

Disclosure belangen spreker

(potentiële) Belangenverstrengeling

Geen

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven¹

Bedrijfsnamen

- *Sponsoring of onderzoeksgeld*
- *Honorarium of andere (financiële) vergoeding*
- *Aandeelhouder*
- *Andere relatie, namelijk ...*

—
—
—
—

Inhoud

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

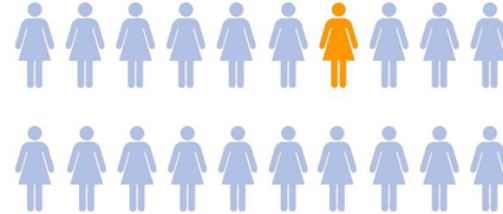


Kanker en erfelijkheid

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

➤ Meestal niet erfelijk

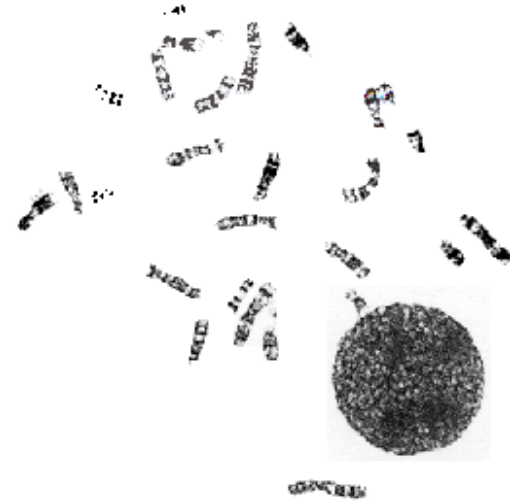
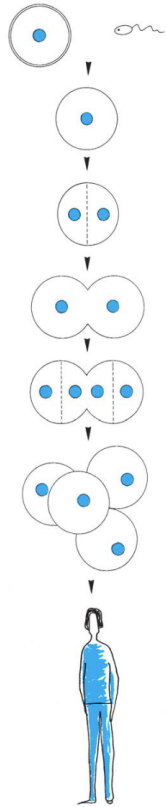
5 – 10% van kanker is erfelijk



➤ Aanwijzingen erfelijke kanker:

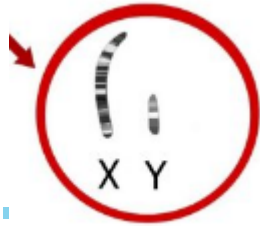
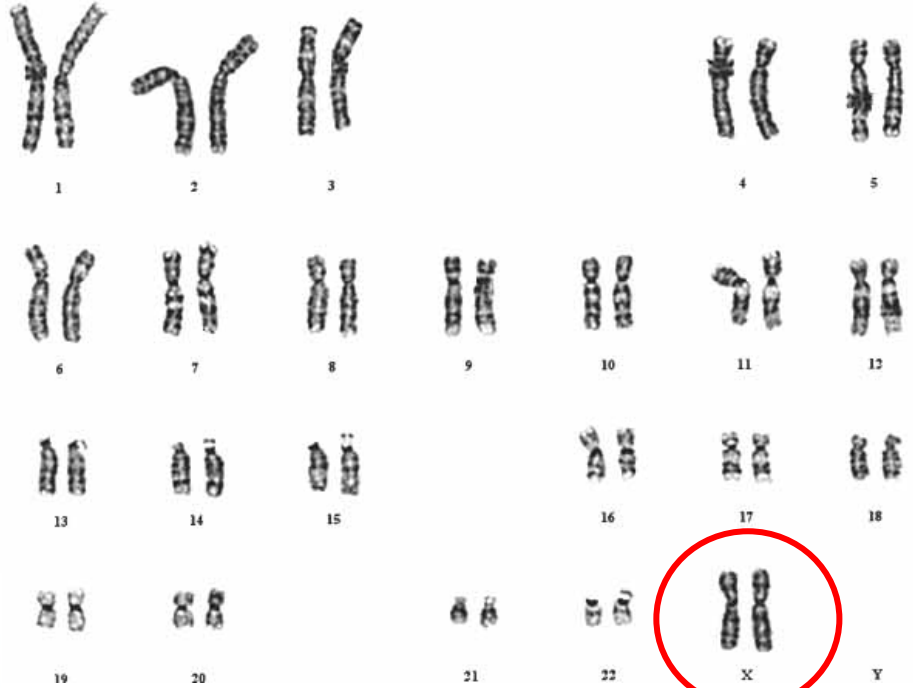
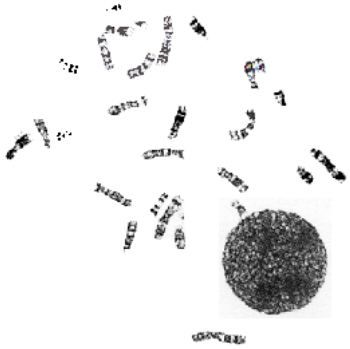
- ✓ Kanker op jonge leeftijd
- ✓ Kanker in meerdere generaties
- ✓ Bepaalde combinaties van kanker
- ✓ Bepaalde combinatie kanker, goedaardige tumoren en/of andere afwijkingen

Eicel + zaadcel = mens

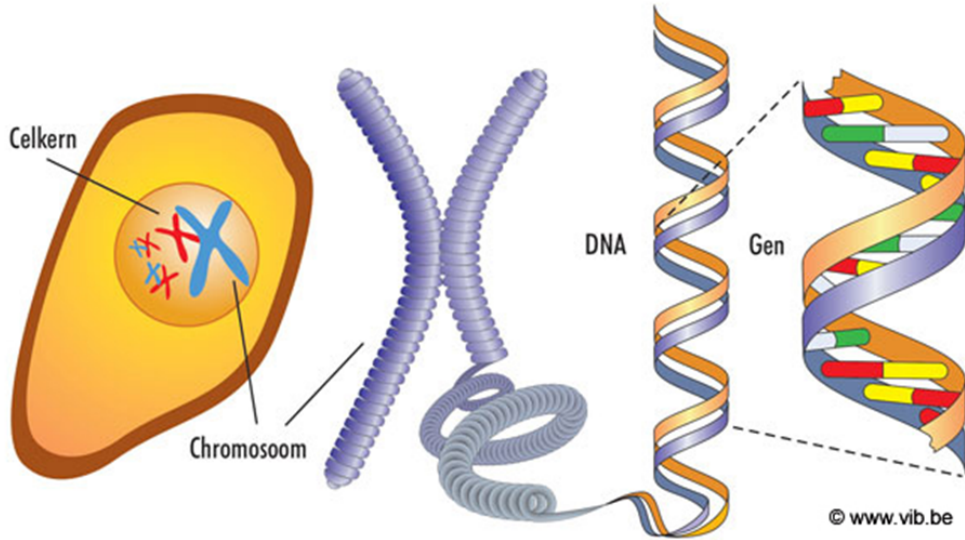


*1 cel bevat al ons
erfelijk materiaal*

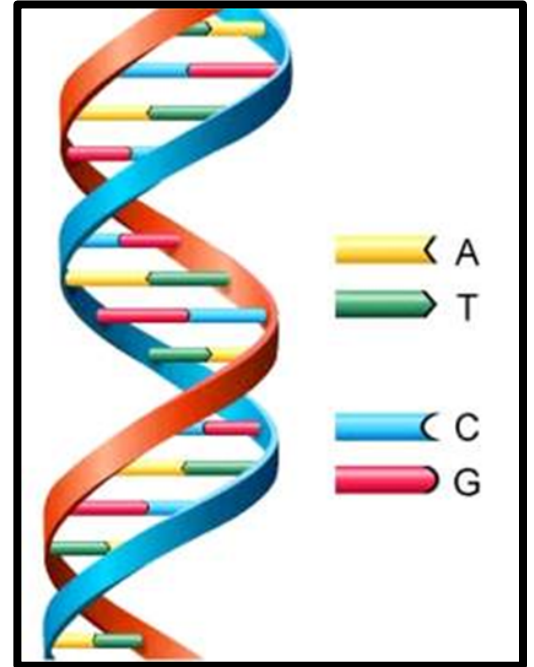
Chromosomen



Chromosoom → DNA



> 20.000 genen



Mutatie = foutje in de code

Huidige benaming mutatie = pathogene variant

Soorten genen

1. Tumorsuppressorgenen

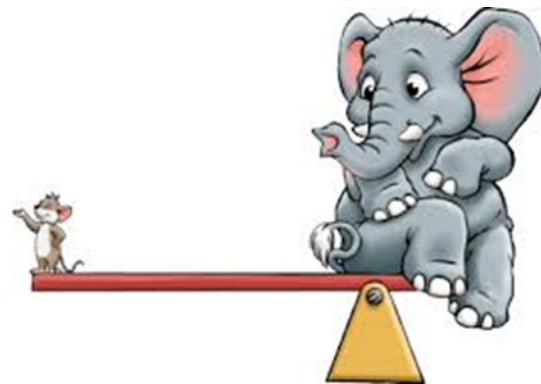
- Zorgen voor remming van celgroei

2. Proto-oncogenen

- Zorgen voor stimulering van celgroei

3. Mismatch repair genen

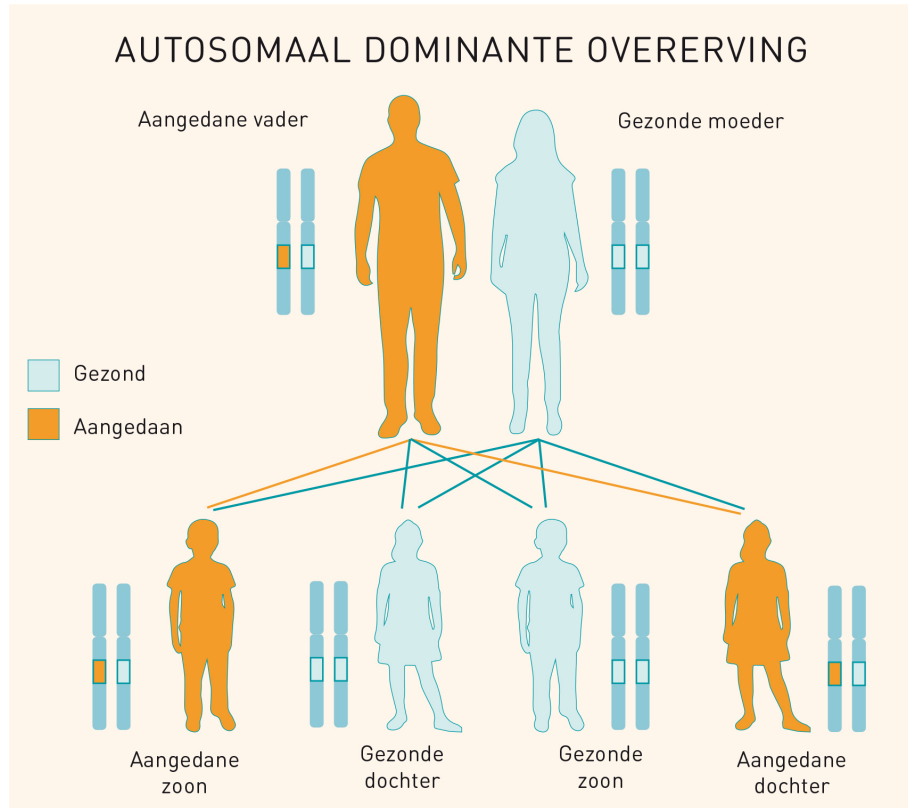
- Zorgen voor herstel bij fouten tijdens celdeling



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

Prostaatcarcinoom (PrC): indicatie DNA onderzoek

- Patiënt met PrC waarbij moleculaire tumordiagnostiek mogelijk erfelijke variant is aangetoond.

Indien geen moleculaire tumordiagnostiek is verricht:

- Patient met PrC* met mamma- en/of pancreascarcinoom in V.G.
- Patient met PrC* of gemetastaseerd PrC en:
 - familielid** met mamma-carcinoom < 50, of
 - familielid** met ovarium-carcinoom (ongeacht leeftijd), of
 - familielid** met pancreas-carcinoom (ongeacht leeftijd), of
 - Joodse afkomst

* ISUP ≥ 2 (voorheen Gleason score ≥ 7)

** 1e of 2e graads bloedverwant

Prostaatcarcinoom (PrC): familiair voorkomen

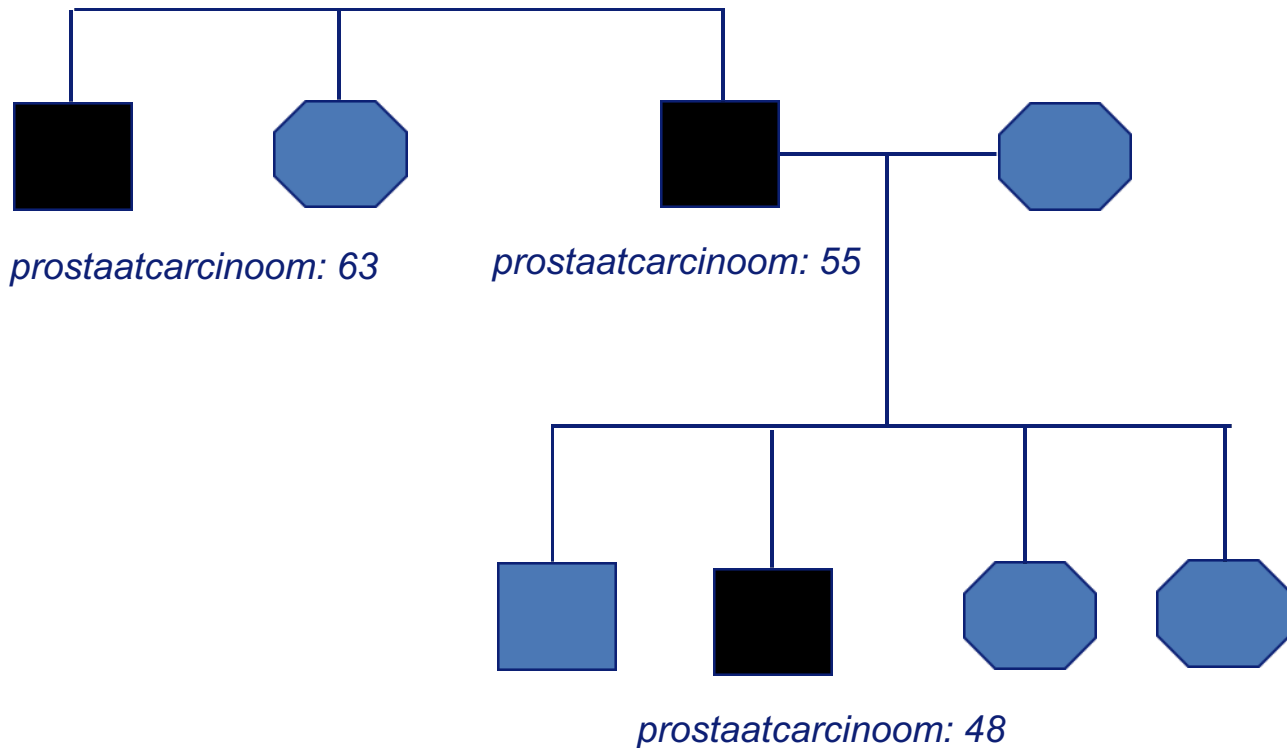
- PrC* vastgesteld bij ≥ 3 familieleden**
- PrC* vastgesteld bij ≥ 2 familieleden**, ontstaan 55e jaar of jonger
- PrC* vastgesteld in 3 opeenvolgende generaties, binnen 1 tak van de familie

* ISUP ≥ 2 (voorheen Gleason score ≥ 7)

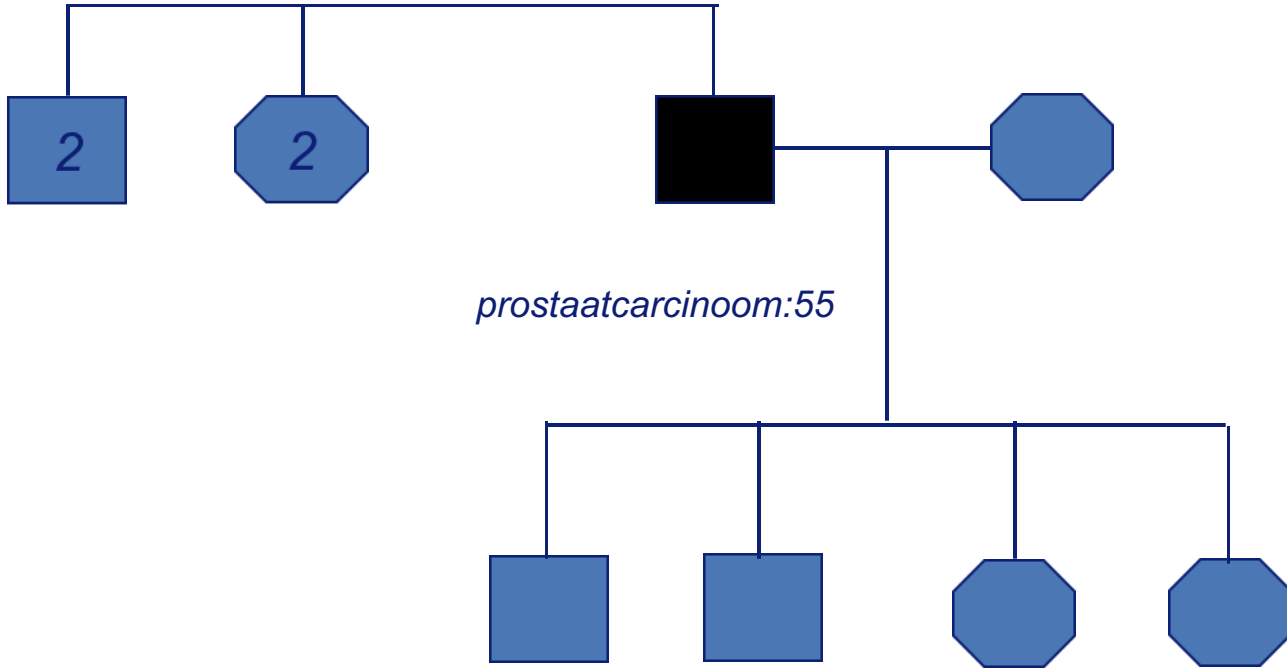
** Eerste- of tweedegraads familielid

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

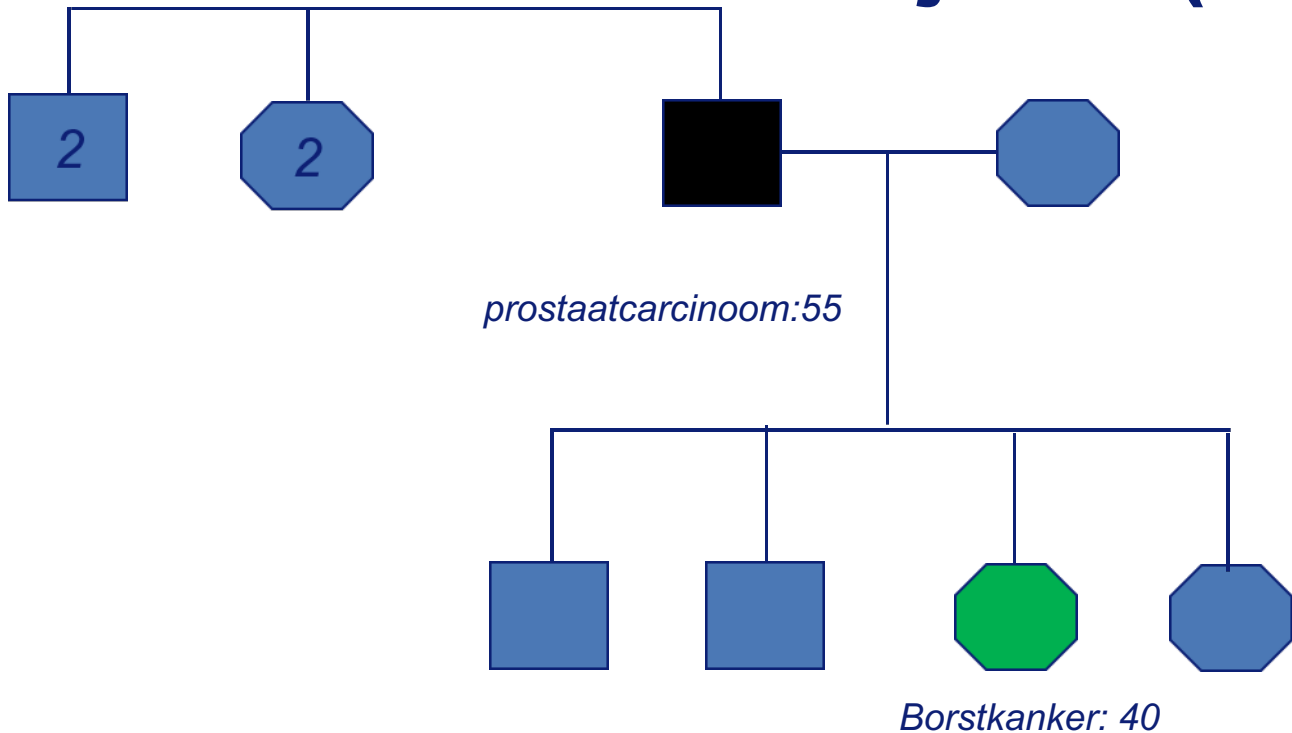
Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 1)



Prostaatkanker er erfelijkheid (casus 2)

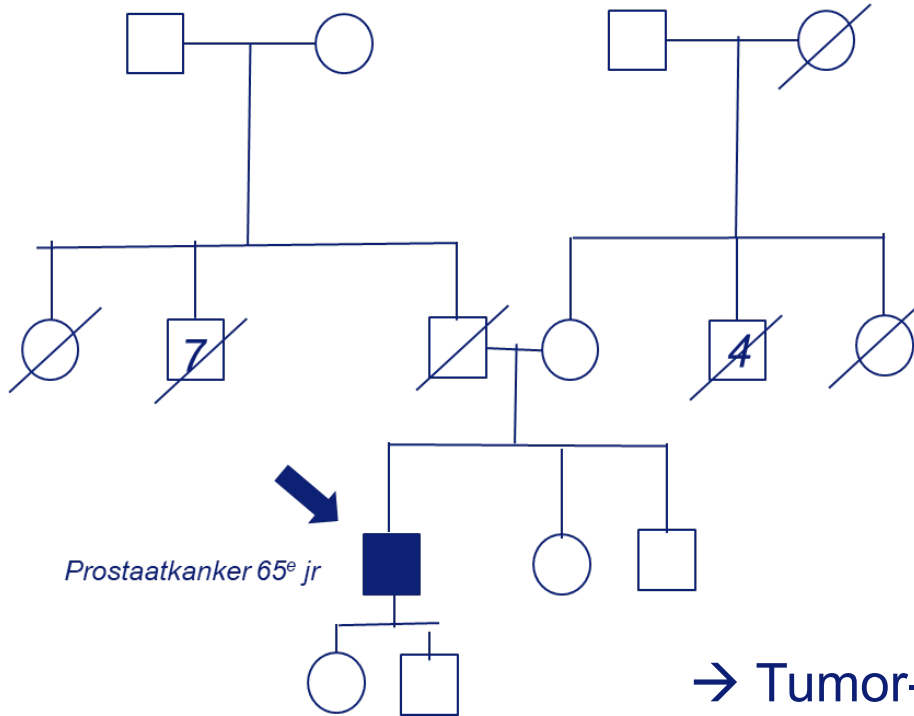


Prostaatcancer en erfelijkheid (casus 2)



DNA-onderzoek prostaatcancerpanel in bloed (4-6 weken):
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/>

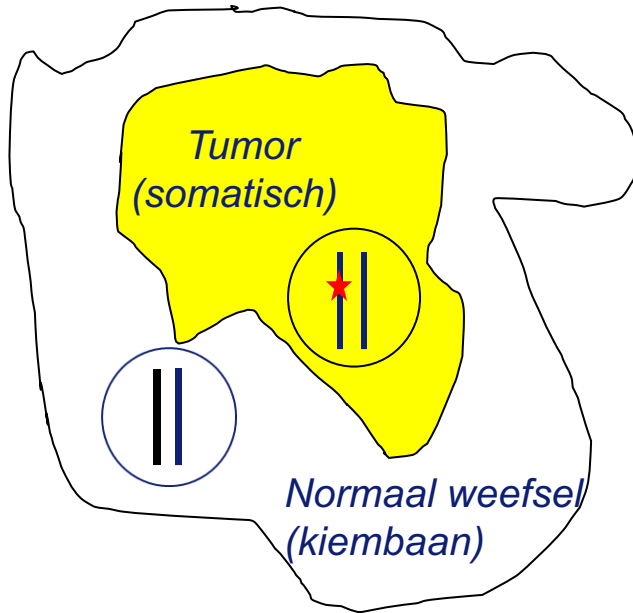


🏠 🔍

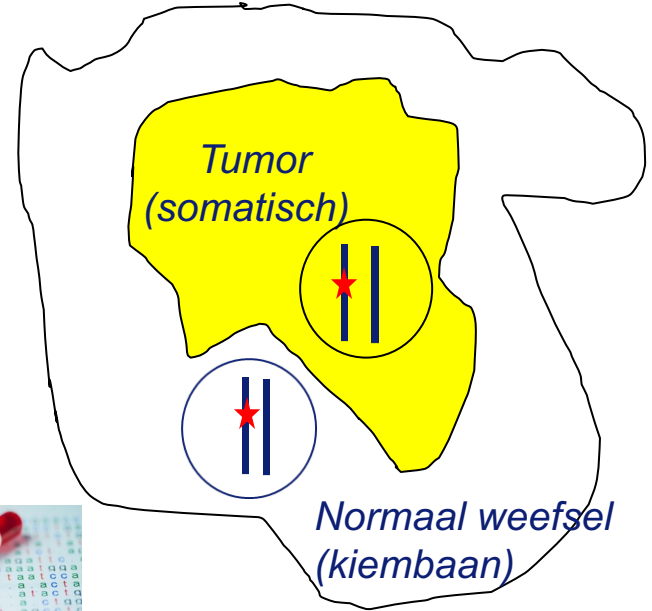
- Home
- Info voor verwijzers
- Zelf diagnostiek aanvragen
- Verwijscriteria / indicaties voor diagnostiek**
- Aandoeningen
- Achtergrondinfo
- Contact

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

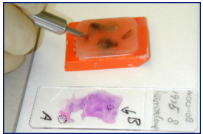
Somatisch versus kiembaanmutatie



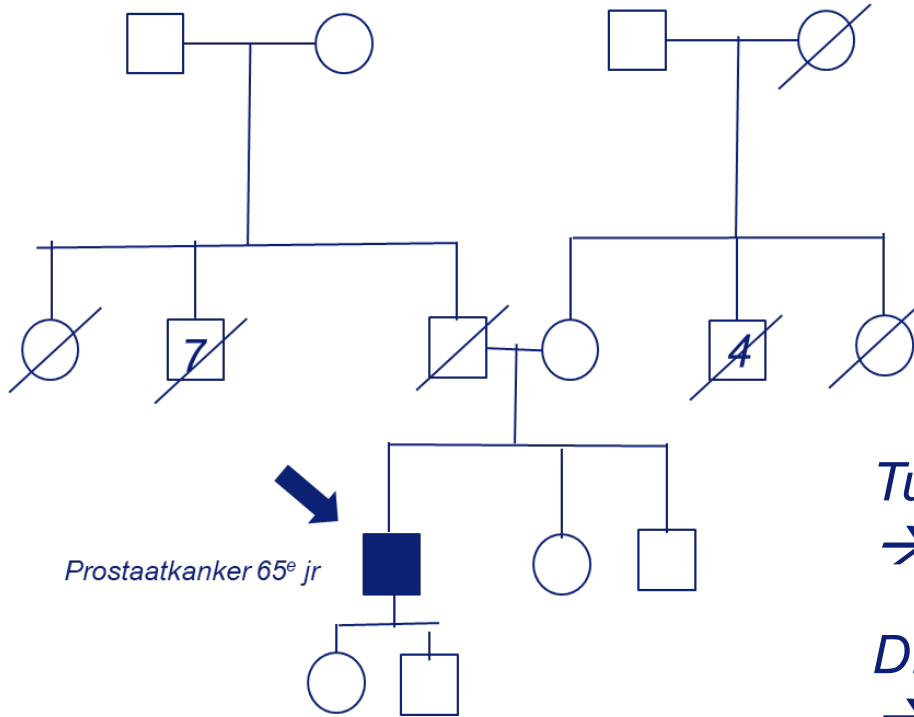
1 x somatische mutatie: **niet** erfelijk



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

Risico's PrC pathogene variant in:

- BRCA1-gen: geen LTR bekend, lijkt nauwelijks verhoogd
- BRCA2-gen: 21-35%
- HOXB13-gen: 23-46%
- CHEK2: 20-29%
- ATM-gen: 23-48%
- PALB2-gen: geen LTR bekend

Screeningsadvies prostaatkanker

BRCA2-kiembaan mutatie

- 45^e – 70^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 (= risicofactor / polygeen model)

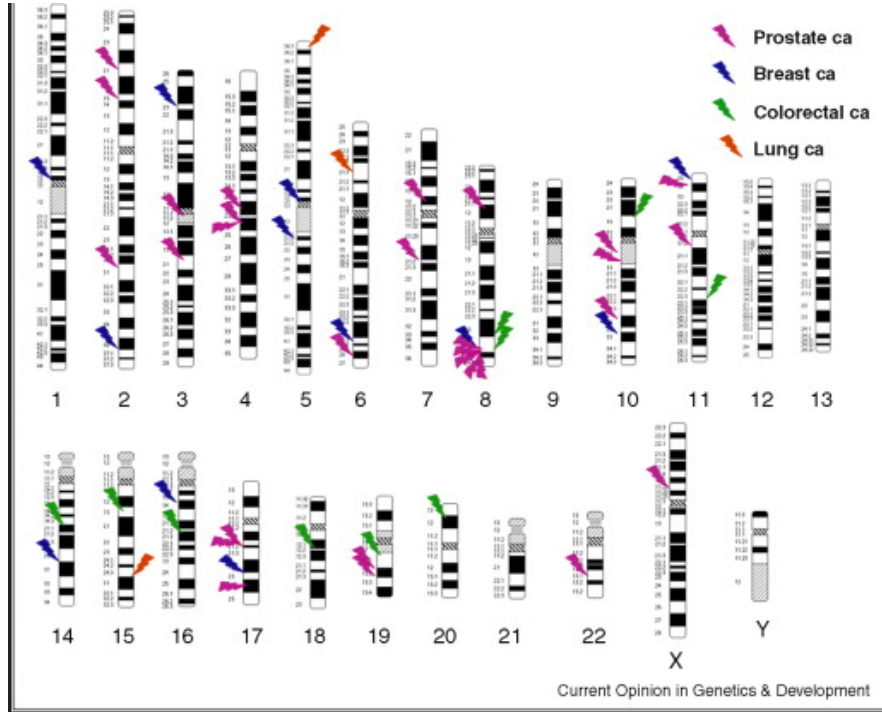
- Geen DNA-onderzoek familieleden
- 1e gr. Fam leden: > 50e jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde via huisarts en over 5 jaar opnieuw informeren

Andere genen: geen DNA-onderzoek familieleden (bij familiair PrC wel screening fam. Leden)

Geen mutatie aangetoond, maar voldoet wel aan criteria familiair prostaatkanker

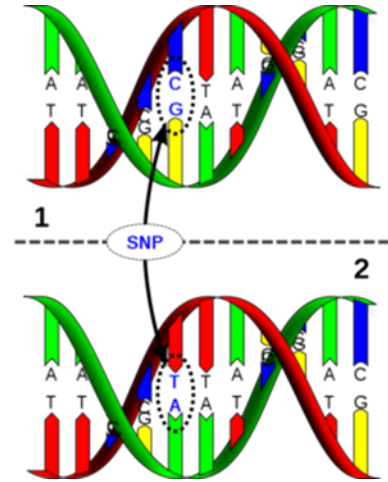
- 50^e – 75^e jaar 1 x per 2 jaar PSA waarde (of 5 jaar voor jongst gediagnosticeerde pat) via huisarts

Genome Wide Association Studies (GWAS)



SNP's

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



INDIEN MUTATIE WORDT AANGETOOND

- Bespreken adviezen patiënt
- Besprekeng gevolgen familieleden: mogelijkheid DNA-onderzoek of controle adviezen
- Familie informeren, familiebrief

Betref: 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 afspraak.genetica@erasmusmc.nl. U kunt ook verwezen worden naar een afdeling Klinische Genetica dichterbij 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.¶

¶

Nier- / blaaskanker - syndromen

1. Urotheelcelcarcinoom nieren/blaaas

- Lynch syndroom

2. Niercelcarcinoom met gemengd chromofoob / oncocytair histologisch beeld

- Birth-Hogg-Dubé syndroom (BHD)

3. Clearcelcarcinoom nier

- Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

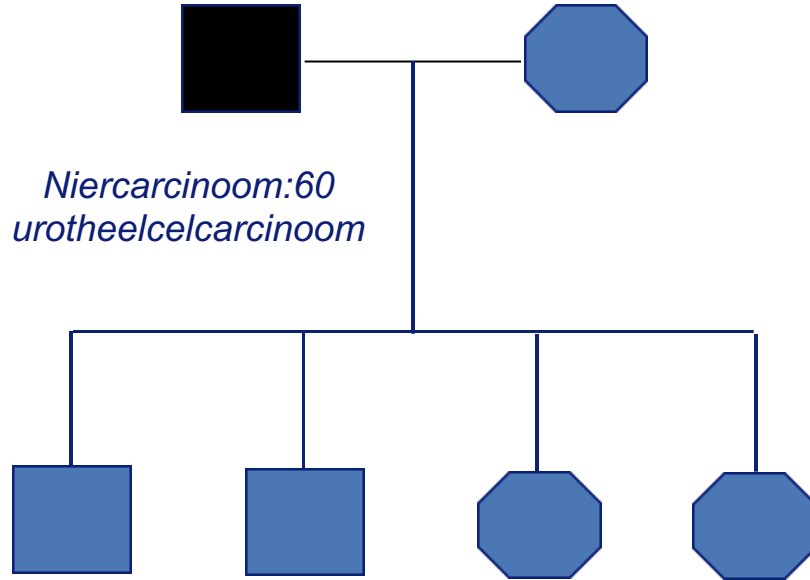
4. Papillair type 2 of verzamelbuis type nier

- Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

5. Niercelcarcinoom

- Andere zeldzame aanlegfactoren

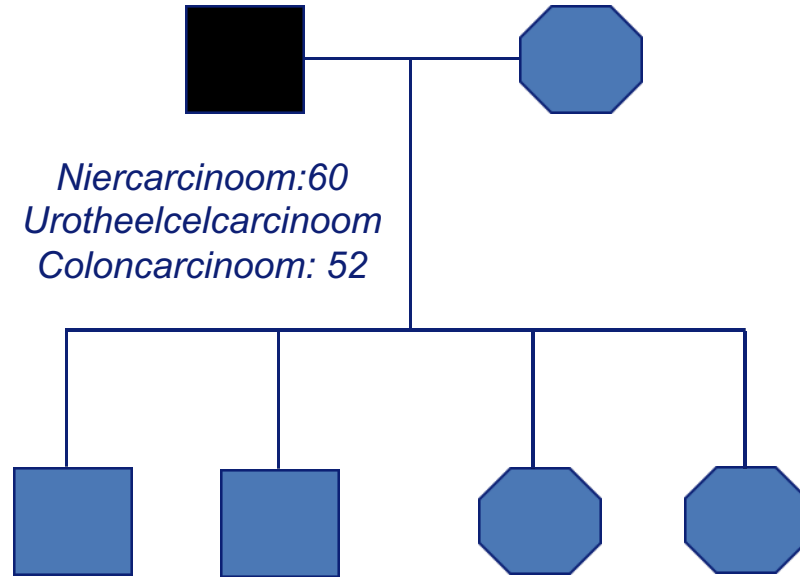
Niercelkanker en erfelijkheid (casus 1)



Navragen risicofactoren:

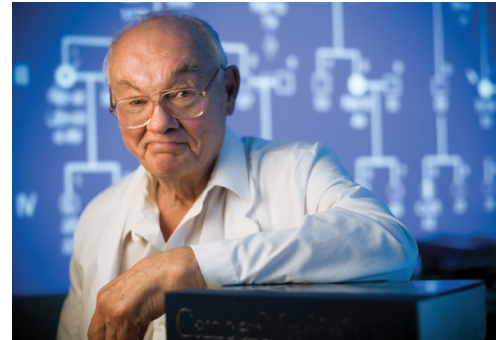
- Roken
- Werk

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

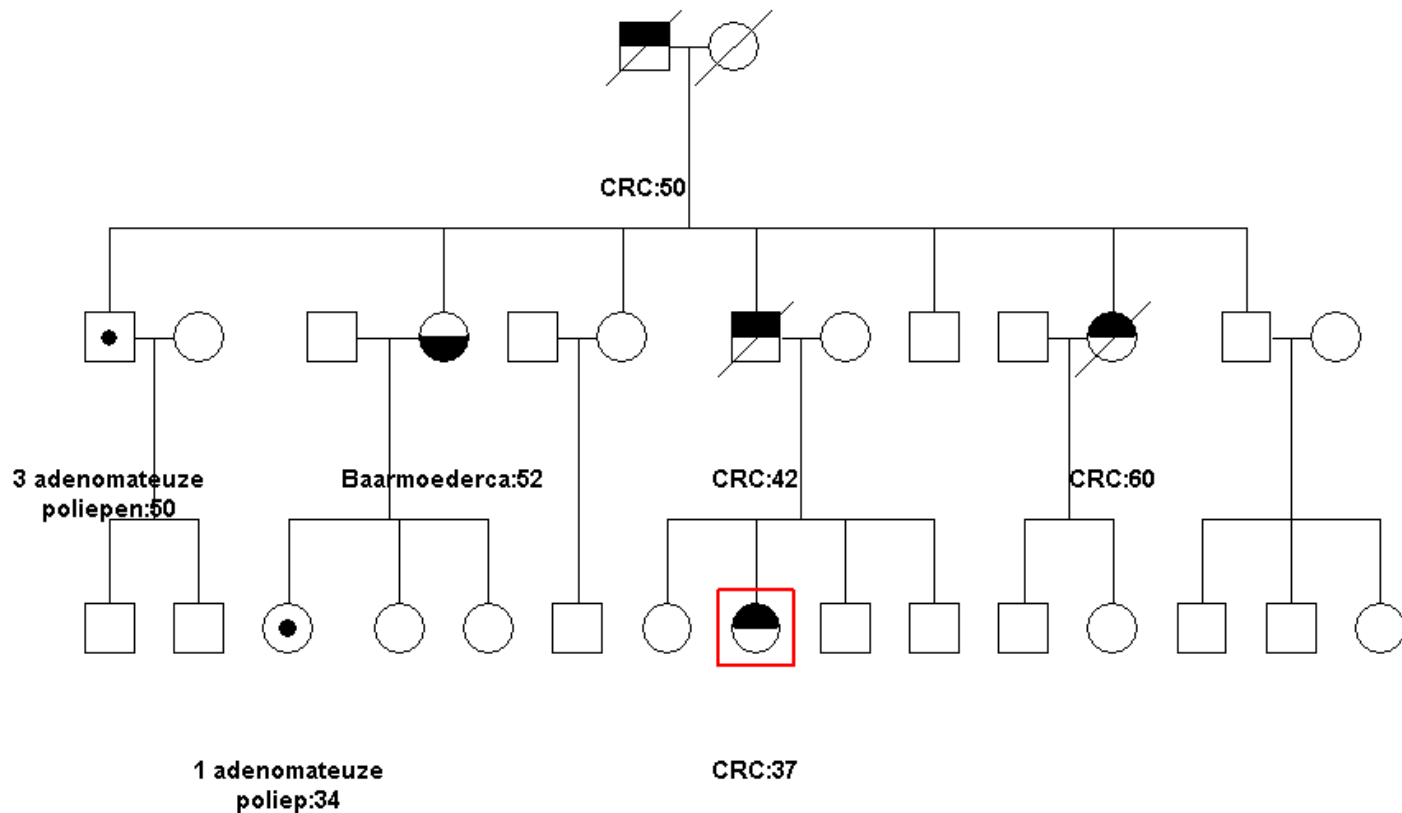
Tumorweefselonderzoek: Immunohistochemisch (IHC)



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

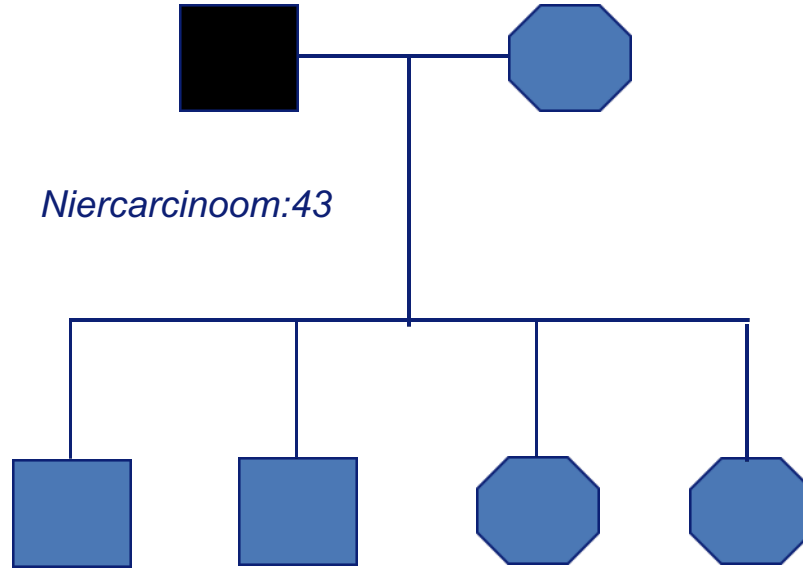


Polypectomie

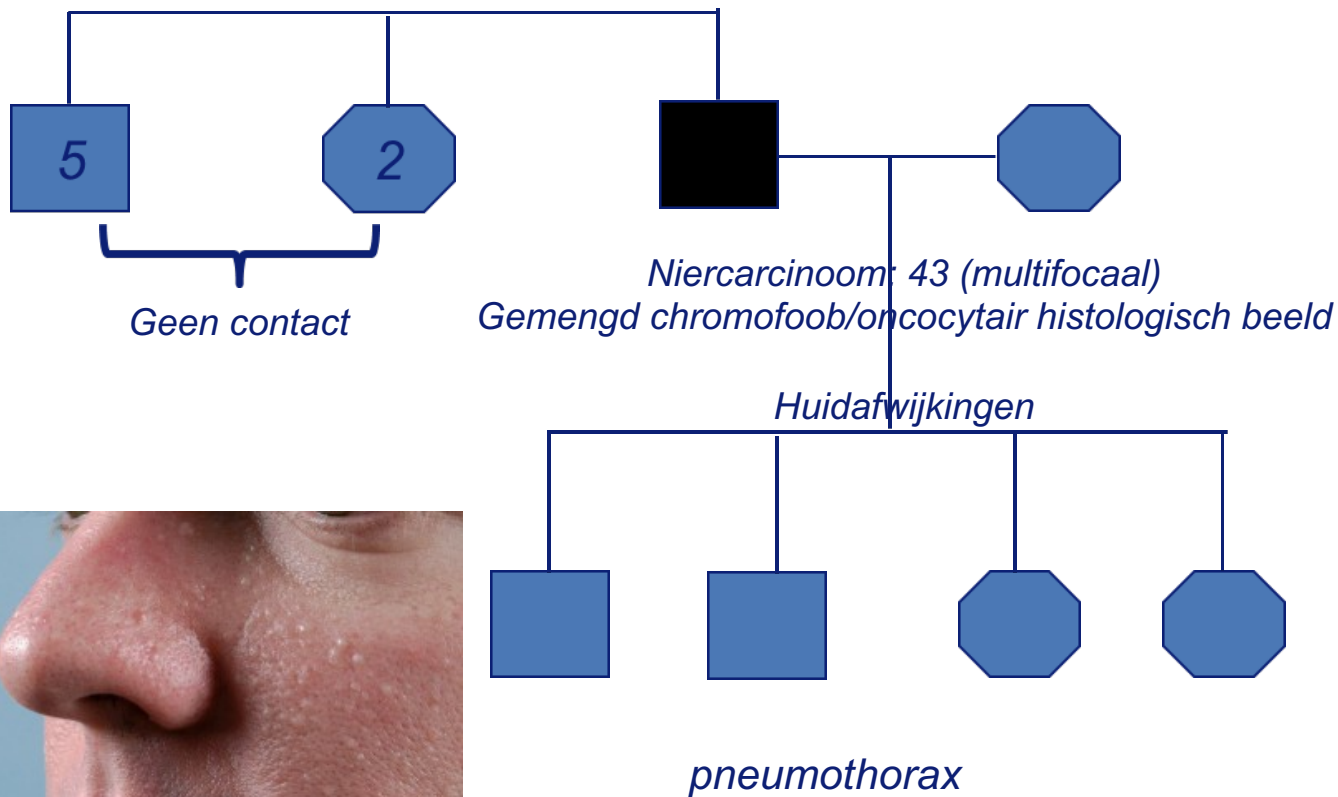


Biopsies pour preuve histologique

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%

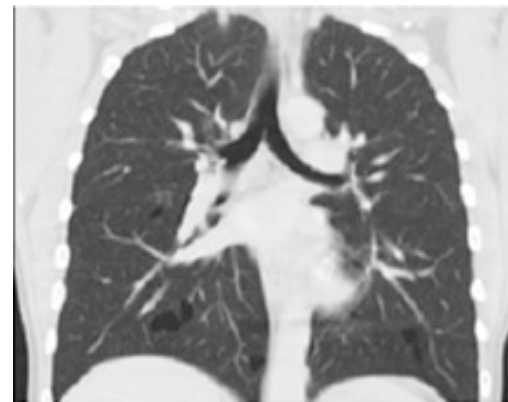
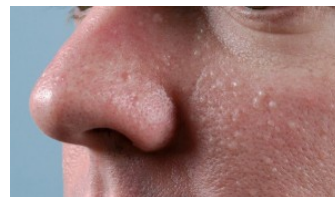
Nierkanker / 15-20%) meestal tussen 35-55^e jaar

- Alle types, meestal bilateraal en/of multifocaal

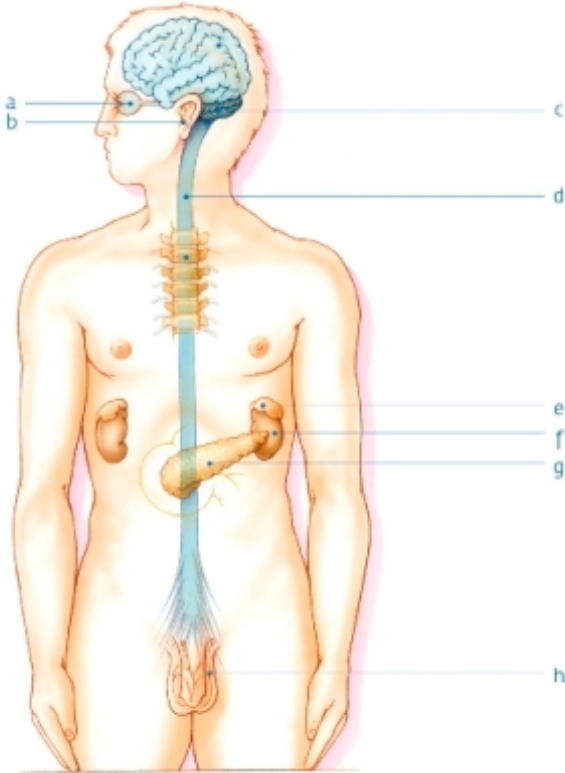
Controle adviezen

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

Leefregels



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

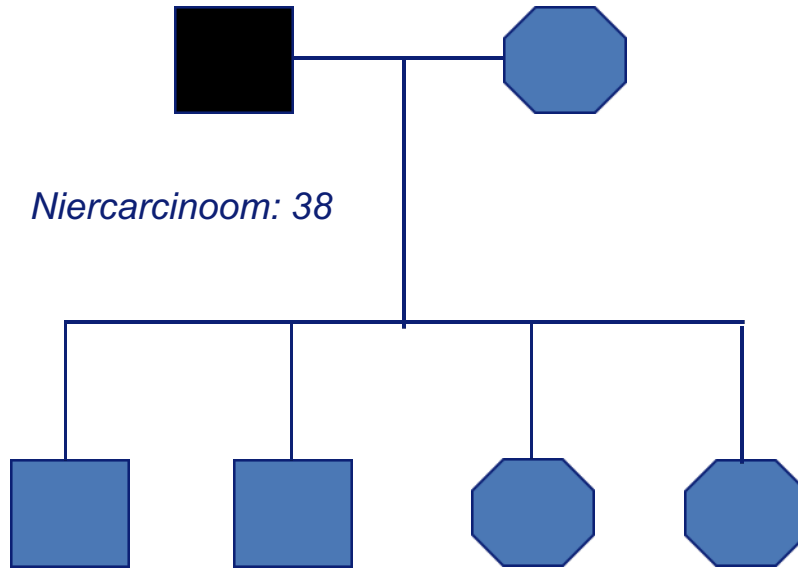


Figure 8 Fibroid tumors seen during surgery



[HLRCC Handbook – Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer](#)

Niercelkanker en erfelijkheid (casus 3)

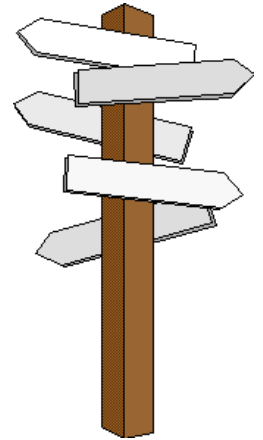


Nierkanker panel (11 genen):

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

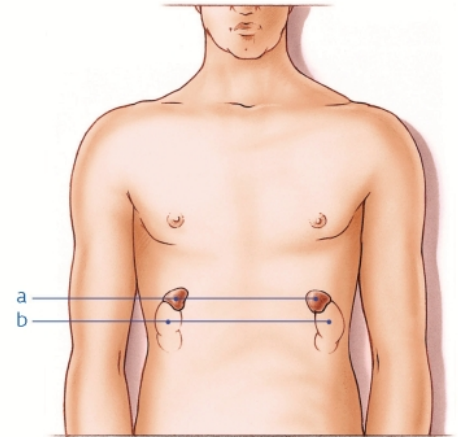
Nierkanker: verwijscriteria

- 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



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 geneti
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

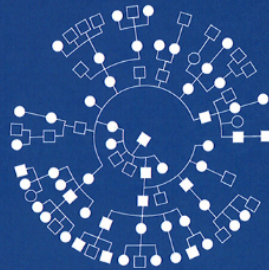
- Colorectaal carcinoom
- (Neuro-)endocriene tumoren
(incl. paragangliomen)
- Maagcarcinoom
- Mammacarcinoom
- Melanoom
- Niercelcarcinoom
- Ovarium/tubacarcinoom
- Pancreascarcinoom
(adenocarcinoom)
- Poliepen (gastro-intestinaal)
- Prostaatcarcinoom

Syndromen

- Adenomateuze 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)





Ask Me



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 (2026):
 - Levensverzekering: € 352.200-
 - Arbeidsongeschiktheidsverzekering:
€ 51.100,- (1^e jaar) ; € 34.200,- (jaren erna)



Meer informatie: www.erfelijkheid.nl

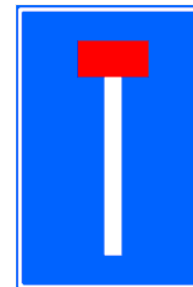
Obstakels op de weg

Complexe familierelaties

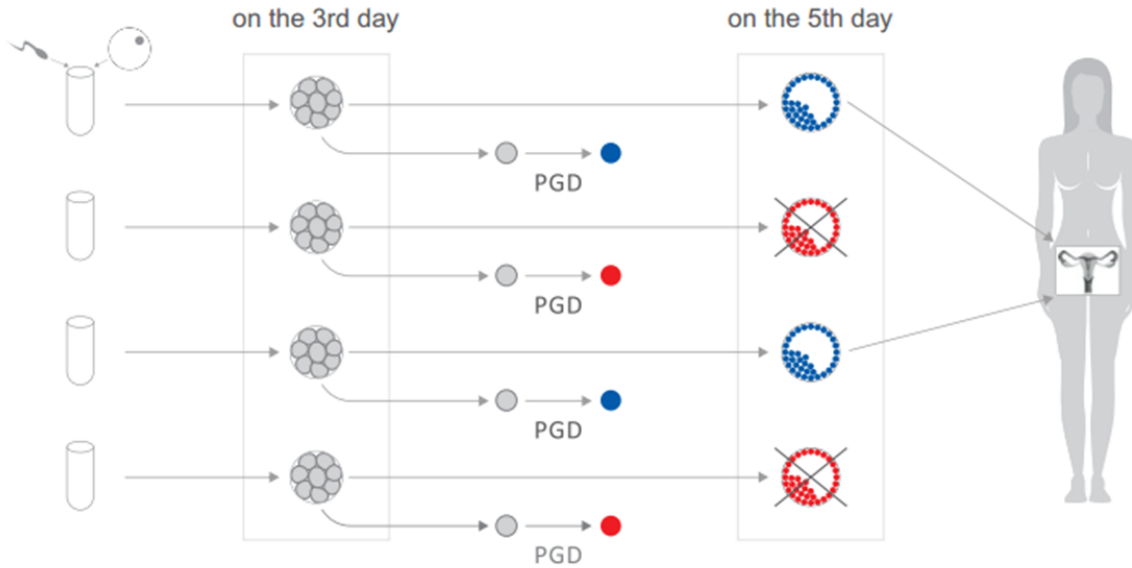
- verbroken relaties
- wel/niet willen weten
- wel/niet mee willen werken
- overleden personen

Keuzeproblematiek

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



Pre-implantatie Genetische Test (PGD)



pgtnederland.nl

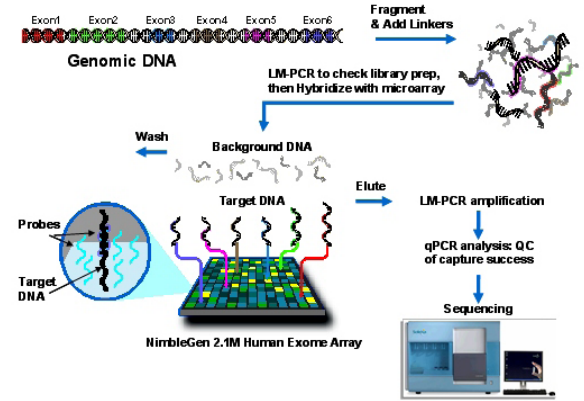


Next Generation Sequencing

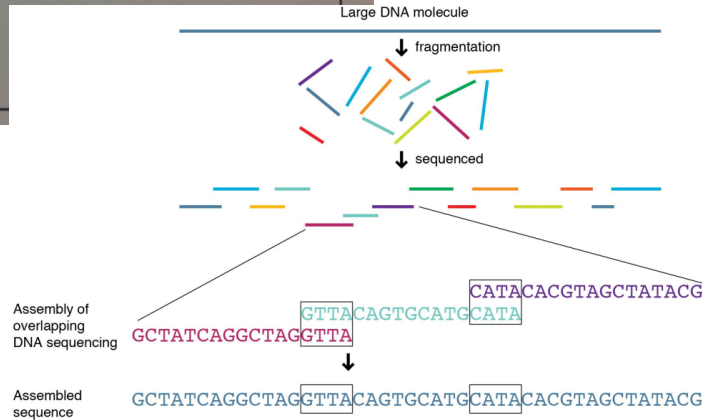
Table 1. Cancer gene panel

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	TMEM127	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

