuwenhoek en Radboudumc

VKGN-bijlagen

Erfelijke aanleg voor kanker

Bij ongeveer 5% van alle mensen met kanker is een erfelijke aanleg de belangrijkste oorzaak. Het vaststellen van een erfelijke aanleg voor kanker heeft soms consequenties voor de behandeling en vervolgcontroles van de patiënt zelf. Daarnaast is het van belang voor (gezonde) familieleden, met name vanwege de mogelijkheid van preventieve handelingsopties, zoals controles of soms operaties.

Inhoud

- Inhoud
- Index op tumortype
- Index op syndroom
- Index op gen
- Erfelijke en familiale tumoren:
Richtlijnen voor diagnostiek
en preventie
- Leidraad voor verwijzing na
DNA-onderzoek in
(tumor)weefsel

Tumortype

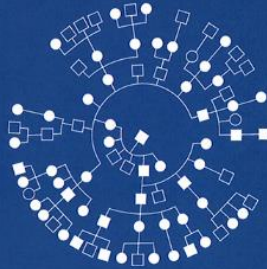
- Colorectaal carcinoom
- (Neuro-)endocriene tumoren
(incl. paragangliomen)
- Maagcarcinoom
- Mammacarcinoom
- Melanoom
- Niercelcarcinoom
- Ovarium/tubacarcinoom
- Pancreas carcinoom
(adenocarcinoom)
- Poliepen (gastro-intestinaal)
- Prostaatcarcinoom

Syndromen

- Adenomatuze polyposis
e.c.i.
- ATM, BARD1, BRIP1, PALB2,
RAD51C en RAD51D

ERFELIJKE EN FAMILIAIRE TUMOREN

RICHTLIJNEN VOOR DIAGNOSTIEK EN PREVENTIE



STICHTING OPSPORING ERFELIJKE TUMOREN



<https://vkgn.stoet.nl/>

Erasmus MC



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)





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:
 - Levensverzekering: € 352.200-
 - Arbeidsongeschiktheidsverzekering:
€ 51.100,- (1^e jaar) ; € 34.200,- (jaren erna)

Meer informatie: www.erfelijkheid.nl



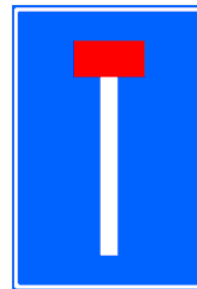
Obstakels op de weg

Complexe familierelaties

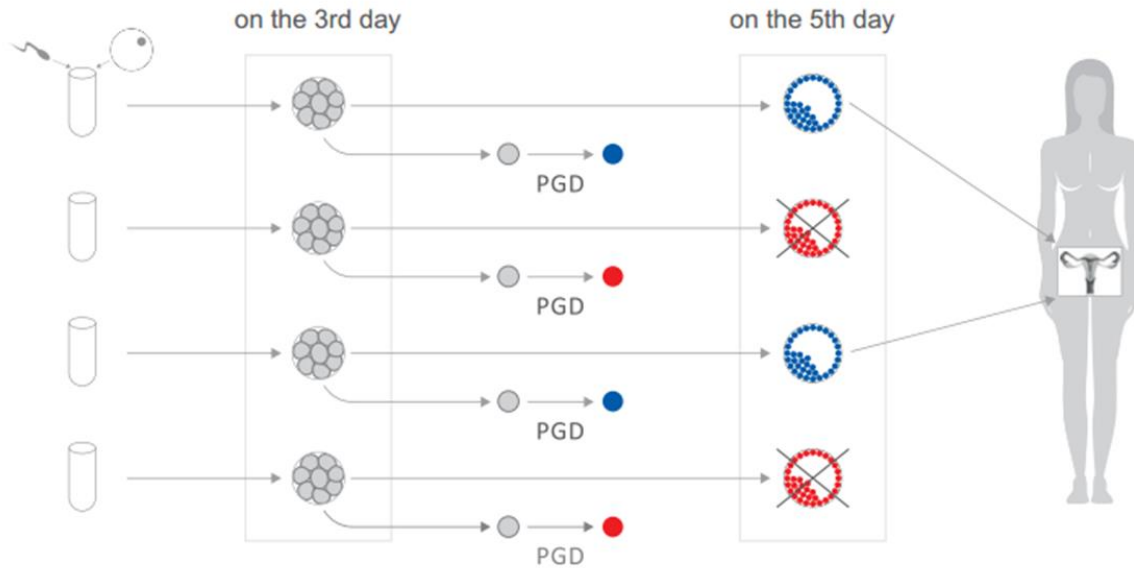
- verbroken relaties
- wel/niet willen weten
- wel/niet mee willen werken
- overleden personen

Keuzeproblematiek

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



Pre-implantatie Genetische Test (PGD)



pgtnederland.nl

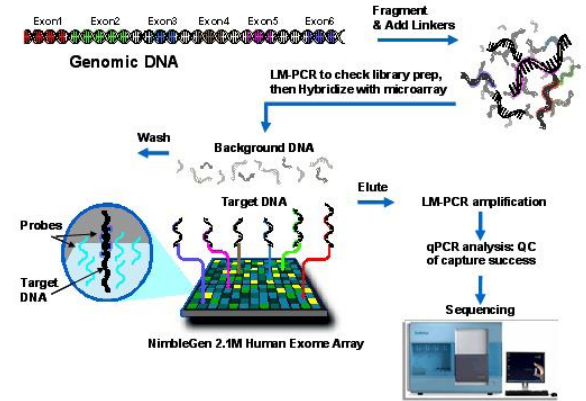


Next Generation Sequencing

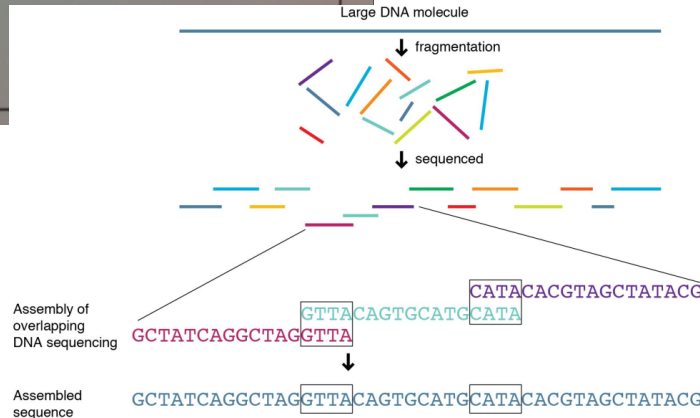
Table 1. Cancer gene panel

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	TMBM127	BUB1B	MET	GATA2	MITF
MSH2	RAD51C	MEN1	CEP57	FH	NF1	
MSH6	RAD51D	CDC73	ALK	WT1		
MLH1	BRIP1	AIP	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

