

Erfelijke borstkanker

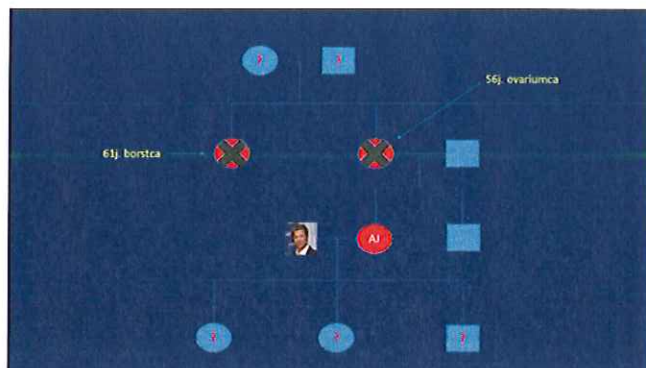
Wie en wanneer screenen?

Dr G. Debrock, medisch oncoloog ZOI, IOC

- 1) Erfelijkheidsgenen
- 2) Criteria voor diagnostische screening
- 3) Voordelen van screening



"Het aantal vrouwen dat zich laat testen op twee borstkankergenen is het voorbije jaar met veertig procent gestegen. Dat schrijven de Corelio-kranten. Opvallend veel vrouwen hebben een test aangevraagd sinds mei vorig jaar, het moment dat de Amerikaanse actrice Angelina Jolie bekendmaakte dat ze preventief haar beide borsten had laten amputeren."



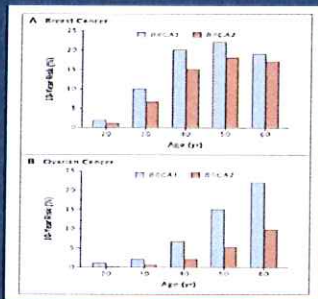
- 10 % van borstkankers zijn erfelijk
- BRCA (breast cancer) genen vertegenwoordigen 40 à 50% vd families met meerdere vrouwelijke borstca's zonder ovariumca's
- Andere genen zijn (nog) niet opspoorbaar

Table 1. Genes known to be associated with a hereditary predisposition to breast cancer.

Gene	Syndrome	Relative Risk of Breast Cancer (relative risk (approx))	Breast Cancer Risk by Age of 70 Years (%)	Major Associated Cancers
BRCA1	Li-Fraumeni	17 (20-25 yr), 32 (45-49 yr), 34 (50-65 yr)	55-87	Ovarian and pancreatic cancers
BRCA2	Li-Fraumeni	11 (10-20 yr), 15 (20-49 yr), 18 (50-65 yr)	20-38	Ovarian, prostate, and pancreatic cancers
p53	Li-Fraumeni syndrome	1.45 (male), 3.56 (15-24 yr)	56 at age 65 yr (90% at age 70 yr)	Soft tissue sarcoma, leiomyosarcoma, bone sarcoma, adrenocortical carcinoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma
PTEN	Cowden disease, Bannayan-Rupik-Kushaba syndrome, Proteus syndrome, Picaresque syndrome	2.4	23-50	Thyroid, endometrial, and gastrointestinal cancers
STK11/LKB1	Familial hyperplastic polyposis	35	41-74	Small intestine, colon, stomach, thyroid, and pancreatic cancers, osteoid osteoma, osteosarcoma, fibrosarcoma
CDKN2A	Familial atypical multiple mole melanoma	1.25	33	Uterine, breast, and B-cell prolymphocytic leukemia
Low to moderate penetrance				
ATM (moderate)	Ataxia-telangiectasia	3.4	NA	Undefined in hereditary breast cancer
TP53 (moderate)	Li-Fraumeni variant	2 (in women), 10 (in men)	NA	Undefined
BRIP1	Familial cancer	2	NA	Undefined in hereditary breast cancer
PALB2	Familial cancer	2.3	NA	Undefined in hereditary breast cancer

NA, Not available. High penetrance mutations are associated with a prominent family history of breast cancer and a high risk of breast cancer. Moderate and low penetrance mutations are associated with a smaller increase in the risk of breast cancer and a less prominent family history of breast cancer. Relative risk values are for the total kindred in the 5-generation pedigree relative to the risk with the best of the best of the kindred. Relative risk values are based on the best of the best of the kindred. Relative risk values are based on the best of the best of the kindred. Relative risk values are based on the best of the best of the kindred.

Probability of Breast Cancer and Ovarian Cancer during a 10-Year Period



Breast Cancer (BRCA) 1/2 genen

- Autosomaal, dominante overerving (zowel jongens als meisjes, 50% risico om fout gen te krijgen)
- Genen zijn betrokken in herstel van DNA
- Talrijke verschillende mutaties in de genen (>1000)
- Prevalentie in de bevolking: 1/400 à 800
- Meer in sommige bevolkingen (Ashkenazi joden: 1/40; IJslanders 1/167)

BRCA genen: borst- én eierstokkanker

BRCA-1

- 1990; chromosoom 17
- 20% vd genetische borstca's
- Meestal triple-receptor negatief
- 70j.: 80% borstca
40% ovariumca

BRCA-2

- 1995; chromosoom 13
- Ook andere tumoren (prostaat, pancreas)
- Frequent hormoongevoelig
- 70j.: 40% borstca
20% ovariumca

CHEK2 gen

- Jonger (2002), minder gekend gen
- 4 variante mutaties; vooral Noord- en Oost-Europa
- Verhoogt risico met factor 1,5 tot 3 (dus 15-30%)
- Meestal hormoongevoelige tumor
- Risico is afhankelijk van al dan niet borstkanker in de familie

=> Eerder gen met invloed op andere gevoelige genen

Beleidslijnen voor criteria voor diagnosetest voor erfelijke borst en/of ovariumca

Hoge raad voor Antropogenetica 2013

I. Vrouw met borstkanker en één of meer van volgende kenmerken

- 1) Diagnose ≤ 35 jaar
- 2) Diagnose ≤ 50 jaar én 1 verwant met - bilateraal borstkanker of - eierstokkanker of - borstkanker < 50 jaar of - mannelijke borstkanker
- 3) Bilateraal borstkanker (beide gediagnosticeerd < 50 jaar)
- 4) Triple receptor-negatieve borstkanker

(vervolg vrouw met borstca)

- 5) 3 personen met borstkanker; één is eerstegraadsverwant (EGV) vd andere 2 (uitgezonderd mannen) en één heeft borstca ≤ 50 jaar
- 6) Persoon met ethniciteit die hogere incidentie van specifieke mutaties heeft (Ashkenazi): testen voor "founder" mutatie
- 7) Andere familiesituaties (bvvd meerdere pancreasca) met ≥ 10% a priori kans op mutatie volgens BRCA^{PRO} of Evans criteria of Manchesterscore
- 8) Test meer dan één aangedane verwant als de criteria positief blijven na uitsluiten van de negatieve casus als fenocopie

II. Vrouw met eierstokkanker (diagnose < 70 jaar)

III. Man met borstkanker

IV. Persoon met pancreaskanker ongeacht de leeftijd met ≥ 2 EGV (tenzij mannelijke overdrager met borstca) met borstca < 50 j. of bilateraal of ovariumkanker of 2 extra pancreasca ongeacht de leeftijd

V. Familiegesciedenis

- gezonde EGV van één van bovenstaande (geval per geval)
- testen van gezonde familieleden moet enkel overwogen worden wanneer er geen ziek familielid beschikbaar is en dan moet het gezond familielid met de hoogste kans op mutatie getest worden

Voordelen van screenen

- Wetenschap drager of niet
- Wetenschap overdrager of niet (naar kinderen toe)
- Preventieve beslissingen kunnen nemen
- Pre-implantatiediagnostiek ivm kinderwens

Hoe en waar screenen ?

Bloedname is simpel, maar advies, opvang en begeleiding is dat niet!

Doorverwijzing naar erkend centrum voor menselijke genetica

- Goede uitleg over de test
- De risico's voor de patiënt en de familie
- Keuzemogelijkheden voor de patiënt
- Begeleiding in de beslissing tot al dan niet testen en behandelen

Consulentschap CME Leuven in LOC

Preventieve borstampotatie ?

Voordelen?

- > 95 % minder kans op borstca
- Geen nood aan opvolging
- Verdwijnen van onzekerheid
- Wanneer? 4^e decade?

Nadelen ? (indien geen reconstructie)

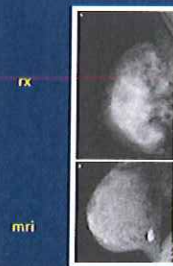
- Veranderd zelfbeeld?
- Sexuele disfunctie?
- Verminderde levenskwaliteit?
- Spijt over beslissing?
- Chronische pijn? (na reconstructie?)

=> Patiënte vrij laten en begeleiden in keuze

Preventief opvolgen?

- Jaarlijks MRI borsten vanaf 30j. (25j.?)
- Jaarlijkse echo tussentijds om periode te overbruggen
- Ervaren! (seno-)radioloog
- Elke 6-12 maanden klinisch borstsonderzoek
- Mammografie is inferieur (dense borst) en mogelijks gevaarlijk (straling)

Mammographically Occult Breast Cancer Detected in the Carrier of a BRCA2 Mutation on Magnetic Resonance Imaging (MRI)



Rubben W, Orlitzky K. N Engl J Med 2007;357:154-162

First screening of a 53 year-old patient with a family history suggestive of familial breast cancer and personal history of benign breast biopsy on the left breast revealed no clinical findings.

rx

echo

mri

- Vermoeden van recidief
Op oude biopsieplaats
- Occulte tumor

Preventieve wegname vd eileiders

voordelen

- > 95% protectie (intra-uterien deel, primair peritoneaal)
- Beschermt tegen borstkanker (hormoongevoelig) als premenopauzaal uitgevoerd

nadelen

- Vervroegde menopauze
- Opvliegers
- Sexuele dysfunctie, dyspareunie
- Cardiovasculair risico

=> Actieve promotie aangezien screening suboptimaal is; na voltooiing kinderwens

Pre-implantatie genetische diagnostiek

?

?

?

ICSI-bevruchting

Blastomeer (6-8 cellen): pick up

- Diagnostiek duurt ongeveer 36 uur → terugplaatsing/invriezen embryo
- Nog vraagtekens ivm hormonale stimulatie en risico op borstkanker (daarentegen beschermt ZS tegen borstkanker)
- Ethische vragen (mutatie is niet per se dodelijk; leidt niet altijd tot kanker)

DANK VOOR UW AANDACHT