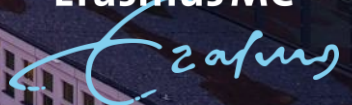


IMPLICATIE VAN NIEUWE BORSTKANKER GENEN



Erasmus MC



IMPLICATIE VAN NIEUWE BORSTKANKER GENEN

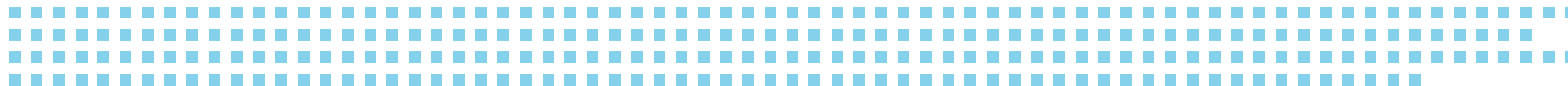
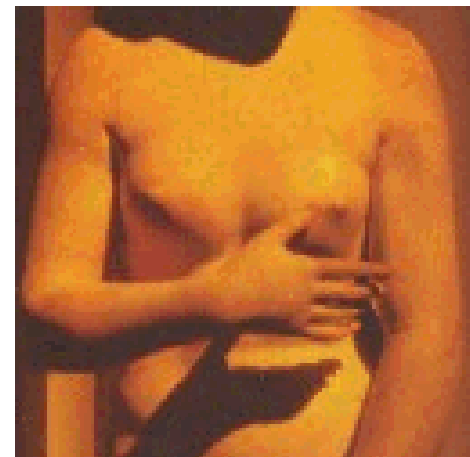
Conny van der Meer, VS

Barbara van Paassen, klinisch geneticus

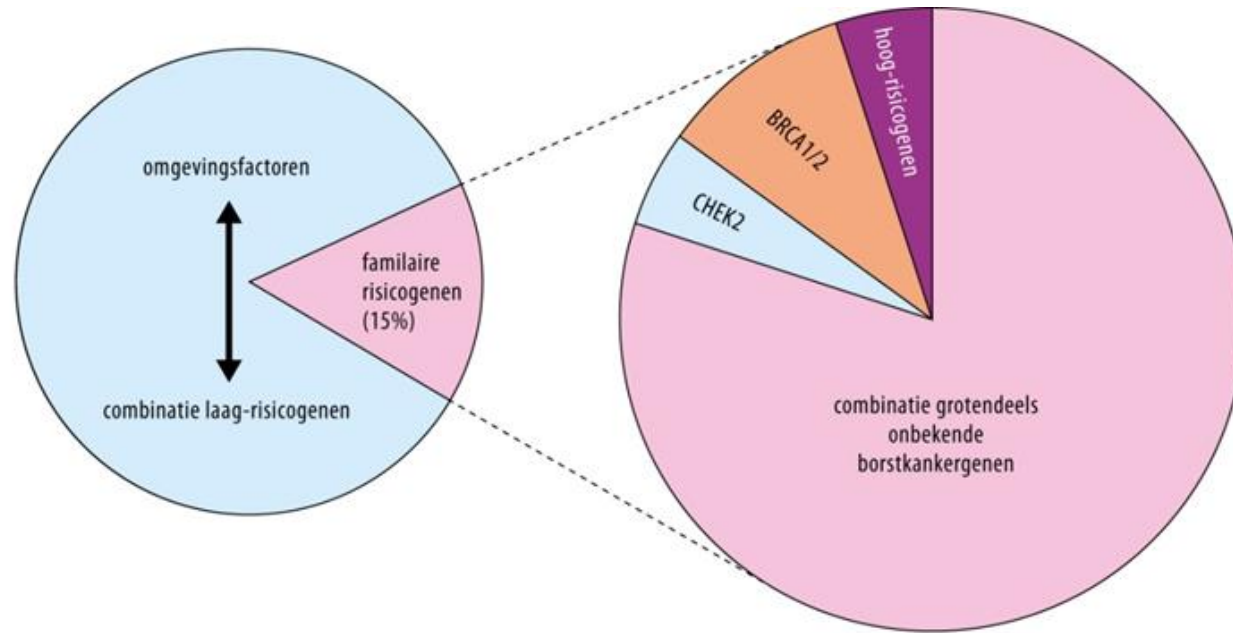
Afdeling Klinische Genetica

17 januari 2023

EMBRAZE Kennisavond Mammacarcinoom



ERFELIJK / FAMILIAIR BORSTKANKER



FIGUUR 1 De oorzaken van borstkanker. De linker cirkel geeft de oorzaken van borstkanker in de algemene populatie weer; bij 15% gaat het om familiale borstkanker. De rechter cirkel is een uitsplitsing van genetische oorzaken van familiale borstkanker naar afzonderlijke genen.

Adank MA et al. NTVG. 2015;159:A8910

Bij ~5-10% van alle vrouwen met borstkanker is sprake van een erfelijke aanleg.

VERWIJSCRITERIA

<https://artsengenetica.nl/info/mammacarcinoom>

- Borstkanker < 40^e jaar)
- Bilateraal borstkanker, 1^e tumor < 50^e jaar
- Multifocaal borstkanker, 1^e tumor < 50^e jaar
- Borstkanker < 60^e jaar triple negatief (ER-PR-Her2Neu-)
- Borstkanker < 50^e jaar en prostaatkanker < 60^e jaar zelfde tak familie
- 2 of meer familieleden met borstkanker < 50^e jaar
- 3 of meer 1^e en 2^e graads familieleden met borstkanker waarvan 1 < 50^e jaar
- Man met borstkanker ongeacht leeftijd
- Borst- en eierstokkanker in familie ongeacht leeftijd
- Borstkanker in combinatie met vele andere vormen van kanker



BORSTKANKERGENEN (HBOC PANEL)

- 2021 borstkanker panel 5 genen
 - BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, ATM
- Vanaf 2022 borst-/eierstokkankerpanel 8 genen
 - *toevoeging BRIP1-, RAD51C- en RAD51D-gen*
- Vanaf 1-12-2022 9 genen
 - *toevoeging BARD1-gen*
- Op indicatie / afhankelijk van type tumor, leeftijd en familiegeschiedenis
 - gericht onderzoek zeldzaam gen (bijv TP53, CDH1, PTEN) of oncopanel (200 genen)
- Nieuwe benaming mutatie = pathogene variant



<https://artsengenetica.nl/info/oncogenetica>

Oncogenetica

Hieronder vindt u een alfabetische lijst met erfelijke kankersyndromen.
Op de betreffende pagina's vindt u een korte beschrijving van het ziektebeeld met
een overzicht van aanvullende relevante links.

Onder [verwijscriteria](#) vindt u indicaties voor verwijzing naar de klinisch geneticus
per type kanker.

GERELATEERDE LINKS

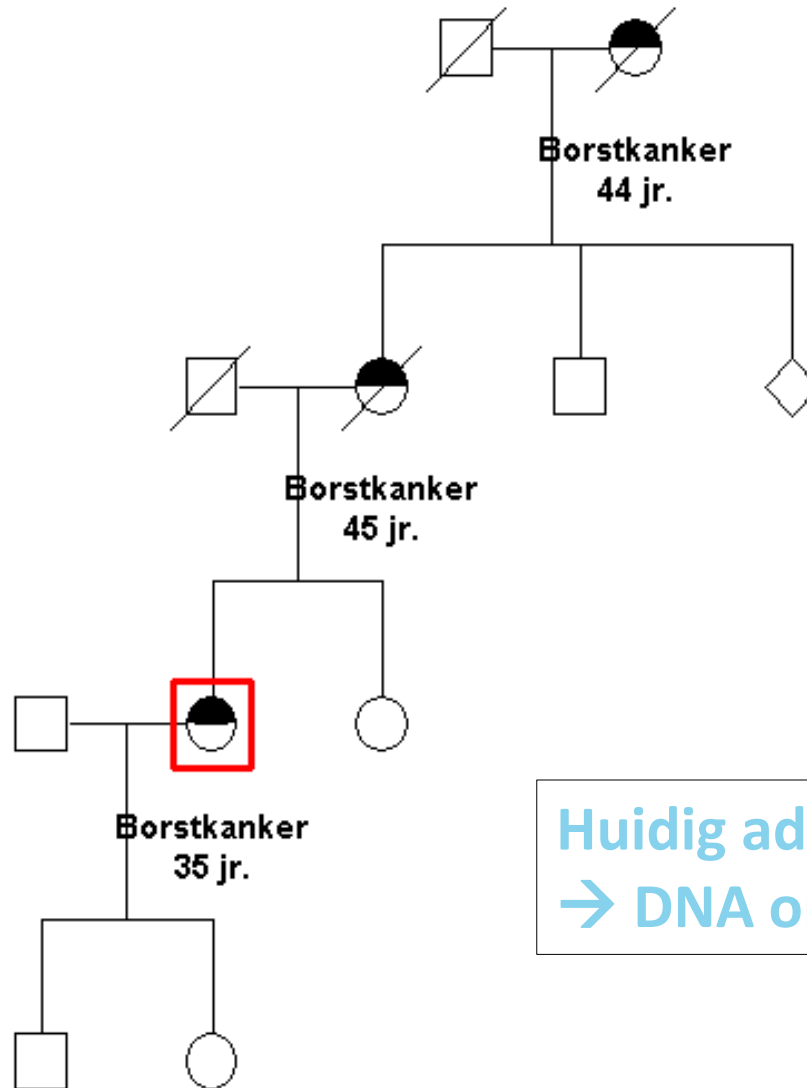
- VKGN-STOET boekje
- Genereviews
- Orphanet
- OMIM
- Erfelijkheid.nl
- Genetics Home Reference

ALLES OPENEN ▼

A-C

ATM-geassocieerd mammacarcinoom

VOORBEELD

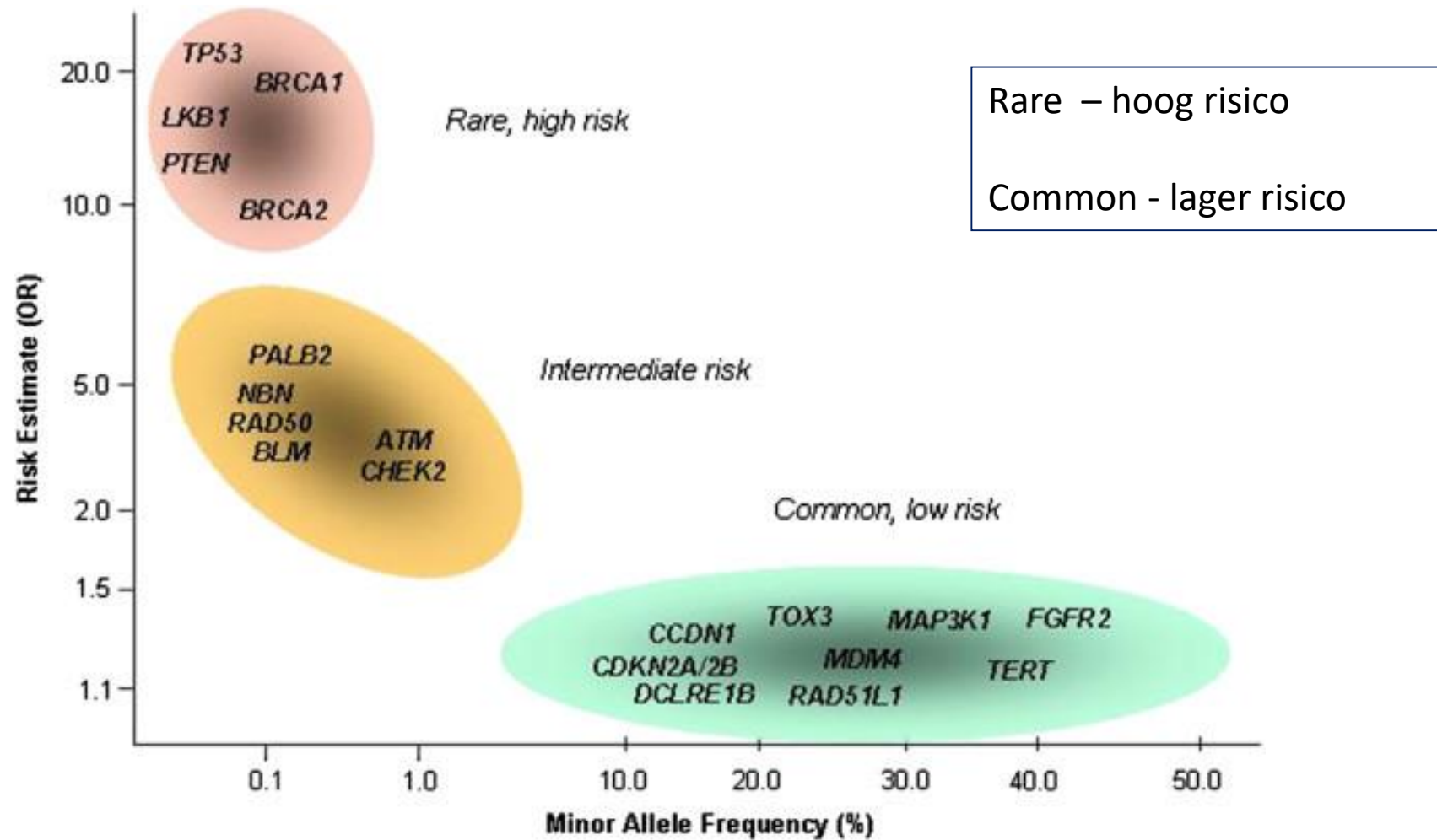


2002 BRCA1/2-

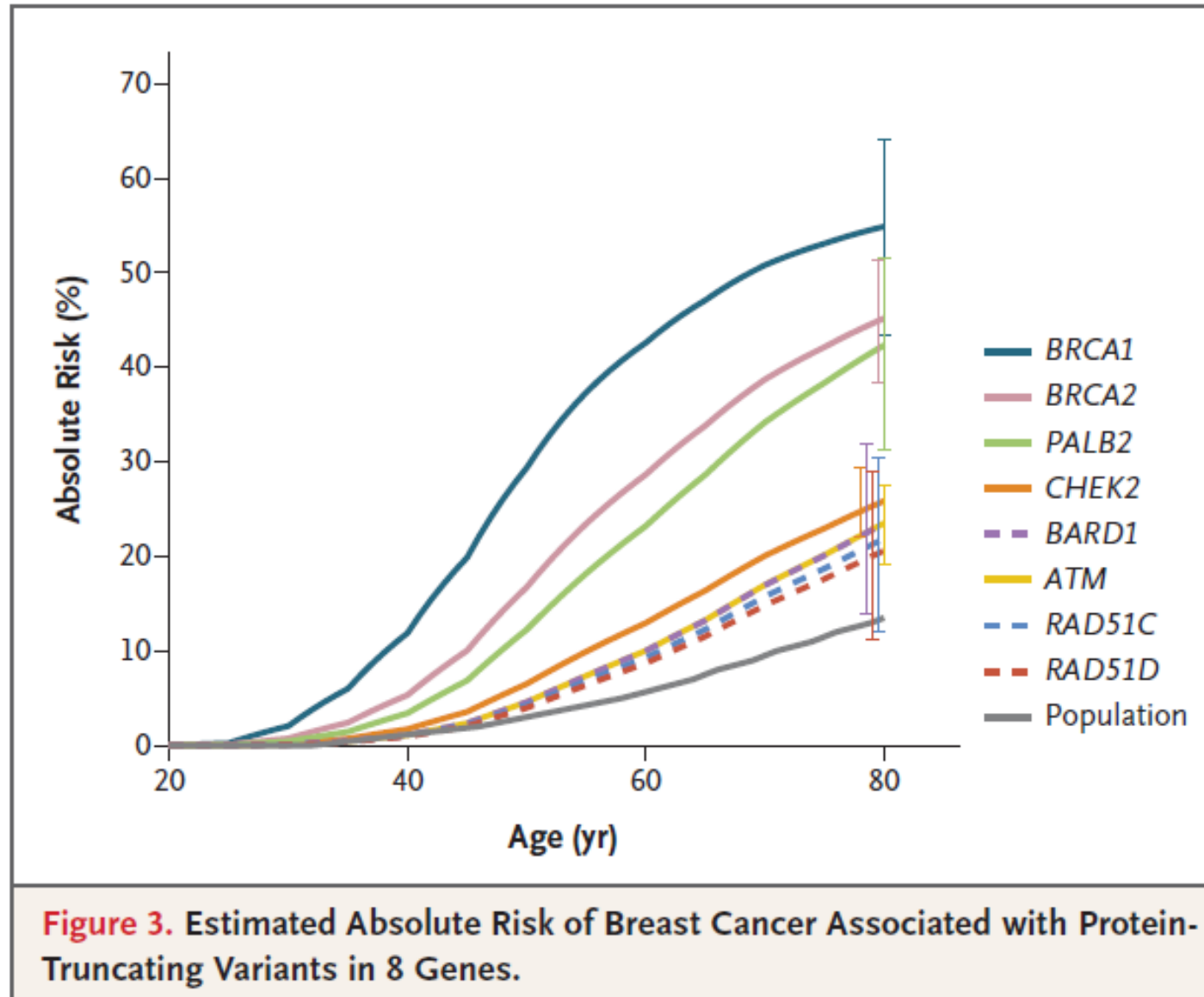
2018 aanvullend onderzoek
CHEK2 mutatie

Huidig advies verwijzing aanvullend DNA onderzoek:
→ DNA onderzoek moet langer dan 5 jaar geleden zijn

Genetic factors in breast cancer

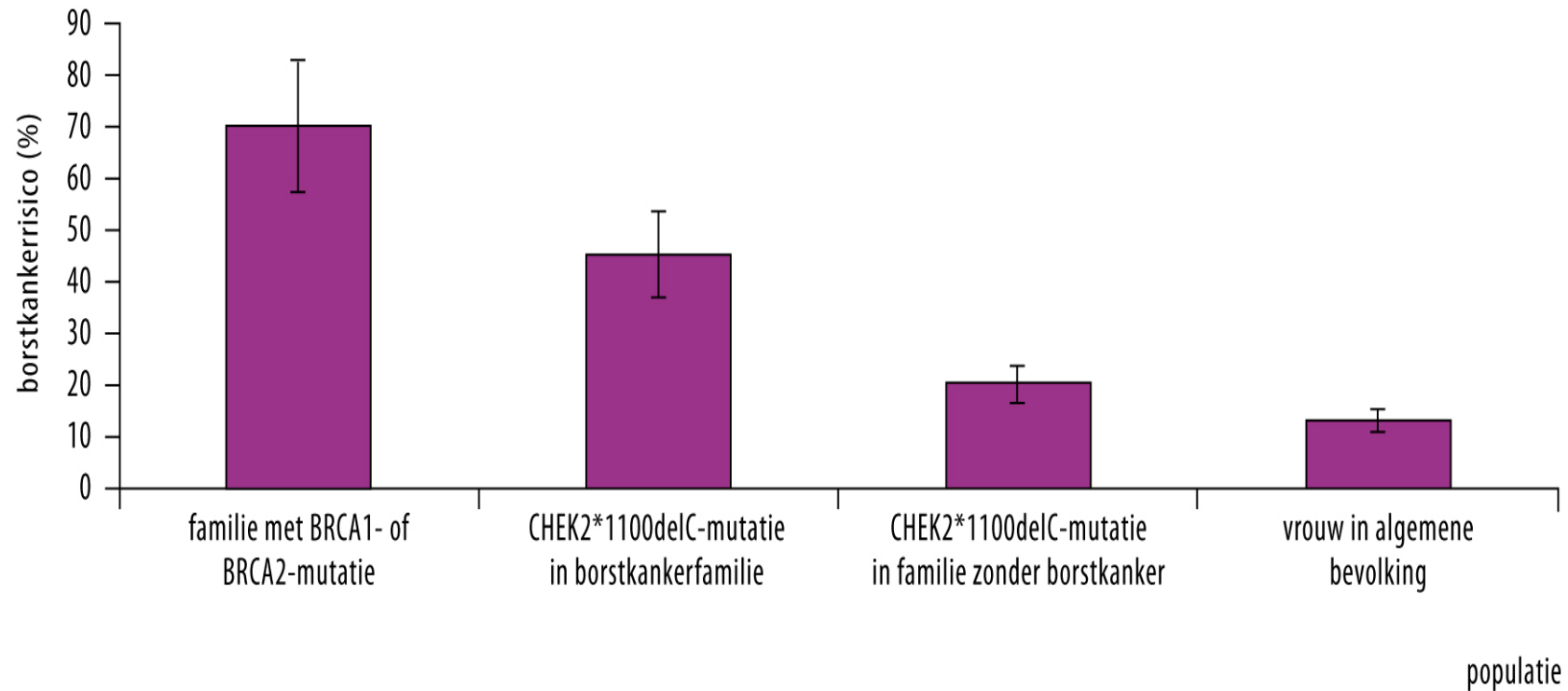


naar Bogdanova et al. Hered. Cancer Clin. Pract.
2013; 11(1): 12.



PATHOGENE VARIANT CHEK2 GEN

- Genetische risicofactor (moderate risk), waarschijnlijk in combinatie met andere genetische risicofactoren (polygeen model)
- Borstkanker risico is gebaseerd op combinatie van mutatiedragerschap, familiebelasting, lifestyle factoren en ook bijv. breast density (<20% tot max. 55% lifetime risico)
- In NL 1:100 mensen drager



FIGUUR 2 Het risico voor Nederlandse vrouwen om ooit borstkanker te ontwikkelen. De groepen worden van elkaar onderscheiden op basis van een BRCA-mutatie of een CHEK2-mutatie in combinatie met een positieve of negatieve familieanamnese voor borstkanker.

Adank MA et al. Ned Tijdschr Geneeskd.
2015;159:A8910

CHEK2 PATHOGENE VARIANT (HETEROZYGOOT)

- Gemiddelde leeftijd bij diagnose is 45-50 jaar
- Ruim 80% van de tumoren is ER+
- Risico op 2^e primaire borstkanker is verhoogd
(0,5% per kalenderjaar?)
- (nog) geen consequenties voor behandeling, wel reden voor langdurige follow-up

HOMOZYGOOT CHEK2 VARIANT (HOOG RISICO)

- Zeldzaam!
- Risico op borstkanker 60-80% cf. BRCA mutatie draagsters
(ook verhoogd risico op andere tumoren)
- Borst screening cf. BRCA1/2-draagsters en eventueel preventieve mastectomie
- Dus mogelijk effect op operatie maar geen specifieke chemotherapie

PATHOGENE VARIANT IN PALB2 (HOOG RISICO)

- Relatief zeldzaam in NL
- Sterk verhoogd risico op borstkanker van 35-60%
en ook op 2e primaire borstkanker, dus van
belang voor operatie cf. BRCA1/2 genmutatie
- Risico op ovariumcarcinoom laag, mede afhankelijk
van de familiegeschiedenis
- Geen evidence voor aanpassen chemotherapie

PATHOGENE VARIANT IN ATM-GEN (HETEROZYGOOT, INTERMEDIAIR RISICO)

- Dragerschapsfrequentie NL ca. 1:150 (< 1%)
- Matig verhoogd risico op borstkanker van 20 tot max 45% (mede afhankelijk van familiegeschiedenis)
- Geen evidence voor aanpassen operatie, chemo- of radiotherapie

PATHOGENE VARIANT RAD51C- , RAD51D- OF BRIP1-GEN

RAD51C en RAD51D

- Verhoogd risico borstkanker 15-30%
- Verhoogd risico eierstokkanker 5-13%
- Vanaf 40^e tot 60^e jr. 1 x per jr. mammografie en MRI alternerend
- Geen evidence voor aanpassen operatie, chemo- of radiotherapie

BRIP1

- Verhoogd risico op eierstokkanker +/- 6%

Advies ten aanzien van risico eierstokkanker

- Het risico is hoger als bij directe familieleden eierstokkanker is voorgekomen (bijvoorbeeld bij zussen en/of moeder)
- Overweging RRSO rond leeftijd menopauze

PATHOGENE VARIANT BARD1-GEN

- Verhoogd risico borstkanker 15-30%
- Vanaf 40 tot 60 jaar 1 x per jr. mammografie en MRI alternerend
- Geen evidence voor aanpassen operatie, chemo- of radiotherapie

INSCHATTEN RISICO

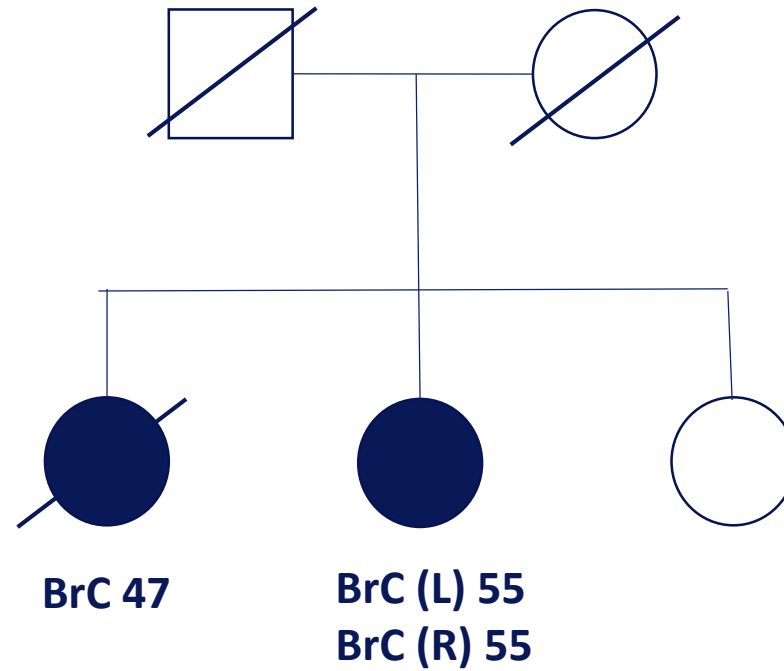
- CanRisk: risico model
- Kan voor familieleden leiden tot aanpassen screeningsadvies t.o.v. standaardadvies



<https://www.canrisk.org/>

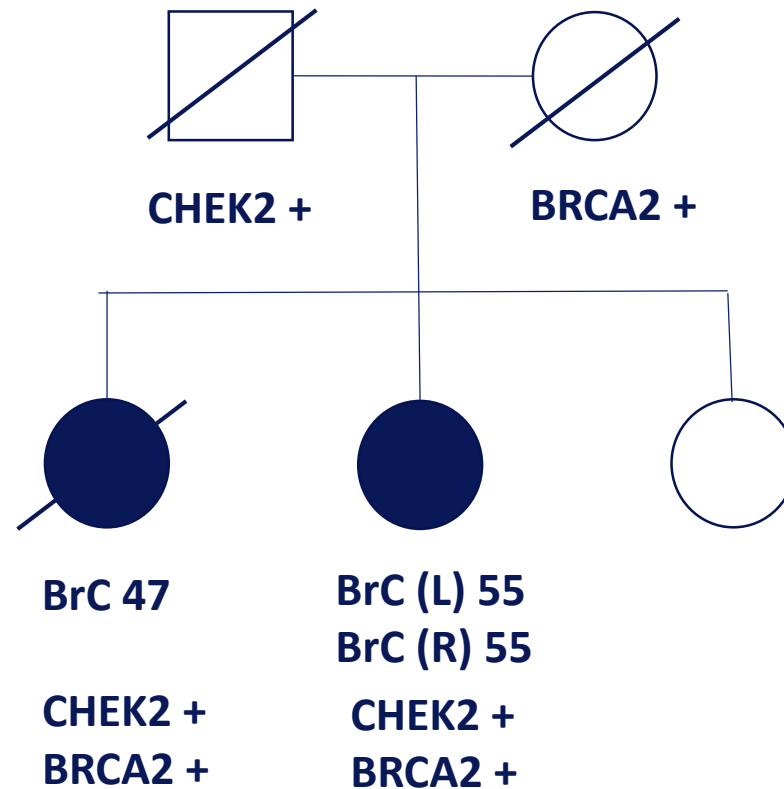
BIJZONDERE CASUS

Twee varianten



BIJZONDERE CASUS

Twée varianten



CHEK2 c.444+1delG, p.(?)

BRCA2 c.9104A>C, p.(Tyr3035Ser):
waarschijnlijk pathogene variant met
verlaagde penetrantie

SPOED DNA ONDERZOEK

Indicaties

- Indien consequenties behandeling

DNA-onderzoek HBOC panel

- Uitslag 2 weken indien bloed ontvangen op DNA-lab.
- Indien mogelijk bloedafname voor DNA opslag via verwijzer

Aandacht bij verwijzing

- Vermelding deadline uitslag (i.v.m. inplanning)

Veelal telefonisch counseling of videoconsult

› Overzichtspagina Erasmus MC laboratoriumdiagnostiek

Over dit specialisme

Wat we doen



Aanvraagformulieren



Onze interne aanvraagformulieren zijn te vinden op de intranet (Agora). Log hier eerst in en klik vervolgens op [aanvraagformulieren](#).

Op onderstaande aanvraagformulieren zijn de algemene voorwaarden van toepassing. Deze kunt u vinden op de [landingspagina Laboratoriumdiagnostiek](#) van het Erasmus MC.

[Request form Laboratory Clinical Genetics \(pdf, digitally fillable\)](#)

[Aanvraag Prenataal Cytogenetisch Onderzoek \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)

[Aanvraag Prenataal TRIDENT studie \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)

[Aanvraag Postnataal Cytogenetisch Onderzoek \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)

[Aanvraag Tumorcytogenetisch Onderzoek \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)

[Aanvraag Whole Exome Sequencing \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)

[Aanvraag DNA Onderzoek \(pdf, digitaal invulbaar\)](#)



CASUS JONGE VROUW BORSTKANKER

- Borstkanker 32e jaar ER+PR+Her2Neu+
- Geen belaste familie anamnese
- HBOC panel negatief

→ Indicatie DNA onderzoek TP53 gen

Algemene criteria indicatie DNA-onderzoek TP53

- Borstkanker < 30e jaar ongeacht hormoonstatus of fam anamnese waarbij HBOC panel negatief
- Borstkanker 30-35e jaar Her2Neu+ / HBOC panel neg.
- Borstkanker jonge leeftijd met fam anamnese die voldoet aan criteria Li-Fraumeni (like) syndroom

BIJ VRAGEN



Conny van der Meer,
verpleegkundig specialist

c.vandermeer@erasmusmc.nl



Barbara van Paassen,
klinisch geneticus

b.vanpaassen@erasmusmc.nl

Secretariaat: 010-7036915