

Onco-genetica
Borstkanker en erfelijkheid
Dr. Tim Wessels
Oncoloog Jessa Ziekenhuis

Oncoclinics 2025, Jessa ziekenhuis 21-01-2025

JESSA
ZIEKENHUIS

Ziekenhuis
Oost-Limburg

UHASSELT

UZ
LEUVEN

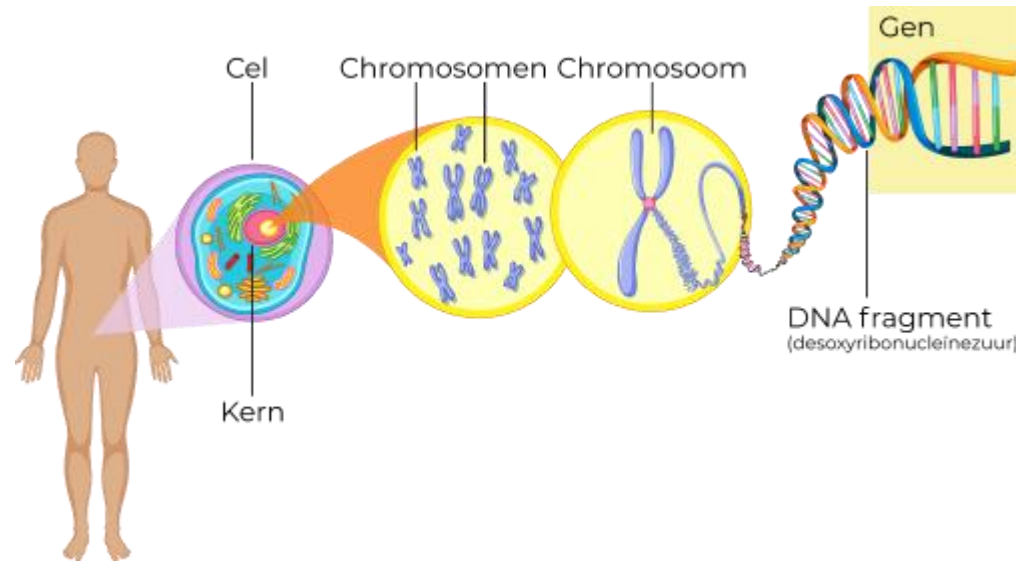
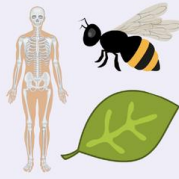
LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM

Definitie

- **Oncologie, kankerkunde, cancerologie, of carcinologie** is de medische kennis en behandeling van kanker. De term komt van het Griekse *onkos* dat *massa* of *tumor*, en het achtervoegsel *-logie* dat '*leer*' of '*kunde*' betekent.
- **Genetica of erfelijkheidsleer** is de biologische wetenschap die erfelijkheid beschrijft en verklaart.

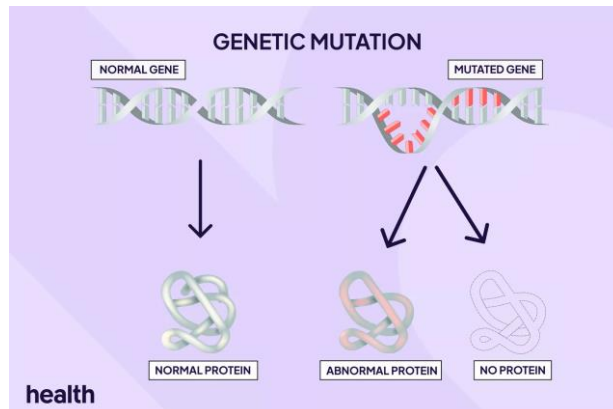
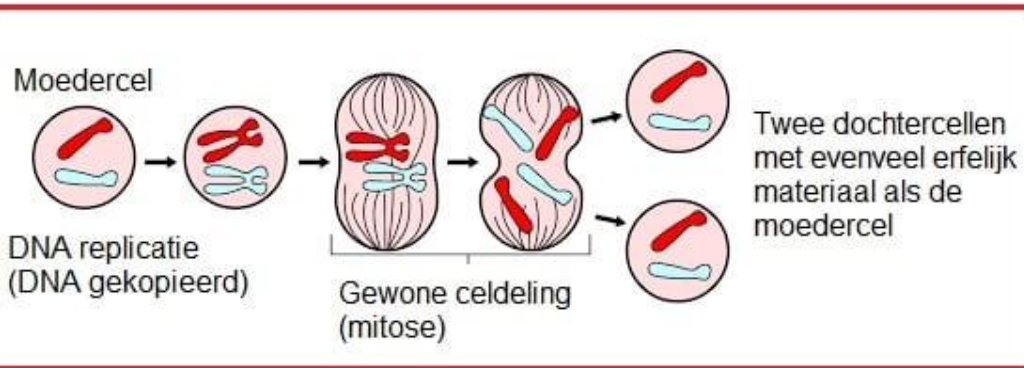
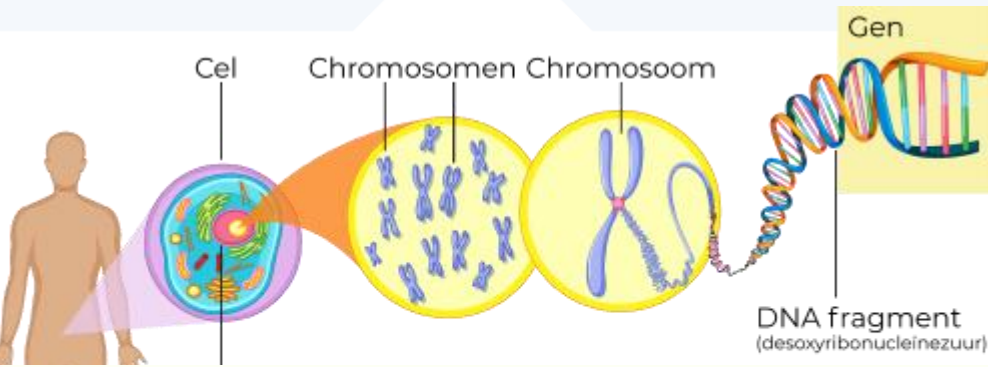


Inleidende begrippen



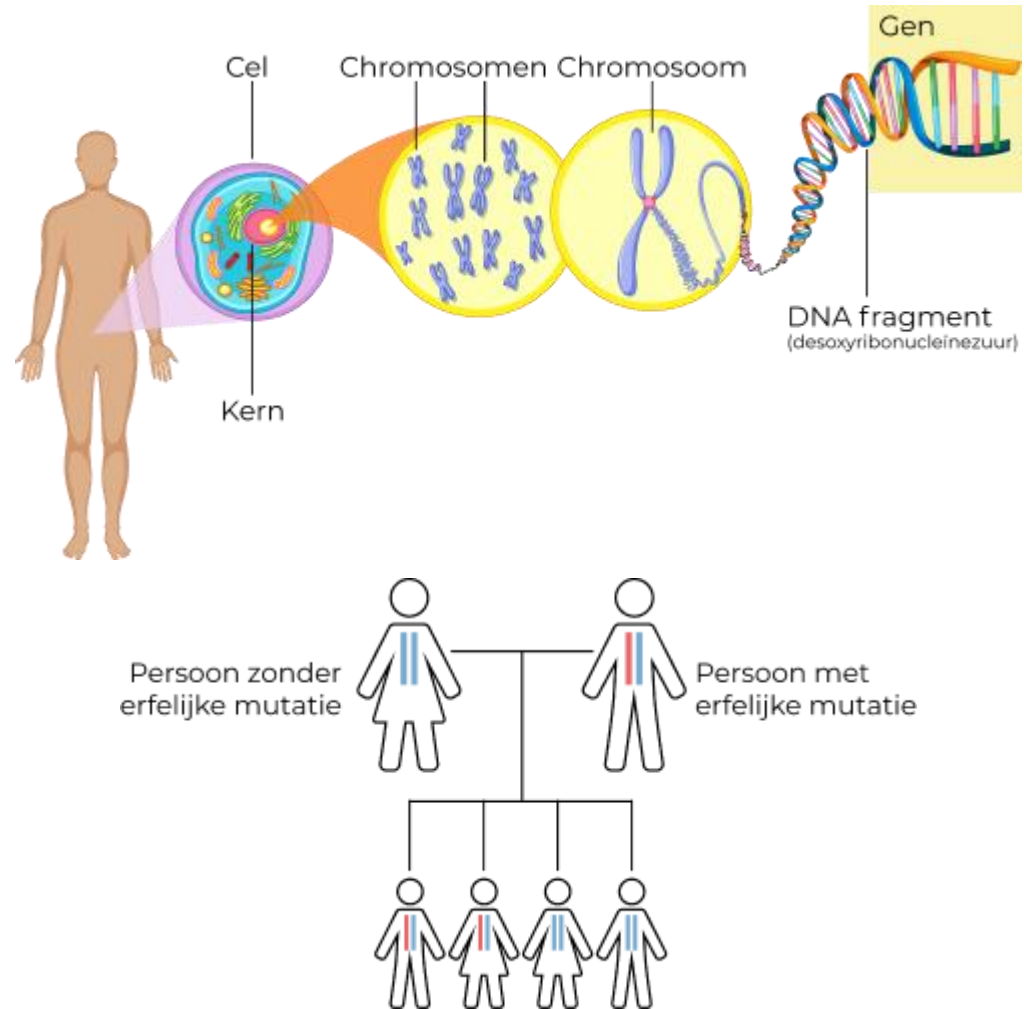
- Ons lichaam bestaat uit miljarden cellen
- De kernen bevatten ons erfelijk materiaal dat georganiseerd is op niveau van chromosomen
- Elk individu heeft 46 chromosomen (23 paar)
- Chromosomen bevatten genetische code in de vorm van 2 DNA (desoxyribonucleïnezuur) strengen
- Elke DNA streng bestaat uit miljoenen bouwstenen (*letters*) (A-T-C-G) die georganiseerd zijn in een specifiek volgorde in een vorm van woorden die bestaan uit een combinatie van 3 van deze bouwstenen (*woorden*)
- De gevormde *zin* wordt een **sequentie** genoemd
- Elk gen is een specifieke sequentie (*paragraaf*) die de code voor een **eiwit** bevat
- Ieder eiwit heeft een specifieke functie in ons lichaam
- Mensen hebben ongeveer 20.000 genen die ons uniek maken

Inleidende begrippen



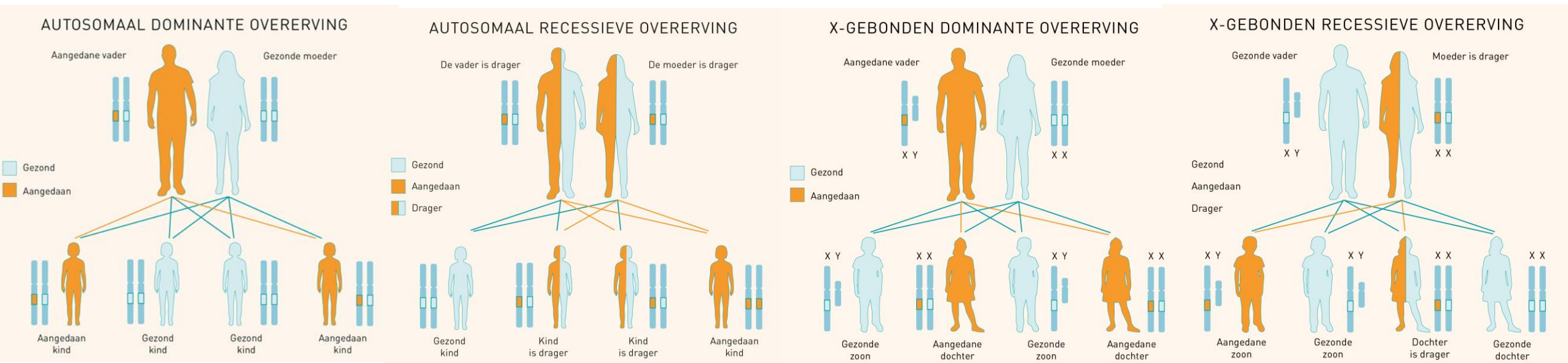
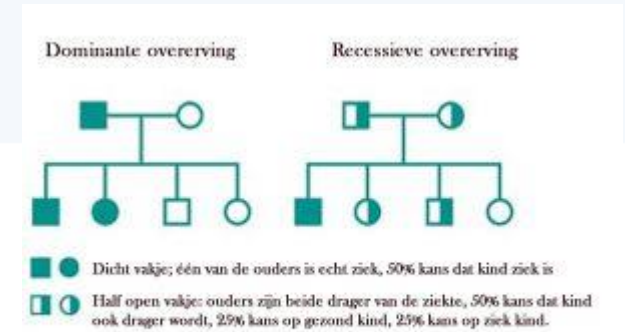
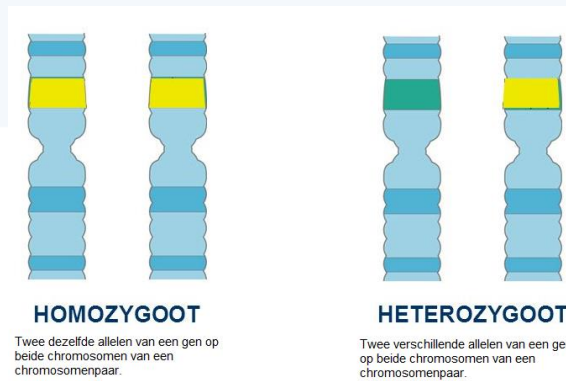
- Onze cellen delen zich voortdurend om oude en afgestorven cellen te vervangen
- Tijdens de celdeling wordt ons DNA verdubbeld en over twee dochtercellen verdeeld
- Wanneer er in dit proces afwijkingen (vb andere volgorde) plaatsvinden (*letter, woorden, zinnen, paragrafen*) spreekt men van een **mutatie**.
- Als deze mutaties de vorming van een gen (en dus eiwit) aantasten spreekt men van een **genetische mutatie**
- Genetische mutaties komen veel voor, maar worden vaak hersteld
- Indien deze genetische mutaties niet worden hersteld kunnen ze tot **kanker** lijden.

Inleidende begrippen



- Als iemand drager is van een erfelijke mutatie, is die mutatie in alle cellen van het lichaam aanwezig, inclusief de eicellen en de zaadcellen (**kiemcellen**).
- In dit geval kan deze mutatie (**kiembaanmutatie**) worden doorgegeven aan de kinderen.
- Een kind met één ouder met een kiembaanmutatie, krijgt de helft van het genetisch materiaal van elke ouder en heeft dus **50% kans** om de mutatie te erven

Inleidende begrippen



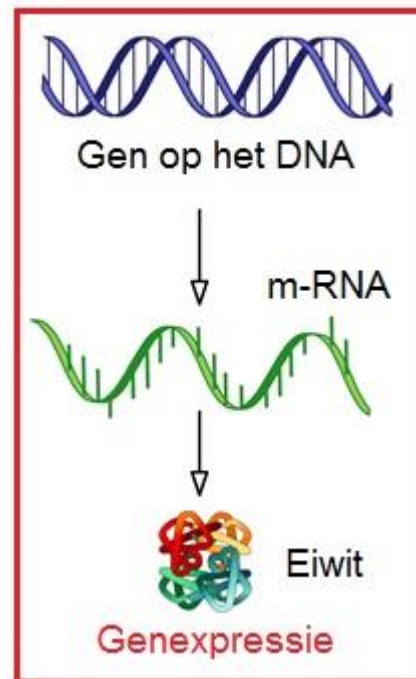
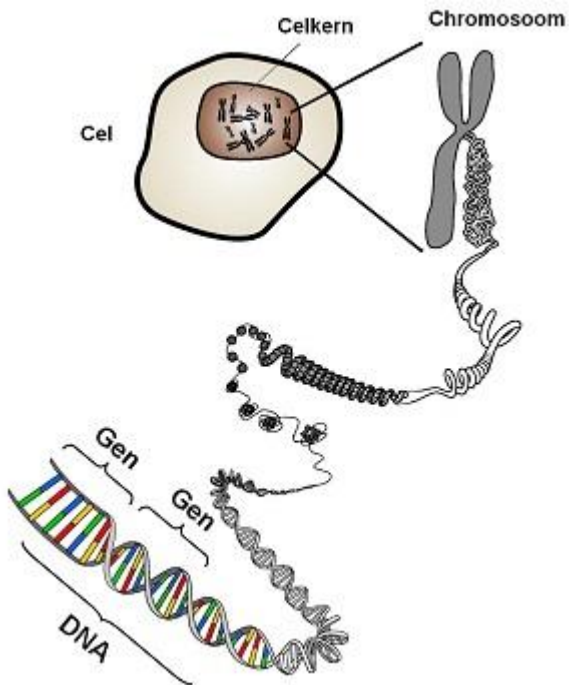
- **Borstkanker (BRCA1, BRCA2, CHEK2, ..)**
- **Darmkanker, (Lynch, APC, PTEN,..)**
- **Oncologische syndromen**
- **Huntington**
- **Marfan**

- **Cystic Fibrosis (CFTR)**
- **Sikkelcelziekte**
- **MUTYH**

- **Alport Syndroom**
- **Rett Syndroom**

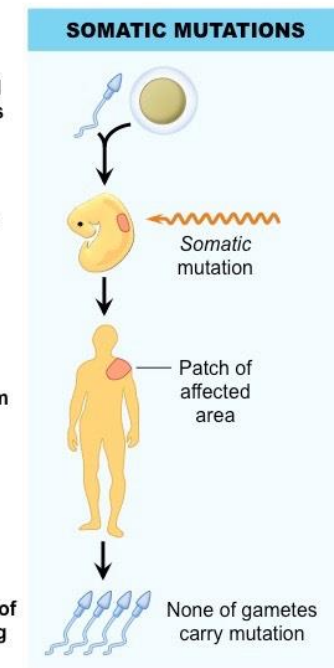
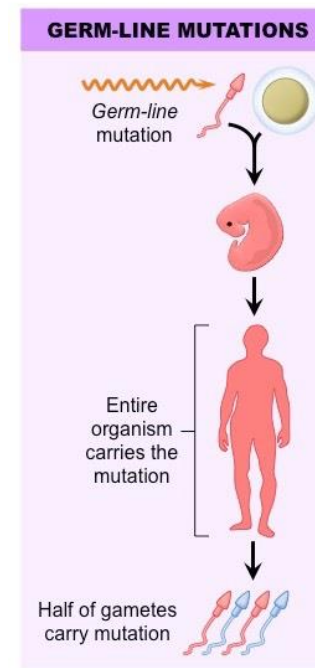
- **Ziekte van Duchenne**

Inleidende begrippen



kiembaan

verworven



Somatisch vs Germline



SPECIAL ARTICLE

Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group

D. Mandelker^{1*}, M. Donoghue², S. Talukdar³, C. Bandlamudi², P. Srinivasan², M. Vivek^{4,5}, S. Jezdic⁶, H. Hanson³, K. Snape³, A. Kulkarni⁷, L. Hawkes⁸, J.-Y. Douillard⁶, S. E. Wallace⁹, E. Rial-Sebbag¹⁰, F. Meric-Bersntam¹¹, A. George^{12,13}, D. Chubb¹³, C. Loveday¹³, M. Ladanyi^{1,4}, M. F. Berger^{1,2}, B. S. Taylor^{2,3,5} & C. Turnbull^{7,13,14,15*}

¹Department of Pathology; ²Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Molecular Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ³Department of Clinical Genetics, St George's University of London, London; ⁴Human Oncology and Pathogenesis Program; ⁵Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ⁶European Society for Medical Oncology (ESMO) Head Office, Lugano, Switzerland; ⁷Department of Clinical Genetics, Guy and St Thomas' NHS Foundation Trust, London; ⁸Department of Clinical Genetics, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford; ⁹Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK; ¹⁰University of Toulouse, Toulouse, France; ¹¹Department of Investigational Cancer Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA; ¹²Cancer Genetics Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London; ¹³Division of Genetics and Epidemiology, Institute of Cancer Research, London; ¹⁴William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London; ¹⁵Public Health England, London, UK

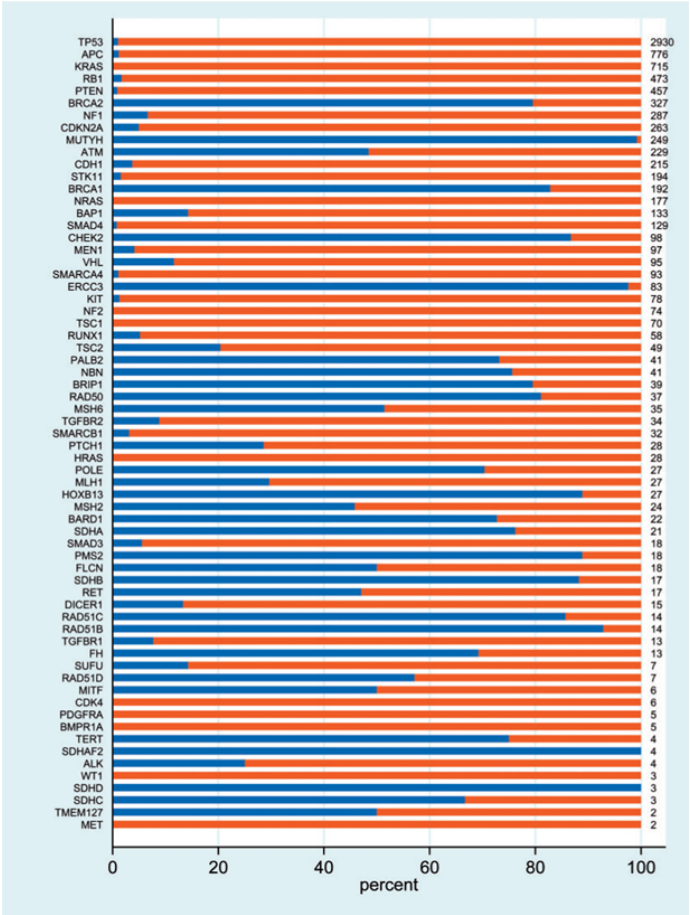
*Correspondence to: Dr Diana Mandelker, Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, USA. Tel: +1-212-639-4820; E-mail: mandelkd@mskcc.org

Prof. Clare Turnbull, Division of Genetics and Epidemiology, Institute of Cancer Research, 123 Old Brompton Road, Kensington, London SW7 3RP, UK. Tel: +44-208-722-4175; E-mail: clare.turnbull@icr.ac.uk

It is increasingly common in oncology practice to perform tumour sequencing using large cancer panels. For pathogenic sequence variants in cancer susceptibility genes identified on tumour-only sequencing, it is often unclear whether they are of somatic or constitutional (germline) origin. There is wide-spread disparity regarding both the extent to which systematic 'germline-focussed analysis' is carried out upon tumour sequencing data and for which variants follow-up analysis of a germline sample is carried out. Here we present analyses of paired sequencing data from 17 152 cancer samples, in which 1494 pathogenic sequence variants were identified across 65 cancer susceptibility genes. From these analyses, the European Society of Medical Oncology Precision Medicine Working Group Germline Subgroup has generated (i) recommendations regarding germline-focussed analyses of tumour-only sequencing data, (ii) indications for germline follow-up testing and (iii) guidance on patient information-giving and consent.

Key words: sequencing, panel, susceptibility, predisposition, gene, germline

Annals of Oncology 30: 1221–1231, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz136
Published online 3 May 2019



Belang genetische diagnostiek

- In geval van een kankerdiagnose kan de aanpak van de behandeling en operatie worden aangepast waardoor een betere medische behandeling mogelijk is.
 - Je risico op andere kankers kan worden bepaald, waardoor preventieve maatregelen kunnen worden genomen.
 - Het risico op kanker kan worden bepaald voor jou en je familieleden. Zij kunnen daarom specifieke opvolgingsmaatregelen nemen.
 - Het biedt de mogelijkheid om de kans op kanker te verkleinen door behulp van een preventieve maatregel.
- 
- importantie genetische test (p. 17).

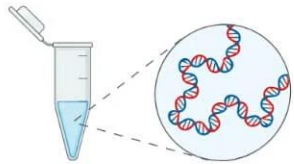
Soorten DNA testen

- Er zijn drie soorten DNA testen
 - De diagnostische test
 - Is bij een persoon die een bepaalde type kanker heeft of heeft gehad
 - Hiervoor bestaan verschillende richtlijnen
 - De voorspellende, predictieve, of pre-symptomatische test
 - Aangevraagd voor een gezond familie lid als er mogelijks sprake is van een erfelijke mutatie.
 - Gericht genetisch onderzoek
 - Indien er reeds een gekende mutatie in de familie werd gevonden en deze bij familie leden moet worden nagekeken (familie onderzoek).

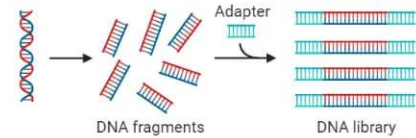
Ik lijk op mijn vader,
maar de dokter zegt
dat het goed komt

DNA testen

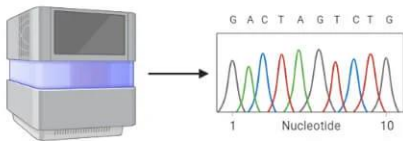
Step 1:
DNA extraction



Step 2:
Library preparation



Step 3:
Sequencing



Step 4:
Analysis



Next Generation Sequencing Workflow



Per persoon moet één aanvraagformulier worden ingevuld.

Volgens de bepalingen van Artikel 33 van de notariële wet mag de uitvoerende arts de meest aangegeven verstrekkingen uitvoeren, of de uitvoering van de voorgeschreven verstrekkingen volledig weigeren.

Gefelieve de stalen op kamertemperatuur te bewaren en binnen 72u na afname in het laboratorium af te leveren. Om de kwaliteit te garanderen moeten alle stalen duidelijk geïdentificeerd zijn, met vermelding van naam, voornaam en geboortedatum op de tubel(s) en het aanvraagformulier. Voor aanvraagformulieren, info over specifieke testen en instructies i.v.m. staalfname en transport van specifieke weefsels: <https://laboboeken.nexuzhealth.com/eboek/internet/GHB>

Datum afname:...../...../..... Uur:

Gefelieve de staalsoort te specificeren indien anders dan bloed:

Identificatie patiënt	Identificatie aanvrager
Naam:	Naam en voornaam:
Voornaam:	RIZIV-nr.:
Geboortedatum:/...../.....	Ziekenhuis:
Geslacht: M/V	Adres:
Adres:	Handtekening:
Identificatie patiënt	Kopie naar:
Mutualiteit:	
Lidnr.:	
Rijksregisternummer:	
Gehospitaliseerd? JA/NEE	

- ☐ Kruis aan indien het administratieve geslacht van de patiënt verschillend is van het geslacht waarmee de patiënt geboren is.
- ☐ Kruis aan indien de patiënt ooit een niet-autologe beenmergtransplantatie onderging.

Indicatie/Vraagstelling

☐ Diagnostisch onderzoek: ☐ Bevestigen of uitsluiten van een klinische diagnose	☐ !! RNA onderzoek (Aanleg korte termijn lymfocyten cultuur) (2x 10ml, vers bloedstaal nodig binnen max 24u op kamertemperatuur)
☐ Predictief (presymptotisch onderzoek) ¹ (2 onafhankelijke bloedstalen van 10ml)	☐ Nazicht splice variant Gen:
☐ Gericht genetisch onderzoek	☐ Diagnostisch (enkel na overleg) Gen:
☐ Segregatie mutatie/variant in de familie ¹	☐ Stockeren van DNA (EDTA bloed)
☐ Germinaal nazicht van tumorale mutatie/variant ²	☐ Andere:
☐ Bevestiging resultaat op onafhankelijk staal ¹	

Klinische gegevens en indicatie

☐ Symptomatisch	☐ Asymptomatisch	☐ Dringend i.k.v. keuze therapie: specificeer	☐ Klinische status (nog) niet gekend

Informatie over aangetast familielid (gelieve een stamboom bij te voegen)

Naam:	STAMBOOM
Geboortedatum:/...../.....	
Patiëntidentificatie UZ Leuven (EAD):	
Gen defect in de familie: ☐ Gen: ☐ Mutatie:	
Relatie tot deze patiënt: De patiënt is de van het aangetaste familielid. Genetisch centrum waar onderzoek gebeurde:	
Indien het origineel verslag niet beschikbaar is in KWS, gelieve een kopie van het verslag mee te geven met het staal of op te sturen naar stalenreceptieCME@uzleuven.be	

☐ man / vrouw / geslacht onbekend ☐ drager / draagster ☐ aangeastate man / vrouw

☒ overleden man / vrouw ☐ onaangetast

Legende indicatie/vraagstelling:

¹ Gelieve in de rubriek "Relevante informatie over familielid" duidelijk te maken wie de indexpatiënt is, over welke genetische afwijking het gaat, waar het werd vastgesteld, etc...

² Gelieve een verslag mee te geven van het tumormutatie-onderzoek indien deze niet in UZ Leuven werd onderzocht.

Legende

☒ Bloed, EDTA, 5-10 ml tube (indien meerdere testen zijn aangeduid, is 1 tube voldoende.)

☒ Staal binnen 24u na afname bezorgen – kamertemperatuur

Labogids: <https://laboboeken.nexuzhealth.com/eboek/internet/GHB>

*Zie criteria college: www.college-genetics.be (onder richtlijnen HBOC)

☒ Bioprt

Genetische tumor predispositie ☒

- ☐ Birth-Hogg-Dubé (FLCN)
- ☐ Bijnierkliertumor (CDC73, MEN1, RET)
- ☐ Bloom syndroom (BLM)
- ☐ Colonkanker (HNPCC; Lynch)/ Polyposis syndroom (FAP)
- ☐ Constitutional Mismatch Repair Deficiency syndroom (CMMRD)
- ☐ Cowden syndroom (PTEN, SDHB, SDHD)
- ☐ DICER1 syndroom
- ☐ Endometriumkanker
- ☐ Erfelijke Borst- en Ovariumcarcinoom (HBOC)*
- ☐ Feochromocytoom en Paraganglioom
- ☐ Gemetastaseerde borstkanker – ENKEL BRCA1/2 (i.k.v. therapie)
- ☐ Gemetastaseerde pancreaskanker – ENKEL BRCA1/2 (i.k.v. therapie)
- ☐ Gemetastaseerd prostaatkanker – ENKEL BRCA1/2 (i.k.v. therapie)
- ☐ Borstkanker – ENKEL BRCA1/2 (i.k.v. therapie)
- ☐ Gorlin syndroom (PTCH1, SUFU)
- ☐ Homologe Recombinatie Deficiëntie (HRD)(enkel ovarium)
 - ☐ Bloed (HRR genen)
 - ☐ Tumor (HRR genen + HRD)
 - Op te vragen:
 - ☐ UZ Leuven PO nr.:
 - ☐ Niet UZ Leuven:
- ☐ Li-Fraumeni syndroom (TP53)
- ☐ Maagkanker
- ☐ Maligne Mesothelioom (MM)
- ☐ Medulloblastoom (PTCH1, SUFU, TP53)
- ☐ Melanomen + FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Syndrome)
- ☐ Meningeoom (NF2, SMARCB1, SUFU)
- ☐ Microsatelliet instabiliteit (MSI)-analyse op tumor en controle
 - Tumor op te vragen:
 - ☐ UZ Leuven PO nr.:
 - ☐ Niet UZ Leuven:
 - Controle staal op:
 - ☐ Bloed
 - ☐ Normaal weefsel
 - ☐ Gestockeerd DNA
- ☐ MLH1 promotor methylatie tumor en controle
 - Tumor op te vragen:
 - ☐ UZ Leuven PO nr.:
 - ☐ Niet UZ Leuven:
 - Controle staal op:
 - ☐ Bloed
 - ☐ Normaal weefsel
 - ☐ Gestockeerd DNA
- ☐ Multiple Endocriene Neoplasie (MEN1 + MEN4/CDKNB1)
- ☐ Multiple Endocriene Neoplasie Type 2 (MEN2) + Fam. Medulla Schilddriescarcinoom (FMTC) (RET)
- ☐ Neuro-endocriene tumor (NET)
- ☐ Neurofibromatose Type 1 + Legius syndroom (NF1 + SPRED1)
- ☐ Nierkanker (RCC + TCC)
- ☐ Niet-Epitheliaal Ovariumtumor(DICER1, SMARCA4)
- ☐ Nijmegen Breakage syndroom (NBN)
- ☐ Pancreaskanker (Adenocarcinoom)
- ☐ Prostaatkanker
- ☐ Retinoblastoma (RB1)
- ☐ Rhabdoide Tumor Predispositie Syndroom (RTPS) (SMARCB1, SMARCA4)
- ☐ Rhabdomyosarcoom (DICER1, NF1, TP53)
- ☐ Schwannoma Predispositie Syndroom (SPS) (NF2, SMARCB1, LZTR1)
- ☐ Von Hippel-Lindau (VHL)
- ☐ WAGR syndroom
- ☐ Wilms tumor
- ☐ Andere:

Somatisch mozaïcisme ☒

☐ Somatisch mozaïcisme

- ☐ McCune-Albright syndroom
- ☐ Overgroei en/of vasculaire malformatie
- ☐ Sturge-Weber syndroom
- ☐ Becker nevus
- ☐ Epidermaal nevus syndroom
- ☐ Maffucci syndroom
- ☐ Hemangioom
- ☐ Andere:

Soorten DNA testen

	recipiënt	hoeveelheid	bewaring	transport
bloed/beenmerg	Preferentieel: EDTA tube Andere: ACD tube, heparine tube	8-10 ml kleinere volumes mogelijk, bv. bij neonati	Kamertemperatuur of 4°C	Binnen 48u af te leveren - kan op kamertemperatuur Op vrijdag: bij voorkeur voor 15u
DNA	Microtube	50-100µg	4°C of -20°C	Af te leveren op kamertemperatuur of gekoeld (4°C, droog ijs)
Wangwisser	Preferentieel: Isohelix swab (of equivalent)	2 wangwissers per patiënt	4°C of -20°C	Binnen 24u af te leveren - kan op kamertemperatuur Op vrijdag: bij voorkeur voor 15u
Urine	Steriele tube	Minstens 20 ml	4°C	Binnen 24u af te leveren - kan op kamertemperatuur Op vrijdag: bij voorkeur voor 13u
Haren	Preferentieel Gripzakje	Minstens 10 haarfollikels	Kamertemperatuur	Af te leveren op kamertemperatuur
Nagels	Steriel recipiënt (vb. urinepotje)	Minstens 5 tot 10 geschrobde nagels	Kamertemperatuur	Af te leveren op kamertemperatuur
Biopten van huid, tumoren en andere weefsels	Biopsiepotje met fysiologisch serum - op aanvraag te verkrijgen Of ingevroren Opgelet: stalen voor kweek of voor somatisch mozaïcisme mogen nooit ingevroren toekomen	15-30 mg Voor kweek of somatisch mozaïcisme: min. 3 mm diameter	Biopsiepotje: kamertemperatuur Ingevroren: -20°C of -80°C	Biopsie potje: Af te leveren op kamertemperatuur Ingevroren: Af te leveren op droog ijs Op vrijdag: bij voorkeur voor 13u Opgelet: stalen voor kweek NIET op vrijdag

Centra voor genetica in België

[Home](#) / [Voor de beroepsbeoefenaars](#) / [Nuttige links](#) / [Centra voor genetica in België](#)



Gosselies

Institut de Pathologie et de Génétique

[Meer informatie...](#)



Antwerpen

Centrum Medische Genetica - UZ Antwerpen

[Meer informatie...](#)



Leuven

Centrum menselijke erfelijkheid - UZ Leuven

[Meer informatie...](#)



Brussel

Centre de Génétique Humaine - Cliniques Universitaires Saint-Luc UCL

[Meer informatie...](#)



Brussel

Centrum voor Medische Genetica - UZ Brussel VUB

[Meer informatie...](#)



Brussel

Centre de Génétique Humaine - ULB

[Meer informatie...](#)



Luik

Centre de Génétique Humaine - CHU Sart-Tilman

[Meer informatie...](#)



Gent

Centrum Medische Genetica - UZ Gent

[Meer informatie...](#)

Codenummer	Omschrijving	Honoraria (met mutualiteit)	Remgeld
Genetisch advies			
106455	Raadpleging arts-specialist in de klinische genetica	€ 23,83	maximaal € 12,00
106470	Raadpleging geaccrediteerde arts-specialist in de klinische genetica	€ 30,00	maximaal € 12,00
589750-589761	Standaard	€ 265,63	€ 0,00
589772-589783	Complex	€ 723,76	€ 0,00
Moleculaire onderzoeken			
565316-565320	HFE-gen	€ 87,31	€ 8,68
565331-565342	Enkelvoudig (≤ 3 mutaties/gen)	€ 87,31	€ 8,68
565353-565364	CFTR-gen	€ 174,62	€ 8,68
565390-565401	FMR1-gen	€ 174,62	€ 8,68
565412-565423	Predictief neurodegeneratief (naar familiale mutatie)	€ 174,62	€ 8,68
565434-565445	Predictief familiaal kanker (naar familiale mutatie)	€ 174,62	€ 8,68
565456-565460	Complex (niveau 1)	€ 402,08	€ 8,68
565471-565482	Complex (niveau 2)	€ 628,32	€ 8,68
565493-565504	Complex (niveau 3)	€ 1.550,88	€ 8,68
565515-565526	Complex familiale kanker (niveau 1)	€ 402,08	€ 8,68
565530-565541	Complex familiale kanker (niveau 2)	€ 628,32	€ 8,68
565552-565563	Complex familiale kanker (niveau 3)	€ 1.550,88	€ 8,68



Onco-genetica

JESSA
ZIEKENHUIS

 Ziekenhuis
Oost-Limburg

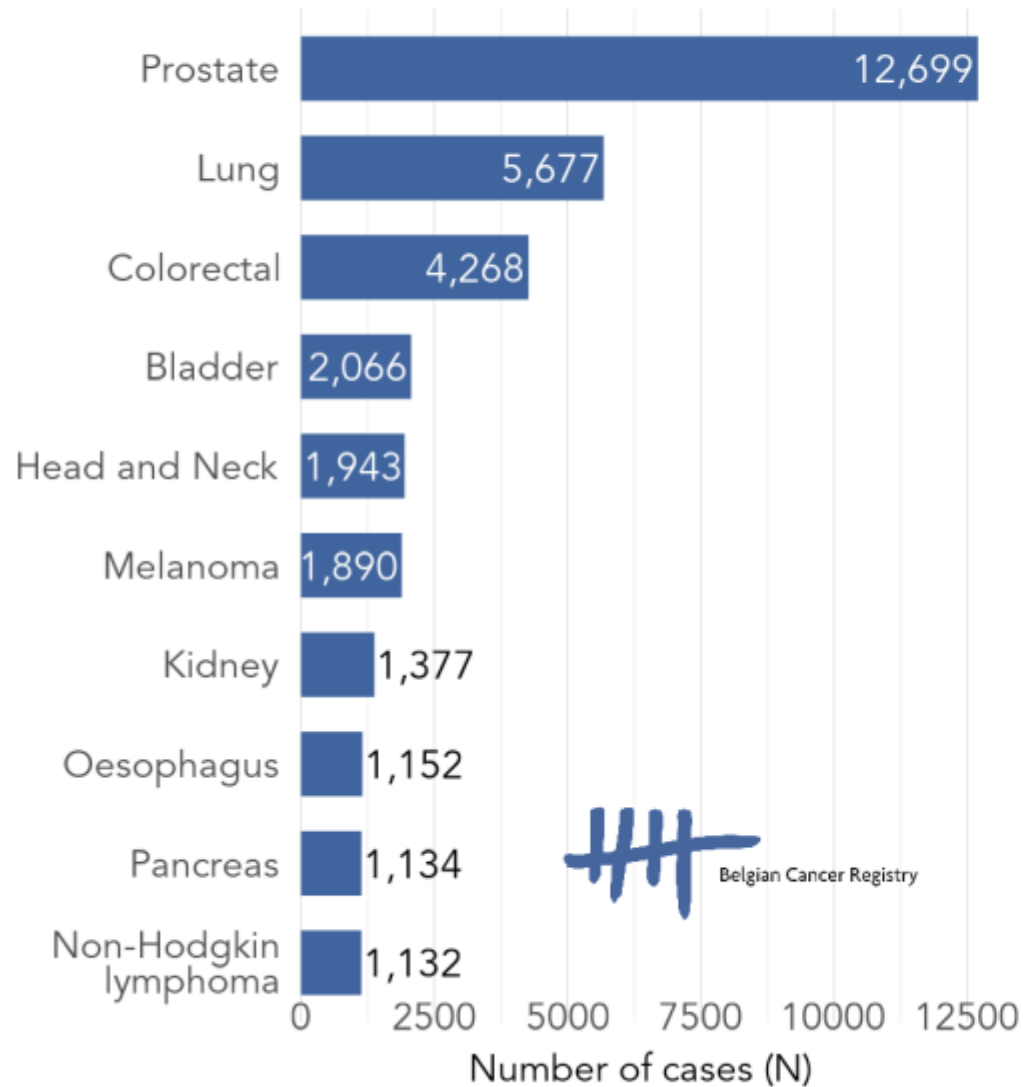
 **UHASSELT**


LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM

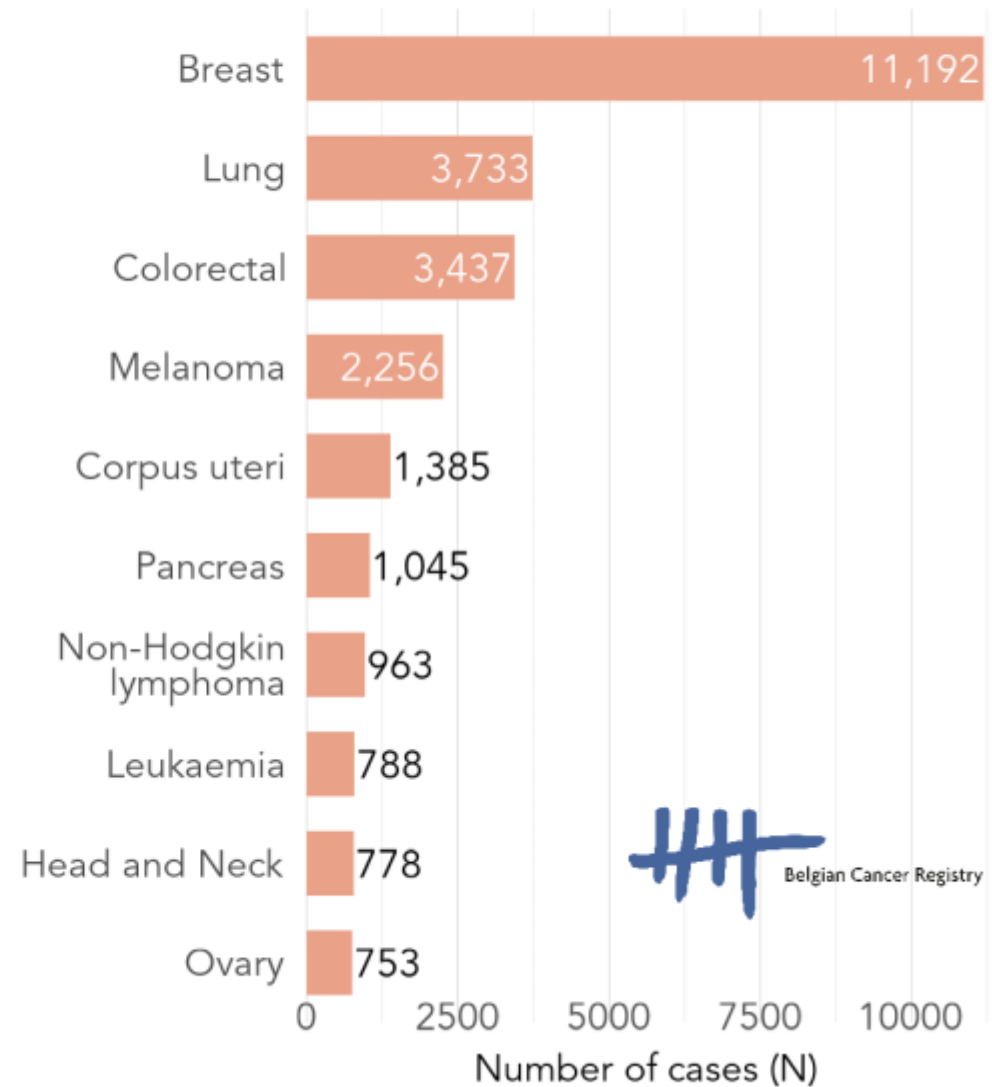
10 most frequent cancers, 2022



Males



Females



Onco-genetica

- Erfelijke borst- en ovarium carcinoma
- Erfelijke darmkanker en poliepsyndromen
 - Lynch syndroom
 - Poliepsyndromen
- Li-Fraumeni syndroom
- Neurofibromatose type 1
- Neurofibromatose type 2
- Erfelijk en Familiaal niercelcarcinoom
- BAP1- Tumor Predispositie Syndroom
- Erfelijke paraganglioom en feochromocytoom
- Multipele Endocriene Neoplasie type 1 en type 2
- Familial atypical multiple mole melanoma syndrome
- Familiair prostaatkanker/pancreaskanker/testiscarcinoom
- Retinoblastoom
- Bloom syndroom

Onco-genetica

- Erfelijke borst- en ovarium carcinoma
- Erfelijke darmkanker en poliepsyndromen
 - Lynch syndroom
 - Poliepsyndromen
- Li-Fraumeni syndroom
- Neurofibromatose type 1
- Neurofibromatose type 2
- Erfelijk en Familiaal niercelcarcinoom
- BAP1- Tumor Predispositie Syndroom
- Erfelijke paraganglioom en feochromocytoom
- Multipele Endocriene Neoplasie type 1 en type 2
- Familial atypical multiple mole melanoma syndrome
- Familiair prostaatkanker/pancreaskanker/testiscarcinoom
- Retinoblastoom
- Bloom syndroom

Opvolging via huisarts/orgaanspecialist/oncoloog



Opvolging via multidisciplinaire onco-genetica raadpleging

- Gespecialiseerd Oncoloog
- Klinisch geneticus van CME
- Betrokken orgaan specialist
- Huisarts
- (Onco) psycholoog
- Sociale dienst
- **Gespecialiseerd verpleegkundige!**

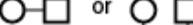
JESSA
Z I E K E N H U I S

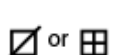


Afspraken

-  Ov : eierstokkanker
-  Br : borstkanker
-  Co : dikke darmkanker
-  En : baarmoederkanker

PEDIGREE SYMBOLS

-  or  Normal male
-  or  Normal female
-  Normal mating
-  Consanguineous mating
-  Proband, index case, propositus (male), propoita (female)
-   People affected by the trait or disorder
-   Heterozygotes
-  Symbol divided to represent up to 4 clinical features of a syndrome

-  Siblings (brothers and sisters)
-  Sibship of 4 males and 3 females (for economy of space)
-  Three offspring, sex unknown
-  Small circles represent abortions or miscarriages
-  Monozygotic (identical) twins
-  Dizygotic (fraternal or nonidentical) twins
-  Zygosity uncertain
-  Deceased

-  = male
-  = two males
-  = proband male
-  = deceased male
-  = affected male
-  = affected by history
-  = examined male
-  = fraternal twins
-  = identical twins (male)
-  = adopted male

-  = female
-  = two females
-  = proband female
-  = deceased female
-  = affected female
-  = affected by history (female)
-  = examined female
-  = carrier
-  = fraternal twins
-  = identical twins (female)
-  = adopted female

-  = sex unknown
-  = lived one day
-  = stillbirth
-  = miscarriage
-  = pregnancy
-  = marriage
-  = consanguineous marriage
-  = extramarital mating
-  = divorce or separation
-  = no children

Onco-genetica

- **Erfelijke borst- en ovarium carcinoma**
- **Erfelijke darmkanker en poliepsyndromen**
 - **Lynch syndroom**
 - **Poliepsyndromen**
- Li-Fraumeni syndroom
- Neurofibromatose type 1
- Neurofibromatose type 2
- Erfelijk en Familiaal niercelcarcinoom
- BAP1- Tumor Predispositie Syndroom
- Erfelijke paraganglioom en feochromocytoom
- Multipele Endocriene Neoplasie type 1 en type 2
- Familial atypical multiple mole melanoma syndrome
- Familiair prostaatkanker/pancreaskanker/testiscarcinoom
- Retinoblastoom
- Bloom syndroom



Erfelijke borst- en ovariumcarcinooma

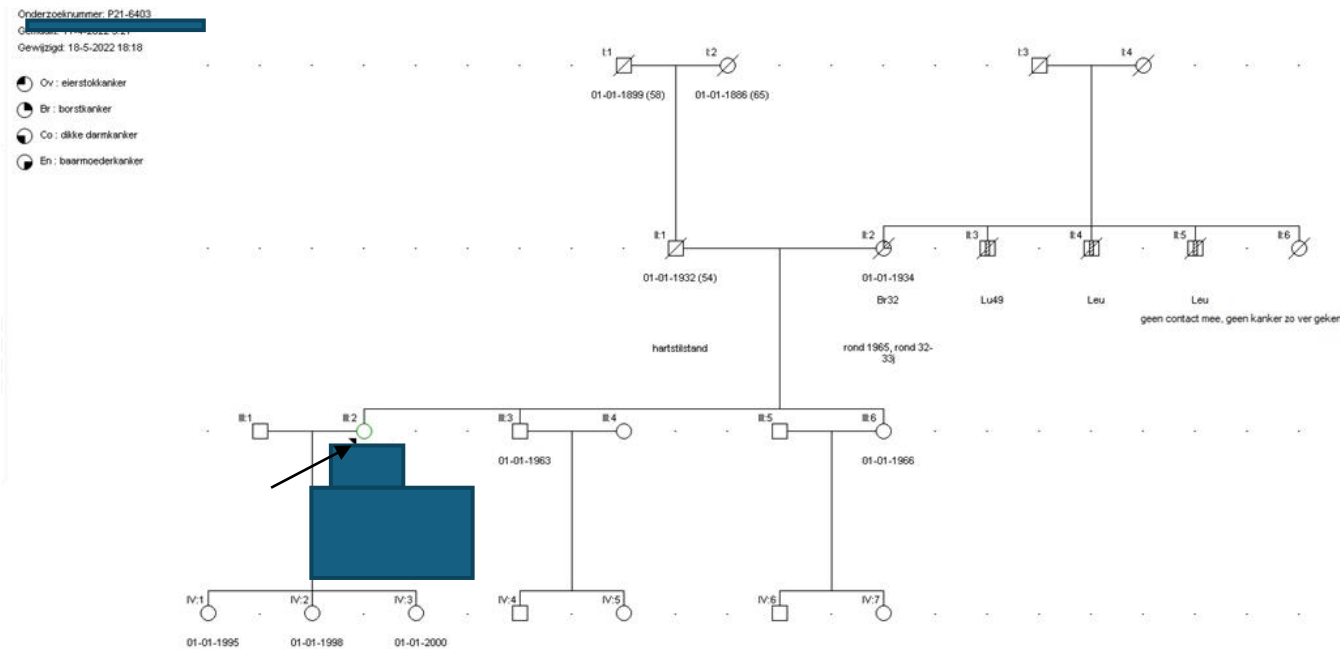
JESSA
ZIEKENHUIS

Ziekenhuis
Oost-Limburg

►► **UHASSELT**

LOC
LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM

Casus



Evy, 56j

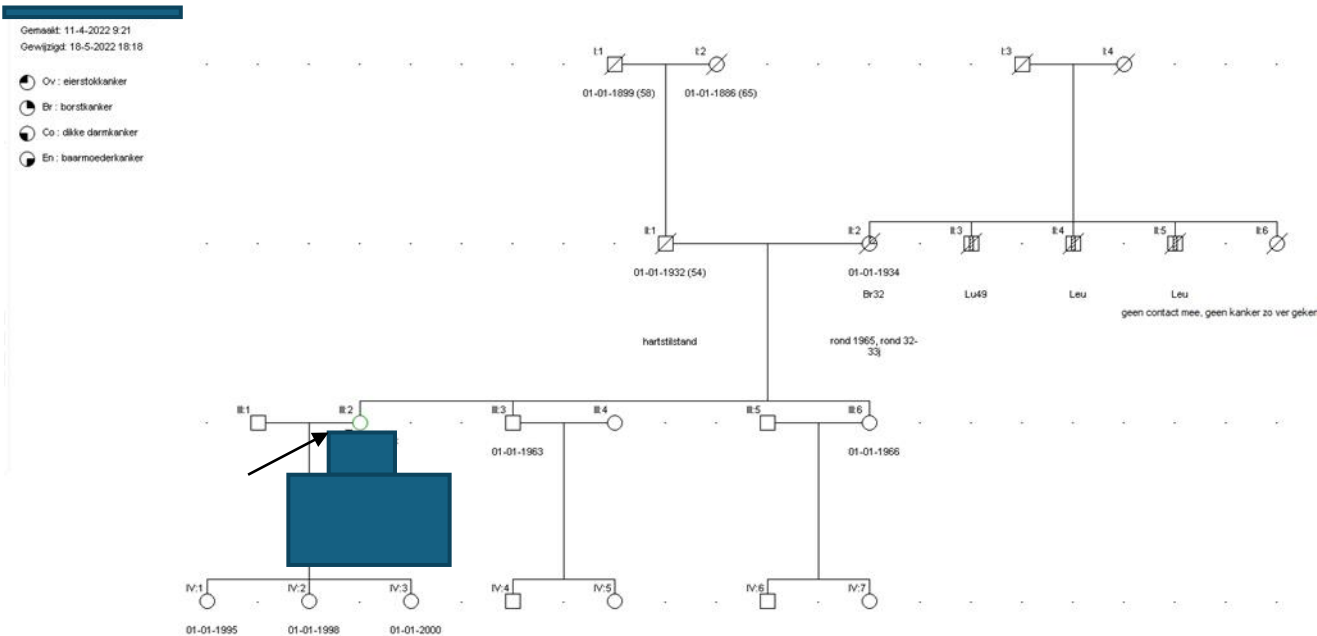
Hulpvraag: Moet ik mij laten testen? Wat zijn mijn risico's op borstkanker? En die van mijn dochters?

VG: jichtartritis

Fam: Moeder overleden in 1965 op 37 j leeftijd aan gemetastaseerd borstkanker (1x 32j), cfr stamboom

Koz: Normocefalie, geen afwijkingen bij koz

Beeldvorming: ikv BVO: normale bevindingen vanaf 50j



Pathogene variant (klasse 5) aangetoond: CHEK2
Chr22(GRCh37):g.29091857del NM_007194.3:c.1100del
p.(Thr367fs); heterozygoot

CHEK2

Table 7: CHEK2 risk figures

Tumor	Risk	Comment
Breast cancer	20 – 45 %	Depending on family history. Non-carriers still have a mild increased risk (up to 20% lifetime risk)
Contralateral breast cancer	25% after 20 y	
Male breast cancer	0,5 – 1%	
Prostate cancer	Moderate increase	

Canrisk 29,4% life time risk

Table 8: Recommendations for CHEK2 carriers

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	Clinical examination every 6 months from 25 y AND 35 – 65 y: At least yearly breast MRI with 1-incidence mammogram +/- US if indicated by radiologist (or start 5 y before youngest diagnosis in family if diagnosis <40y)
		65 – 75 y: Annual mammography (+/- ultrasound)
		>75y: Consider mammogram every 2 y (if patient is in good health)
	Risk reducing surgery	If strong family history or if diagnosed with breast cancer: consider risk reducing bilateral mastectomy
Prostate cancer	Screening	Annual PSA and digital prostate exam from age 50 y (or 10 y earlier than youngest diagnosis)

Comment: when a coincidental CHEK2 mutation is found in absence of a family history of breast cancer (and an informative pedigree) it is reasonable to downgrade screening to annual mammogram starting at 40y, as breast cancer risk is estimated to be 20% for CHEK2 women without family history (first and second degree)

Homozygous CHEK2 carriers: Breast cancer screening as for BRCA carriers or bilateral mastectomy

Male breast cancer: Routine screening not recommended

Offer PGD/PND? No

Female non-carriers with a 1st degree relative with breast cancer

Table 9: Recommendations for non-carrier with a first degree relatives (sister, daughter/mother) with breast cancer in CHEK2 families

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	40 – 50 y: Annual mammogram
		50 – 75 y: Mammogram every 2 years

Casus

- V 63j (04/05/2022)
- 1993 DCIS Li mamma wv lumpectomie, geen RTx
- 2009: mammacarcinoom Re, SN/lump, pT1cN0M0, 18mm duct ca, BR2, ER+, PR-Her2Neu- wv RTx, hormonale therapie tamoxifen 4/2009, switch anastrozol 10/2011, stop 4/2014, **BRCA1-2 negatief in 2005**
- 2009: adnexextirpatie bdz
- 2021/2: multipel myeloom lichte keten kappa, uitgangswaarde 256 C-R-A-B+, CG: geen hoog risico
- 2021/2: afwijkend aspect lever op CT, echo toont 2 cysten en een hemangioom, benigne aspect
- 2021/3: start VTD, na 3 wk thalidomide gestaakt ivm ernstige depressieve klachten wv switch naar VCD
- Geen respons op VCD, VLK kappa 296, switch naar dara/len/dex
- 2021/9: opname voor HDM-ASCT, gecompliceerd door ontwikkeling retentieblaas

- **Anamnese**

- Hulpvraag: uitbreiding van genpanel?
- Anamnese: Druk met de behandeling van de Kahler

Familie anamnese

Kinderen: U heeft een dochter en sinds kort ook een kleindochter

Broers en zussen: U heeft een zus en drie broers, uw zus kreeg longkanker. Een broer kreeg een melanoom en uitgezaaide longkanker, een nichtje van uw broer heeft multiële fibro-adenomen

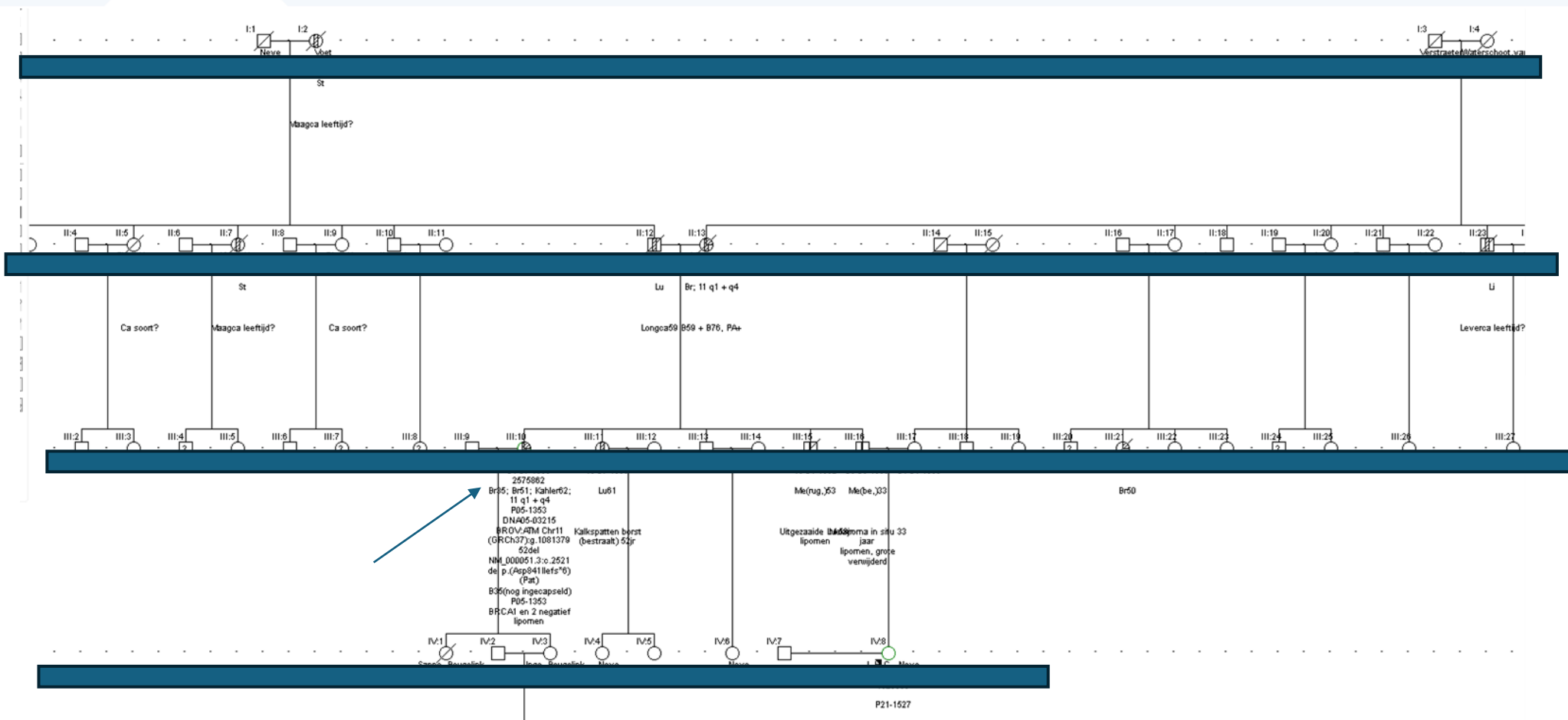
Vader en zijn familie: Uw vader kreeg longkanker, een zus van uw vader kreeg maagkanker. Uw oma kreeg ook maagkanker

Moeder en haar familie: Uw moeder kreeg borstkanker. Een broer van uw moeder kreeg leverkanker. Een nichtje is na 50j overleden aan borstkanker

Reeds verricht (genetisch) onderzoek

BRCA1 en BRCA2 in 2005

Casus



Pathogene variant(en) (klasse 5) aangetoond: ATM Chr11(GRCh37):g.108137952del NM_000051.3:c.2521del p.(Asp841fs) heterozygoot In de overige geteste genen zijn geen klinisch relevante varianten aangetoond. **Advies: Fup 1/jaar mammografie en MRI, 1^e graadsverwanten laten verwijzen voor familie onderzoek**

Erfelijk borst en ovariumcarcinooma

- BRCA1-2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CHEK2 geassocieerd borstcarcinoom
- PALB2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- ATM geassocieerd borstcarcinoom
- PTEN geassocieerd borstcarcinoom
- TP53 geassocieerd borstcarcinoom
- RAD51C, RAD51D en BRIP1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- BARD1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- MLH1, MSH1, MSH6, PMS2 en EPCAM geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- STK11 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CDH1 geassocieerd borstcarcinoom
- NF1 geassocieerd borstcarcinoom

Wie gaan we testen? 2023

Indicatie constitutionele testing bij borst- en eierstokkanker

1. Vrouwen met borstkanker (BK) en één van de volgende kenmerken:

- Diagnose BK <40 jaar
- Diagnose BK <50 jaar en één verwant met bilateraal BK of BK<50j of prostaatkanker <60j
- Een eerste- of tweede graad verwant met BK bij man, eierstokkanker, pancreaskanker of gemetastaseerd prostaatkanker
- Bilateraal BK in geval van dat de eerste kanker werd gediagnostiseerd < 50 jaar
- Triple negatief BK < 60 jaar
- Eierstok- of pancreaskanker op welke leeftijd dan ook.
- ≥ 3 individuen met BK en/of prostaatkanker, waarvan iemand een eerste graad verwant is van de andere twee en is gediagnostiseerd <60j
- Individuen van een etniciteit geassocieerd met een hogere frequentie van bepaalde mutaties (vb Ashkenazi joden)
- Andere familiale situaties (bvb multiële pancreaskanker) met een a priori kans op een mutatie volgende BRCAPRO-, Evans of Manchester score



2. HER2 negatief, (HR+ en HR-) gemetastaseerd BK (ENKEL BRCA1 en BRCA2 bepaling wordt uitgevoerd)

3. Vrouwen met hooggradige epitheliale eierstokkanker op iedere leeftijd (exclusief mucineuze ovariumkanker)

4. Mannen met BK

5. Zo enkel vermoeden obv familiale voorgeschiedenis:

- Eerste graad niet aangedane verwant van iemand die voldoet aan bovenstaande criteria
- Het testen van niet aangedane familie leden moet enkel worden overwogen als er geen aangedaan familie lid beschikbaar is en de persoon met de hoogste kans op een mutatie zal eerst moeten worden getest.

The guidelines were prepared by an ad hoc working group of the BeSHG/College on HBOC testing criteria (12/01/18) and are regularly updated by the College of Genetics and Rare Diseases (Version June/23)



Wie gaan we testen? 2024

INDICATIE CONSTITUTIONELE TESTING BIJ BORST- EN EIERSTOKKANKER

1. Vrouwen met borstkanker (BK) en één van de volgende kenmerken:

- Diagnose <50 jaar
- Bilateraal BK in geval van dat de eerste kanker werd gediagnostiseerd <60 jaar
- Triple negatief BK <60 jaar
- HER2 negatieve BK patiënten (hormoonreceptor negatief of hormoonreceptor positief), die in aanmerking komen voor behandeling met PARP-inhibitoren
 - i. Hoog risico (neo)adjuvant
 - ii. Gemetastaseerde setting
- Eierstokkanker- of pancreasadenocarcinoom onafhankelijk van de leeftijd
- Diagnose BK<60 jaar en één verwant met bilateraal BK, BK <60j of prostaatkanker <60j
- Een eerste- of tweede graad verwant met BK bij de man, eierstokkanker, pancreasadenocarcinoom of gemetastaseerd prostaatkanker
- ≥ 3 individuen met BK en/of prostaatkanker, waarvan iemand een eerste graad verwant is van de andere twee en iemand werd gediagnostiseerd <60j

- Individuen van een etniciteit geassocieerd met een hogere frequentie van bepaalde mutaties (vb. Ashkenazi joden)
- Andere familiale situaties met een a priori kans op een mutatie >10% volgende BRCAPRO-, Evans of Manchester score

2. Vrouwen met hooggradig eierstokkanker onafhankelijk van de leeftijd (exclusief mucineuze eierstokkanker)

3. Mannen met BK

4. Familiale voorgeschiedenis

- Eerste graad niet aangedane verwant van iemand die voldoet aan bovenstaande criteria
- Het testen van niet aangedane familie leden moet enkel worden overwogen als er geen aangedaan familie lid beschikbaar is en de persoon met de hoogste kans op een mutatie zal eerst moeten worden getest

The guidelines were prepared by an ad hoc working group of the BeSHG/College on HBOC testing criteria (07/06/24) and are regularly updated by the College of Genetics and Rare Diseases (Version July/24)



Erfelijk borst en ovariumvcarcinooma

- BRCA1-2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CHEK2 geassocieerd borstcarcinoom
- PALB2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- ATM geassocieerd borstcarcinoom
- PTEN geassocieerd borstcarcinoom
- TP53 geassocieerd borstcarcinoom
- RAD51C, RAD51D en BRIP1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- BARD1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- MLH1, MSH1, MSH6, PMS2 en EPCAM geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- STK11 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CDH1 geassocieerd borstcarcinoom
- NF1 geassocieerd borstcarcinoom

Adviezen

BRCA1

Table 1: BRCA1 risk figures

Tumor	Risk	Comment
Breast cancer	60 – 80 % at 80 y	Higher risk for triple negative breast cancer
Contralateral breast cancer	Around 40% after 20 y	Risk table ¹ can be used during counseling for a more accurate risk estimate
Male breast cancer	1%	
Ovarian cancer	Around 40% at 80 y	
Prostate cancer	Moderate increase	
Pancreatic cancer	Small but increased risk	Not in patient folder
Endometrial cancer	< 5%	Should not be reported in patient folder
Colorectal cancer	Slight increase (only < 50 y)	Should not be reported in patient folder

Table 2: Recommendations for BRCA1 carriers

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	Clinical examination every 6 months from 25* y AND 25* – 35 y: Annual breast MRI - One mammogram at age of 30: if microcalcifications are present also do yearly mammogram (+/- US when indicated by radiologist) from age 30, else from age of 35 35 – 65 y: annual breast MRI and annual mammogram (+/- US when indicated by radiologist) alternating every 6 months 65 – 75 y: Annual mammography (if quality is sufficient) >75y: Consider mammogram every 2 y *Or 5 y younger than youngest diagnosis in the family if diagnosis <30y
	Risk reducing surgery	Bilateral mastectomy (comments: no standard follow-up with imaging after risk reducing mastectomy, nipple preservations is considered safe)
Ovarian cancer	Screening (not in folder)	Not recommended (comment: tailored program could be offered if patient refused risk reducing BSO ≥ 40 y)
	Risk reducing surgery	Strongly consider BSO < 40 y
Prostate cancer	Screening	Annual PSA and digital prostate exam from age 50 y (or 10y earlier than youngest diagnosis, whichever comes first)
Pancreatic cancer (not in folder)	Smoke cessation	Recommended
	Screening (preferentially in clinical trial)	If ≥1 first degree relative with pancreatic cancer: consider discussing pros and cons of screening according to CAPS guidelines (Goggins et al, Gut 2020)

Male breast cancer: Routine screening not recommended

PGD/PND for BRCA1? PGT is offered in every center; PND is not offered by every genetic center

Bi-allelic *BRCA1* mutations is a very rare cause of Fanconi Anemia (only a few case reports: all at the 3' of the alternate splice donor in exon 11), because *BRCA1* is essential for embryonic survival.²

¹ Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

BRCA2

Table 3: BRCA2 risk figures

Tumor	Risk	Comment
Breast cancer	60 – 80 % at 80 y	
Contralateral breast cancer	Around 25% after 20 y	Risk table ¹ can be used during counseling for a more accurate risk estimate
Male breast cancer	7%	
Ovarian cancer	Around 20% at 80 y	
Prostate cancer	15% before 65 y	
Pancreatic cancer	Small but increased risk	Not in patient folder

Table 4: Recommendations for BRCA2 carriers

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	Clinical examination every 6 months from 25* y AND 25* – 35 y: Annual breast MRI - One mammogram at age of 30: if microcalcifications are present also do yearly mammogram (+/- US when indicated by radiologist) from age 30, else from age of 35 35 – 65 y: annual breast MRI and annual mammogram (+/- US when indicated by radiologist) alternating every 6 months 65 – 75 y: Annual mammography (if quality is sufficient) >75y: Consider mammogram every 2 y *Or 5 y younger than youngest diagnosis in the family if diagnosis <30y
	Risk reducing surgery	Bilateral mastectomy (comments: no standard follow-up with imaging after risk reducing mastectomy, nipple preservations is considered safe)
Ovarian cancer	Screening (not in folder)	Not recommended (comment: tailored program could be offered if patient refused risk reducing BSO ≥ 50 y)
	Risk reducing surgery	Strongly consider BSO < 50 y
Prostate cancer	Screening	Annual PSA and digital prostate exam from age 40 y (or 10y earlier than youngest diagnosis, whichever comes first)
Pancreatic cancer (not in folder)	Smoke cessation	Recommended
	Screening (preferentially in clinical trial)	If ≥1 first degree relative or ≥ 2 relatives of any degree with pancreatic cancer: consider discussing pros and cons of screening according to CAPS guidelines (Goggins et al, Gut 2020)

Male breast cancer: Consider annual clinical exam by physician from age 40 y

PGD/PND for BRCA2? PGT is offered in every center; PND is not offered by every genetic center

Consider counselling small, but possible risk of **Fanconi Anemia** if positive family history in partner. Partner screening not recommended.

¹ Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

Adviezen

PALB2

Table 5: PALB2 risk figures

Tumor	Risk	Comment
Breast cancer	30 – 60 %	Depending on family history
Contralateral breast cancer	Increased	Risk table ¹ can be used during counseling for a more accurate risk estimate
Male breast cancer	1%	
Ovarian cancer	5 – 15 %	Depending on family history
Pancreatic cancer	Small but increased risk	Not in patient folder

Table 6: Recommendations for PALB2 carriers

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	Clinical examination every 6 months from 25* y AND 25* – 35 y: Annual breast MRI - One mammogram at age of 30: if microcalcifications are present also do yearly mammogram (+/- US when indicated by radiologist) from age 30, else from age of 35 35 – 65 y: annual breast MRI and annual mammogram (+/- US when indicated by radiologist) alternating every 6 months 65 – 75 y: Annual mammography (if quality is sufficient) >75y: Consider mammogram every 2 y *Or 5 y younger than youngest diagnosis in the family if diagnosis <30y
	Risk reducing surgery	Bilateral mastectomy (comments: no standard follow-up with imaging after risk reducing mastectomy, nipple preservations is considered safe)
Ovarian cancer	Screening (not in folder)	Not recommended (comment: tailored program could be offered if patient refused risk reducing BSO ≥ 50 y)
	Risk reducing surgery	Strongly consider BSO at age of menopause (or earlier depending on family history)
Pancreatic cancer (not in folder)	Smoke cessation	Recommended
	Screening (preferentially in clinical trial)	If ≥1 first degree relative with pancreatic cancer: consider discussing pros and cons of screening according to CAPS guidelines (Goggins et al, Gut 2020)

Male breast cancer: Routine screening not recommended

PGD/PND for PALB2? PGT is offered in every center; PND is not offered by every genetic center

Consider counselling small, but possible risk of **Fanconi Anemia** if **positive family history in partner**. Partner screening not recommended.

¹ Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. (Table 2, 3 and 4)

ATM

Table 10: ATM risk figures

Tumor	Risk	Comment
Breast cancer	Around 30%	(Probably depending on family history) Non-carriers will probably still have a mild increased risk
Contralateral breast cancer	Unclear	
Male breast cancer	0,5 – 1%	
Prostate cancer	Moderate increase	
Pancreatic cancer	Small, but increased	Not in patient folder

Table 11: Recommendations for ATM carriers

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	Clinical examination every 6 months from 25 y AND 35 – 65y: At least yearly breast MRI with 1-incidence mammogram +/- US if indicated by radiologist (or start 5 y before youngest diagnosis in family if diagnosis <40y) 65 – 75y: Annual mammogram (+/- ultrasound) >75y: Consider mammogram every 2 y (if patient is in good health)
	Risk reducing surgery	Bilateral mastectomy can be considered based on patient preference
Prostate cancer	Screening	Annual PSA and digital prostate exam from age 50 y (or 10y earlier than youngest diagnosis)
Pancreatic cancer (not in folder)	Smoke cessation	Recommended
	Screening (preferentially in clinical trial)	If ≥1 first degree relative with pancreatic cancer: consider discussing pros and cons of screening according to CAPS guidelines (Goggins et al, Gut 2020)

- **ATM c.7271T>G (V2424G) is a high risk variant: BRCA breast screening according to literature¹**

- It might be prudent to avoid diagnostic radiation if possible

- Counsel possible risk for **Ataxia-Telangiectasia** syndrome → **Carrier screening** for partner is possible if childbearing age/desire to have children (without MLPA)

Male breast cancer: Routine screening not recommended

Offer PGD/PND? NO (unless both parents are carrier to prevent AT-syndrome)

¹van Os et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet. 2016 Aug;90(2):105-17.)

Female non-carriers with a 1st degree relative with breast cancer

Table 12: Recommendations for non-carrier with a first degree relatives (sister, daughter/mother) with breast cancer in ATM families

Tumor	Intervention	Recommendation
Breast cancer	Screening	40 – 50 y: Annual mammogram
		50 – 75 y: Mammogram every 2 years

Adviezen

Guideline summary: surveillance protocol in carriers of GERMLINE disease-causing TP53 variants

Exam	Periodicity	Age to start	Age to end	Condition	Evidence ^a
Clinical examination with, in children, specific attention to signs of virilisation or early puberty and measurement of blood pressure and, in patients who received radiotherapy, to occurrence of basal cell carcinomas within the radiotherapy field	Every 6 months	Birth	17 years		Moderate
	Annual	18 years	—		Moderate
Whole-Body MRI without gadolinium enhancement	Annual	Birth	—	High cancer risk TP53 variant ^b or patient previously treated by chemotherapy or radiotherapy	Moderate
Breast MRI	Annual	18 years	—		Strong
		20 years	Until 65 years		Strong
Brain MRI ^c	Annual	Birth	18 years	High cancer risk TP53 variant	Moderate
Abdominal ultrasound	Every 6 months	18 years	Until 50 years		Moderate
		Birth	Until 18 years		Strong
Urine steroids	Every 6 months	Birth	Until 18 years	When abdominal ultrasound does not allow a proper imaging of the adrenal glands	Weak
Colonoscopy	Every 5 years	18 years	—	Only if the carrier received abdominal radiotherapy for the treatment of a previous cancer or if there is a familial history of colorectal tumours suggestive of an increased genetic risk	Weak

PTENmt

Cowden syndrome				
Colon	15	2	Colonoscopy, intervals may increase or decrease, depending on findings	(183)
Upper GI tract and small bowel	15	2–3	Esophagogastroduodenoscopy. If duodenal polyposis is present, repeat depending on number of polyps	(183)
Thyroid	Adolescence	1	Thyroid exam and baseline ultrasound	(183,347)
Breast	25 30–35	Monthly 1	Self-breast exam Mammography and breast magnetic resonance imaging	(24)
Uterine	30–35	1	Annual endometrial sampling or vaginal ultrasound	(24)
Renal cell	18	1	Urine analysis with cytology and possibly renal ultrasound	(235)
Melanoma	By 18	1	Physical cutaneous examination	(235)

Peutz-Jeghers syndrome				
Colon	8, 18 ^a	3	Colonoscopy ^d	(182)
Stomach	8, 18 ^a	3	Esophagogastroduodenoscopy ^d	(182)
Small bowel	8, 18 ^a	3	Video capsule endoscopy ^d	(182)
Pancreas	30	1–2	Magnetic resonance cholangiopancreatography or endoscopic ultrasound	(24,182,196)
Breast	25	1	Annual self-exam starting age 18, annual breast MRI, and/or mammogram starting at age 25	(182,196,360)
Ovarian	25	1	Pelvic exam and pelvic or transvaginal ultrasound, CA-125 probably not helpful	(182)
Endometrial	25	1	Pelvic exam and pelvic or transvaginal ultrasound	(182)
Cervix (adenoma malignum)	25	1	Pap smear	(182,196)
SCTAT (sex cord tumor with annular tubules)	25	1	Same as uterine and ovarian; almost all women develop SCTAT, but 20% become malignant	(182)
Testicular (Sertoli cell tumor)	Birth to teenage years	1	Testicular exam, ultrasound if abnormalities palpated or if feminization occurs; 10 to 20% of benign Sertoli cell tumors become malignant	(182)
Lung	—	—	Provide education about symptoms and smoking cessation	(24)
Juvenile polyposis syndrome				
Colon	12–15	1–3	Colonoscopy ^d	(24,210)

STK11mt

Table 10 continued on following page



Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet 2020; 28:1379

Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110:223.

Erfelijk borst en ovariumcarcinooma

- BRCA1-2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CHEK2 geassocieerd borstcarcinoom
- PALB2 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- ATM geassocieerd borstcarcinoom
- PTEN geassocieerd borstcarcinoom
- TP53 geassocieerd borstcarcinoom
- RAD51C, RAD51D en BRIP1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- BARD1 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- MLH1, MSH1, MSH6, PMS2 en EPCAM geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- STK11 geassocieerd borst- en ovariumcarcinoom
- CDH1 geassocieerd borstcarcinoom
- NF1 geassocieerd borstcarcinoom

Gekende genen in 2023, San antonio 2022

2023: Genes associated with breast cancer

Relative Risk	BREAST
HIGH (>4-fold)	BRCA1 BRCA2 PALB2 CDH1, PTEN, STK11, TP53
MODERATE (2- to 4-fold)	BARD1 (ER- only) CHEK2 (ER+ & overall) RAD51C (ER- only) RAD51D (ER- only) ATM (ER+ & overall)
LOW (1- to 2-fold) Controversial	NF1 MSH6 FANCC FANCM
NO ASSOCIATION	APC, BLM, BRIP1, CDKN2A, NBN, MLH1, MRE11A, MSH2, PMS2, RAD50, XRCC2, MUTYH, ABRAXAS1, AKT1, BABAM2, EPCAM, GEN1, MEN1, PIK3CA, RECQL, RINT1

BREAST CANCER RISK MANAGEMENT BASED ON GENETIC TEST RESULTS

	Absolute risk	Screening	Risk reducing mastectomy (RRM)
ATM	20%–40%	- Start mammogram (MG) at age 40 - Consider start MRI at age 30–35	Evidence insufficient
BARD1	20%–40%	- Start MG at age 40 - Consider start breast MRI at age 40	Evidence insufficient
BRCA	>60%	- Age 25–29 years→ annual breast MRI (individualized based on family history) - Age 30–75 years→ annual MG and MRI - Age >75 years→ individual basis	Discuss option of RRM
CDH1	41%–60%	- Start MG at age 30 - Consider start breast MRI at age 30	Discuss option of RRM
CHEK2	20%–40%	- Start MG at age 40 - Consider start breast MRI at age 30–35	Evidence insufficient
NF1	20%–40%	- Start MG at age 30 - Consider start breast MRI at age 30–50	Evidence insufficient
PALB2	41%–60%	- Start MG at age 30 - Start breast MRI at age 30	Discuss option of RRM
PTEN	>60% (projected estimates)	- Age 30–75 years→ annual MG and MRI (10 years before the earliest known breast cancer in the family (whichever comes first)) - Age >75 years→ individual basis	Discuss option of RRM
RAD51C / D	20%–40%	- Start MG at age 40 - Consider start breast MRI at age 40	Evidence insufficient
STK11	32%–54%	- Start MG at age 30 - Start breast MRI at age 30	Discuss option of RRM
TP53	>60%	- Age 20–29 years→ annual breast MRI - Age 30–75 years→ annual MG and MRI - Age >75 years→ individual basis	Discuss option of RRM

@dr_yakupergun

Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2023 (NCCN Guidelines)

Correlaat tussen gen en subtype

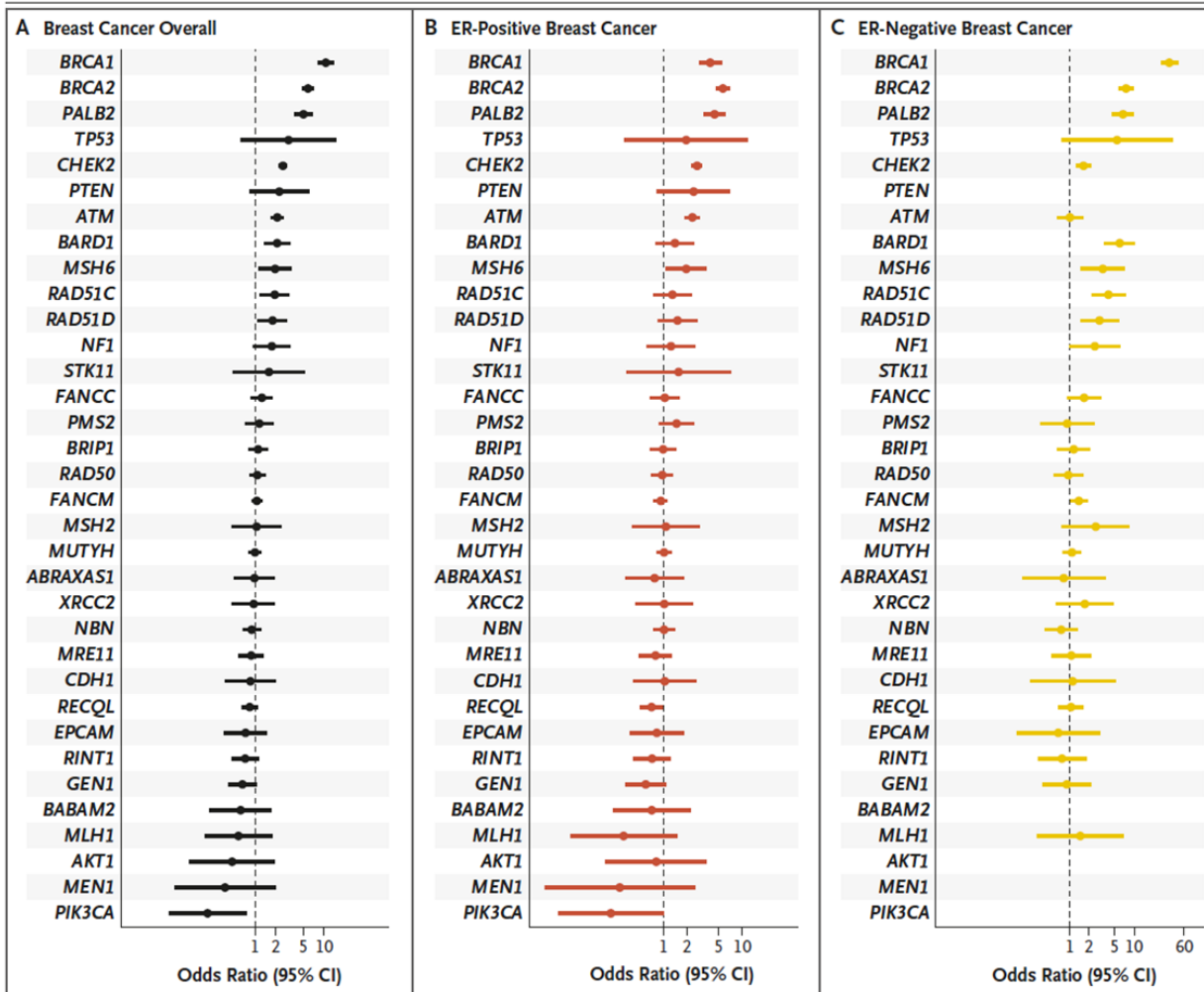


Table 3. Associations between Pathogenic Variants in Established Breast Cancer–Predisposition Genes and Risk of Breast Cancer According to Estrogen-Receptor and Triple-Negative Breast Cancer Status of Tumors.*

Breast Cancer–Predisposition Gene	ER-Positive Breast Cancer (N=18,428)		ER-Negative Breast Cancer (N=3805)		Triple-Negative Breast Cancer (N=1463)	
	Participants with Pathogenic Variant no. (%)	Odds Ratio (95% CI)†	Participants with Pathogenic Variant no. (%)	Odds Ratio (95% CI)†	Participants with Pathogenic Variant no. (%)	Odds Ratio (95% CI)†
ATM	151 (0.82)	1.96 (1.52–2.53)	19 (0.50)	1.04 (0.59–1.72)	5 (0.34)	0.50 (0.12–1.36)
BARD1	20 (0.11)	0.91 (0.49–1.64)	11 (0.29)	2.52 (1.18–5.00)	6 (0.41)	3.18 (1.16–7.42)
BRCA1	73 (0.40)	3.39 (2.17–5.45)	114 (3.00)	26.33 (17.28–41.52)	65 (4.44)	42.88 (26.56–71.25)
BRCA2	201 (1.09)	4.66 (3.52–6.23)	82 (2.16)	8.89 (6.36–12.47)	30 (2.05)	9.70 (5.97–15.47)
CDH1	13 (0.07)	3.37 (1.24–10.72)	3 (0.08)	NA	1 (0.07)	NA
CHEK2	205 (1.11)	2.60 (2.05–3.31)	20 (0.53)	1.40 (0.83–2.25)	8 (0.55)	1.63 (0.72–3.20)
NF1‡	10 (0.05)	1.63 (0.65–4.03)	2 (0.05)	NA	1 (0.07)	NA
PALB2	64 (0.35)	3.13 (2.02–4.96)	42 (1.10)	9.22 (5.63–15.25)	24 (1.64)	13.03 (7.08–23.75)
PTEN	3 (0.02)	NA	0	NA	0	NA
RAD51C	16 (0.09)	0.83 (0.44–1.54)	9 (0.24)	2.19 (0.97–4.49)	4 (0.27)	NA
RAD51D	13 (0.07)	1.61 (0.71–3.70)	7 (0.18)	3.93 (1.40–10.29)	1 (0.07)	NA
TP53‡	9 (0.05)	NA	2 (0.05)	NA	2 (0.14)	NA

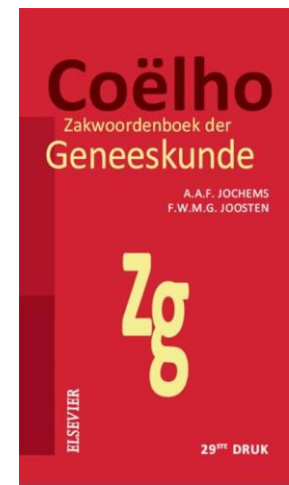
* The studies in the CARRIERS consortium that were included in this population-based analysis were BWHS, CPSII, CPS3, CTS, MCBSC, MEC, MMHS, NHS, NHSII, WCHS, WHI, and WWHS. ER denotes estrogen-receptor.

† Odds ratio estimates for any breast cancer were adjusted for study, age, family history of breast cancer, and race or ethnic group.

‡ Pathogenic variants in NF1 and TP53 were restricted to those with an alternate allele fraction between 0.3 and 0.7.

Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:440..

- ‘De dokter zegt dat er geen mutatie bij ons ma werd gevonden, en nu.....’



Gezondheid

Vier op de tien Belgen begrijpen niet wat hun dokter zegt



Beeld thinkstock

Loopt u soms de wachtkamer van uw huisarts buiten zonder volledig te begrijpen wat er met u scheelt en hoe het te behandelen is? Dan bent u niet alleen. Maar liefst vier op de tien Belgen delen dat gevoel.

RANI DECOCK 1 juni 2016, 07:25

HBOC panel is lang niet alles

- Uiteraard is er veel meer dan de getoonde genen:
- Individuele berekening
 - **Ibis Calculator:**
 - (<http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>)
 - **CanRisk Web Tool:** incorporates the new version of **BOADICEA v6**, the **B**reast and **O**varian **A**nalysis of **D**isease **I**ncidence and **C**arrier **E**stimation **A**lgorithm: (<https://canrisk.org/>).
 - comprehensive model that can be used to calculate the future risks of developing breast or ovarian cancer using information on family history, lifestyle/hormonal risk factors, rare pathogenic variants in moderate and high risk breast/ovarian cancer susceptibility genes, common breast/ovarian cancer genetic susceptibility variants (Polygenic Risk Scores) and mammographic density. It can also be used to calculate the likelihood of carrying mutations in the moderate to high risk genes BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C and RAD51D.

A worked example

IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool
Image 19 of 22

CLOSE X

Canrisk tool

Figure 1).

REQUIRED INPUT

Figure 1. CanRisk Tool menu
COMPLETED SECTIONS ARE GREEN

Personal Details

Are you? ☒ Female ☐ Male

In which country do you currently live?

What is your date of birth? Your age is:

How tall are you? e.g. 123.5cm

What is your current weight? e.g. 73.5kg

Your BMI is:

Lifestyle

Women's Health

Children

Breast Screening

Medical History

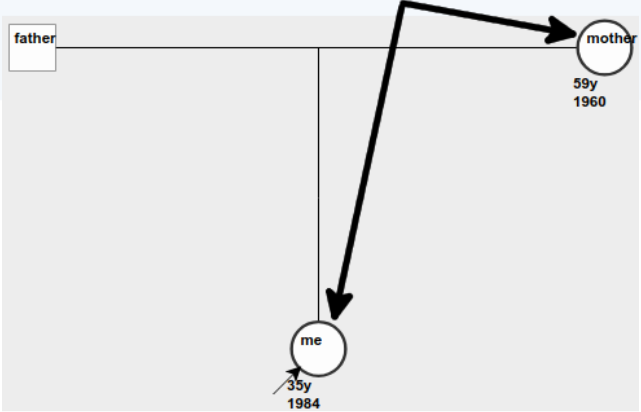
Polygenic Risk Score(s)

Family History

RUN RISK CALCULATIONS

- When you work through the CanRisk tool menu, you will be prompted to enter the following information in each section:
- i. Personal details
 - sex and year of birth are required
 - height and weight (used to calculate BMI)
 - ii. Lifestyle
 - alcohol consumption
 - iii. Children
 - age of first birth
 - number of children
 - iv. Breast Screening
 - mamographic density (BI-RADS)
 - v. Medical History
 - age of diagnosis of breast, ovarian, prostate or pancreatic cancers
 - vi. Genetic Tests
 - results of any genetic tests
 - results of any SNP array or Polygenic Risk Score tests
 - vii. Family History
 - family history data (age, cancers, pathology, genetic tests), see below for details on building a family histo

BOLD BORDER INDICATES COMPLETE INFORMATION



CLICK TO RETURN TO CANRISK TOOL

BREAST AND OVARIAN RISK PREDICTIONS

MUTATION PROBABILITIES

CanRisk Tool Result 12:10:59 Result 12:11:16

Print Report Print Options 26/02/2019 12:11:16

Breast Cancer Risk Management (England) Ovarian Cancer **Mutations** Inputs Extra Information

Mutation Carrier Probability

From the breast cancer model, based on the woman's information, the mutation carrier probability for a pathogenic variant in:

- BRCA1 is 0.1%
- BRCA2 is 0.2%
- BRCA1 or BRCA2 is 0.3%
- PALB2 is 0.1%
- CHEK2 is 0.5%
- ATM is 0.4%

From the ovarian cancer model, based on the woman's information, the mutation carrier probability for a pathogenic variant in:

- RAD51D is 0.0%
- RAD51C is 0.1%
- BRIP1 is 0.1%

This results in the carrier probability for a pathogenic variant in:

- any of the genes; BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51D, RAD51C or BRIP1 genes is 1.4%
- none of the genes; BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51D, RAD51C or BRIP1 genes is 98.6%

KCE rapport 172A

Hoe wordt bepaald of een vrouw een sterk verhoogd risico op borstkanker heeft?

Een risicobepaling gebeurt in de eerste plaats op basis van een familiale anamnese. De **eerste graad** (moeder, vader, broer, zus, zoon en dochter) en **tweede graad** (grootouders, ooms, tantes, nichten, neven, halfbroers en halfzussen) zijn daarbij van belang.

		Leeftijd van de vrouwelijke verwante met borstkanker op moment van diagnose*			
		<40 jaar	40-49 jaar	50-59 jaar	≥60 jaar
Aantal vrouwelijke verwanten met borstkanker	1 eerste graad	Matig verhoogd	Unilat: gemiddeld Bilat: Matig verhoogd	Gemiddeld	Gemiddeld
	≥ 2 eerste graad	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
	1 tweede graad	Gemiddeld	Unilat: Gemiddeld Bilat: Matig verhoogd	Gemiddeld	Gemiddeld
	2 tweede graad	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
	3 tweede graad	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Matig verhoogd
	1 eerste + 1 tweede graad	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
	1 eerste + 2 tweede graad	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Matig verhoogd

Matig verhoogd: het risico om gedurende het leven borstkanker te krijgen ligt tussen 17 en 29%
Sterk verhoogd: het risico om gedurende het leven borstkanker te krijgen is 30% of hoger

*Gemiddelde leeftijd indien meerdere verwanten met borstkanker

Tabel gebaseerd op De Gezondheids-gids (www.ggids.be) en KCE rapport 172A (www.kce.fgov.be)

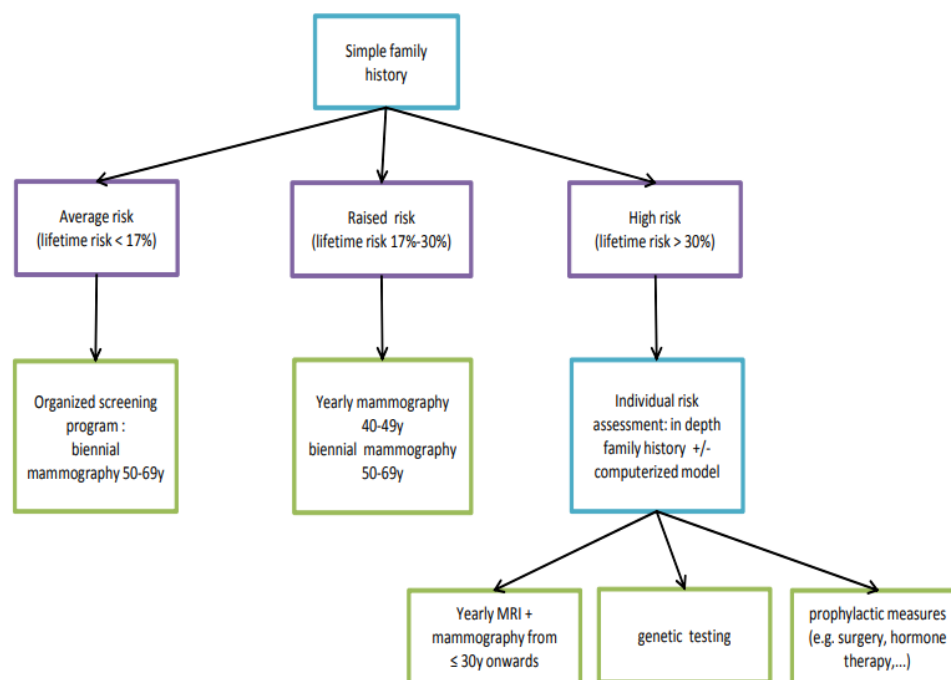
Afkomstig uit: KCE rapport 172A

Adviezen zo geen mutatie, wel verhoogd risico

- Gebruik IBIS of Canrisk tools!



Figure 4. Flow chart on the recommendations for screening per risk group



WHICH TECHNIQUES SHOULD BE USED?

7. Every screening mammography should be performed in a setting with adequate quality control following the European guidelines and evaluated with independent double reading. A consensus or arbitration procedure should be used in case of discordance. (*strong recommendation, high level of evidence*).
8. The use of computer-aided detection is not recommended and cannot replace quality controlled mammography with double reading (*strong recommendation, very low level of evidence*).
9. Film –screen and full-field digital mammography can both be used for screening purposes, with similar accuracy. The use of digital mammography can be beneficial for young women and women with dense breast tissue (*weak recommendation, low level of evidence*).
10. Ultrasound screening is not recommended in a population-based screening program as the recall rate and number of false positives is too high and the additional cancer detection rate is minimal (*strong recommendation, low level of evidence*).
11. Currently available data do not support the use of ultrasound as a screening tool in women with dense breast tissue. In women with very dense breast (BIRADS 4) the screening by ultrasound is not recommended outside a clinical trial setting. (*strong recommendation, low level of evidence*).
12. Women with raised risk or greater should be offered annual mammographic surveillance from age 40 – 49 years within a quality assured program following European guidelines. From the age of 50 to 69 years, women with a raised breast cancer risk can be included in the general screening program with biennial mammography (*weak recommendation, very low level of evidence*).
13. For women at proven high risk for breast cancer, yearly MRI and mammography is recommended from the age of 30 years onwards or starting five years before the age of the youngest diagnosed family member with breast cancer (*strong recommendation, very low level of evidence*). The use of ultrasound can be considered to shorten the interval or as adjunct to a positive mammography or MRI (*weak recommendation, very low level of evidence*).
14. All women participating in screening should be informed about the risk for false positive results, the remaining risk for interval cancer and the absence of data on long term effects on mortality or morbidity for screening outside the population-based screening program, decisions should be taken in dialogue taking into account patients preferences (*strong recommendation, very low level of evidence*).

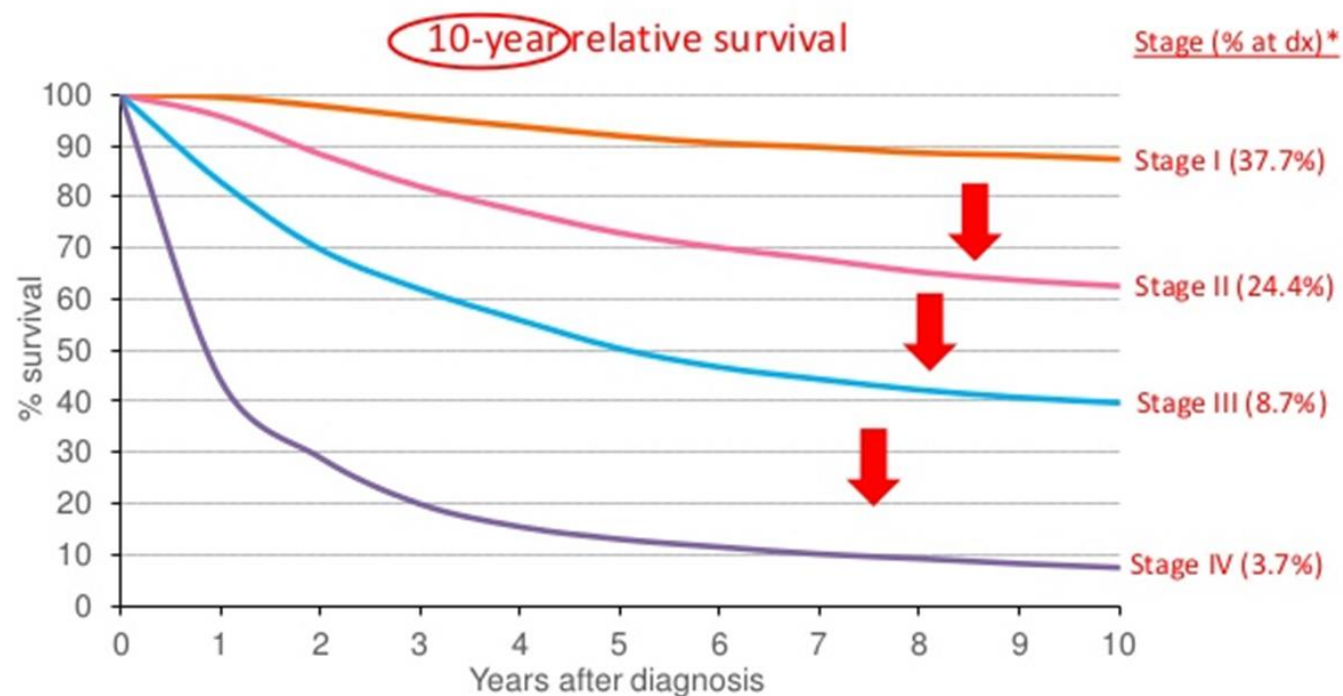
Adviezen zo geen mutatie, wel verhoogd risico: Gebruik IBIS of Canrisk tools!

- Risico op borstkanker: 17-30%
 - vanaf 40 jaar: jaarlijks (echografie) en mammografie
 - Vanaf 50 jaar Bevolkingsonderzoek
- Risico op borstkanker: 30-40%
 - vanaf 30 jaar: (of 5j onder jongste diagnose)
 - halfjaarlijks klinisch onderzoek
 - elk jaar (echografie) en mammografie en NMR borsten (alternerend)

- 'Maar dokter, ze zeggen dat al die straling nogal gevaarlijk is voor mijn gezondheid en ik hiervan kanker kan krijgen...'



ZIN en ONZIN van screening



*Additionally, 20.3% of patients in the US are diagnosed as stage 0 and 5.2% are unknown¹

¹National Cancer Database Analytic https://fromwell.facs.org/BMarks/BMCmp/ver10/Docs/itsxs_2008, Assessed September 12, 2011
Graph: West Midlands Cancer Intelligence Unit, 2009. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/survival/#stage>. Assessed September 12, 2011.

Een screenings-mammografie

BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER

Het Bevolkingsonderzoek Borstkanker geeft vrouwen zonder klachten vanaf het jaar waarin ze 50 worden tot en met het jaar waarin ze 69 worden de kans om een screeningsmammografie te laten nemen.

[Meer info](#)

De stoelgangtest

BEVOLKINGSONDERZOEK DIKKEDARMKANKER

Het Bevolkingsonderzoek Dikkedarmkanker geeft mannen en vrouwen van 50 tot en met 74 jaar de kans om elke twee jaar een stoelgangstaal te laten onderzoeken.

[Meer info](#)

Een uitstrijkje

BEVOLKINGSONDERZOEK BAARMOEDERHALSKANKER

Het Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker moedigt vrouwen van 25 tot en met 64 jaar aan om elke drie jaar een uitstrijkje te laten nemen.

[Meer info](#)

CvKO CENTRUM VOOR
KANKEROPSPORING
ANTWERPEN BRUGGE BRUSSEL GENT LEUVEN

Centrum voor Kankeropsporing vzw • Ruddershove 4, 8000 Brugge

0800 60 160 (Elke werkdag van 9u00 tot 12u00 en van 13u00 tot 16u00. Na het intikken van uw postnummer komt u bij

één van de afdelingen terecht.)

LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM

Aandachtspunten:

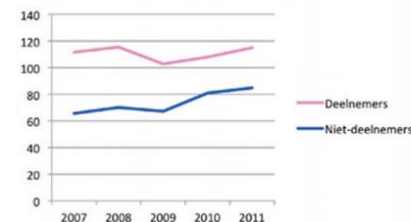
- 14,4% van de doelgroep is nog nooit gescreend voor borstkanker.
- Screening buiten het programma is per gemeente verschillend en is vaak in plaats van deelname aan het bevolkingsonderzoek
- Om deelname te bevorderen moeten andere barrières dan kennis worden aangepakt (bv. door te werken met personen van aanzien binnen de gemeenschap)

Tabel 1: Belangrijkste indicatoren voor het BVO BK (vrouwen 50-69 jaar, screeningsjaar 2020-2021-2022)

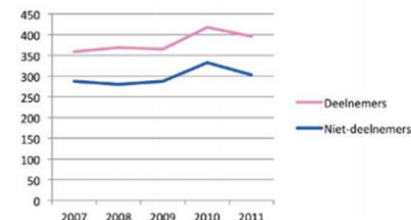
	2020	2021	2022
doelgroep	50-69	50-69	50-69
Uitgenodigd [alle uitnodigingen van dit jaar]	368.047	438.947	378.553
Deelgenomen [alle opkomsten in dit jaar]	197.726	241.041	209.939
responsgraad (<12 mnd na uitnodiging)			
totale dekkingsgraad			
Verwijspercentage bij 1e deelname BVO	5,6% →	6,4% →	6,9% →
Verwijspercentage bij vervolg deelname BVO	2,2% →	2,4% →	2,4% →
Opvolgingsgraad na afwijkende mammografie ≤12m	97,7%	97,4%	95,7%*
Borstkankerdetectiegraad bij 1e deelname BVO [n/1.000]	7,1‰	8,2‰	7,8‰*
Borstkankerdetectiegraad bij Vervolg deelname BVO [n/1.000]	6,2‰	6,3‰	5,7‰*
Positief predictieve waarde voor 1e deelname BVO	12,7%	12,8%	11,2%*
Positief predictieve waarde voor Vervolg deelname BVO	27,9%	26,8%	24,2%*
Sensitiviteit van het programma	67,8%	-	-
Specificiteit van het programma	98,0%	-	-
Resultaat naar vrouw gestuurd ≤ 14 kalenderdagen	99,3%	99,5%	99,2%
Klachten/registratie	163/1113	166/695	161/415
Behandeling klacht ≤ 2 kalenderdagen	87%	84%	81%

*gegevens nog niet definitief voor 2022

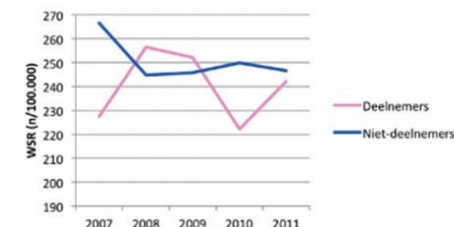
In situ (stadium 0)



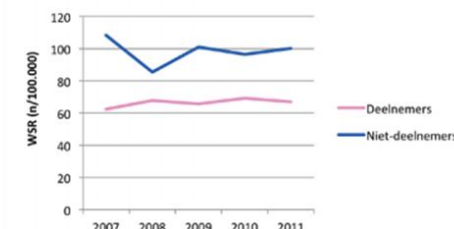
Stadium I



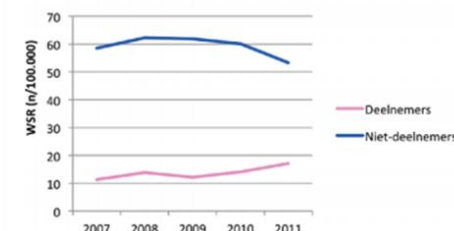
Stadium II



Stadium III



Stadium IV



- Mammo: 0,24-0,48 mSv, RX 0,5mSv, CT 7-8mSv
- Belgische inwoner: 2mSv/jaar
- NNH: 10-14/100.000
- NNT: 6/1000 = 600/100.000
- 50 keer meer vroege diagnoses dan nieuwe tumoren

Voor- en nadelen mammografie

- Wanneer u borstkanker heeft, wordt de borstkanker vaak niet geneest. De behandeling minder zwaar.
- Aan het borstkanker onderzoek wordt een kleine hoeveelheid straling gegeven.
- Het borstkanker onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden. Het onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden.
- Wanneer u borstkanker heeft, wordt de borstkanker vaak niet geneest. De behandeling minder zwaar.
- Aan het borstkanker onderzoek wordt een kleine hoeveelheid straling gegeven.
- Het borstkanker onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden. Het onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden.
- Wanneer u borstkanker heeft, wordt de borstkanker vaak niet geneest. De behandeling minder zwaar.
- Aan het borstkanker onderzoek wordt een kleine hoeveelheid straling gegeven.
- Het borstkanker onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden. Het onderzoek is niet de enige manier om borstkanker te vinden.

• Bij sommige mensen groeit borstkanker zo traag dat ze er nooit last van zouden hebben. Toch worden ze ook gevonden in het onderzoek. Uit voorzorg worden deze mensen wel behandeld.

• Je krijgt een kleine hoeveelheid straling tijdens dit onderzoek (minder dan 0.7mSV). Straling kan ook kanker veroorzaken maar dat risico is heel erg klein bij dit onderzoek. Deze hoeveelheid komt overeen met de hoeveelheid straling die je in 3 maanden tijd ontvangt uit je omgeving. Als je het vliegtuig neemt of op reis gaat naar de bergen is de straling nog hoger. De mammografietoestellen worden dagelijks op hun goede werking gecontroleerd.

• Er is tijd nodig om de verschillende radiologen de foto's te laten bekijken. Wachten op het resultaat kan onaangenaam zijn.

• Elke borst wordt heel even tussen twee platen samengedrukt. Sommige vrouwen vinden dat onaangenaam of zelfs pijnlijk. Het is echter nodig om met zo weinig mogelijk straling voldoende scherpe foto's te maken. Het onaangename gevoel heeft geen gevolgen op lange termijn. Als je nog menstrueert, raden we aan om je onderzoek vier tot twaalf dagen na het begin van je maandstonden te plannen. Dat beperkt het onaangenaam gevoel.

Onco-genetica raadpleging

- Iedere tweede en vierde vrijdag van de maand in Hasselt (afwisselend voormiddag en namiddag)
- Iedere woensdag ochtend in Leuven
- Te plannen via secretariaat LOC loc@jessazh.be, tim.wessels@jessazh.be of 011 33 79 79: Vragenlijst wordt opgestuurd.
 - Personen met een ingewikkelde gekende mutatie in fup
 - Personen zonder mutatie, maar met vragen betreffende erfelijkheid
 - Mensen met oncoprobleem, met potentiële indicatie voor testing.
 - Personen met somatische mutatie, die potentieel germline kan zijn
 - Predictieve testing, zwangerschapswens en familie onderzoek verloopt via centra menselijke erfelijkheid (in Hasselt en Genk)

Belang genetische diagnostiek

- In geval van een kankerdiagnose kan de aanpak van je behandeling en operatie worden aangepast waardoor een betere medische behandeling mogelijk is.
 - Je risico op andere kankers kan worden bepaald, waardoor preventieve maatregelen kunnen worden genomen.
 - Het risico op kanker kan worden bepaald voor jou en je familieleden. Zij kunnen daarom specifieke opvolgingsmaatregelen nemen.
 - Het biedt de mogelijkheid om de kans op kanker te beperken door behulp van een preventieve maatregel.
- 
- importantie genetische test (p. 17).



Dank voor aandacht

JESSA
ZIEKENHUIS

 Ziekenhuis
Oost-Limburg

 **UHASSELT**

 **UZ
LEUVEN**


LIMBURGS ONCOLOGISCH CENTRUM