

Doorgegeven genen: erfelijke kanker

Nicoline Hoogerbrugge

Bij zo ongeveer één op de drie gevallen van kanker bij mensen is een erfelijke aanleg in het spel. Dat noemt men in de wandeling allemaal erfelijke kanker, of ook wel familiale kanker, maar dat is niet helemaal juist. Want hoewel bij beide erfelijkheid in het spel is, zijn erfelijke en familiale kanker toch heel verschillende ziektes.

Erfelijke kanker in de strikte zin van het woord is vrij gemakkelijk te herkennen.

Zulke kanker doet zich al op jonge leeftijd voor, van generatie op generatie zonder er doorgaans een over te slaan, en kan bij dezelfde persoon in dezelfde vorm op meerdere plaatsen voorkomen. In een aantal gevallen kan een verandering in het DNA worden aangetoond die de kanker veroorzaakt. We hebben het dan over slechts vijf tot tien procent van alle gevallen van kanker.

Van familiale kanker spreken we wanneer een bepaalde vorm van kanker wel verdacht vaak binnen een familiekring voorkomt, maar niet altijd bij eerstegraads verwanten.

Er is een minder duidelijk overervingpatroon en er kan geen veroorzakende factor in het DNA worden aangetoond. Er speelt wel een erfelijke component mee, maar dat is niet het hele verhaal. Ook omgevingsfactoren en leefomstandigheden zijn van invloed.

Vijftien tot dertig procent van de gevallen van kanker lijkt tot deze groep te behoren.

Kiembaanmutatie

De oudst bekende erfelijke vorm van kanker is het retinoblastoom, dat zich bij een op de 20.000 kinderen op gemiddeld tweejarige leeftijd voordoet, en bijna altijd voor de zesde verjaardag. Bij retinoblastoom ontstaan tumoren in het netvlies, die uiteindelijk uitzaaien naar de oogzenuw en de hersenen, met dodelijk gevolg. Tot in de negentiende eeuw kon niemand er ook maar iets aan doen. Maar toen men, na de uitvinding van de oogspiegel, in het oog kon kijken en leerde om retinoblastoom bij kleine kinderen te herkennen voordat er uitzaaiingen waren, begon men tijdig aangetaste ogen weg te halen. Vanaf dat moment waren er patiëntjes die weliswaar half of compleet blind waren geworden, maar wel volwassen werden en zelf kinderen kregen.

Toen bleek dat het kennelijk een erfelijke ziekte was, want veel van hun kinderen leden ook aan de ziekte. Maar het waren er minder dan je volgens de regels bij erfelijkheid zou verwachten. Het zou tot 1971 duren voordat een Amerikaanse medicus uit Houston, Alfred Knudson, het raadsel oploste.

Retinoblastoom ontstaat doordat een bepaald tumorsuppressorgen is uitgeschakeld. Dat gen bestaat, net als alle andere genen, uit een stukje DNA van een van de chromosomen die zitten in de kern van elk van de miljarden cellen van ons lichaam. Elk gen is een

Dr. N. Hoogerbrugge is internist en hoofd van de Polikliniek Familiaire Tumoren van het UMC St Radboud in Nijmegen.



Alfred Knudson

vraag 2: Kankercellen ontstaan door een reeks mutaties in genen, die leiden tot eiwitveranderingen waardoor functies in de cel worden verstoord. Ontstaat die ontsparing in enkele cellen tegelijk of begint het altijd in één cel?

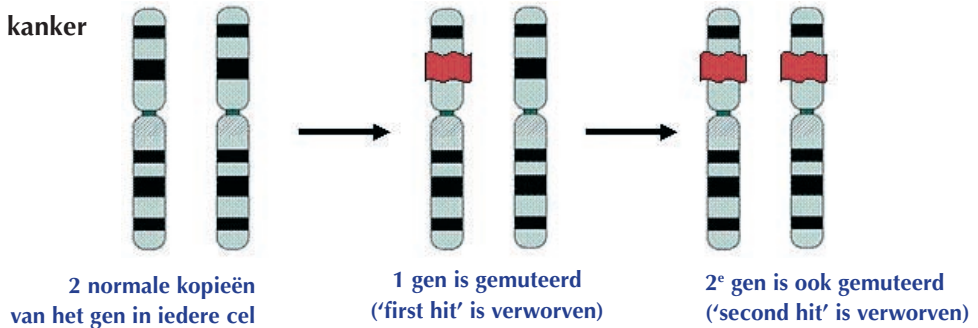
voorschrift voor een taak die in de cel moet worden uitgevoerd, en met zijn alle beschrijven ze tot in het kleinste detail hoe ons lichaam in elkaar zit en functioneert. Tumorsuppressorgenen remmen de celdeling af, zodat geen wildgroei ontstaat. Als een cel zich deelt, moet het hele stelsel van chromosomen eerst gekopieerd worden, opdat de nieuw te vormen dochtercellen ook over een compleet receptenboek beschikken. Daarbij gaat nogal eens wat mis, zodat er kleine afwijkingen, mutaties, in het gekopieerde DNA zitten. Gewoonlijk worden zulke fouten rechtgezet met behulp van stabiliteitsgenen, dat zijn speciale reparatiegenen. Maar als dat onverhoopt niet gebeurt, kunnen er foutjes of combinaties van foutjes ontstaan die maken dat genen verkeerd gaan werken of helemaal niet meer. Dan kunnen bijvoorbeeld de remmen op de celdeling wegvallen, zodat een cel zich onbeheerst gaat vermenigvuldigen. De woekeringen die dan ontstaan, kennen we als kanker.

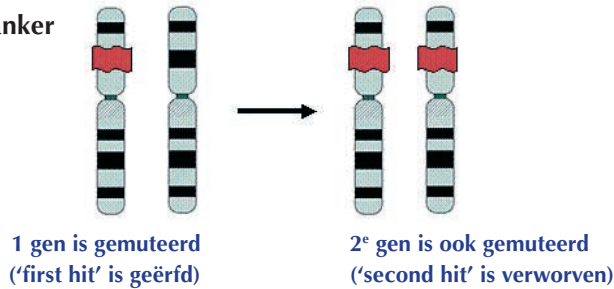
Doen zulke ernstige kopieerfouten zich voor in willekeurige lichaamscellen, dan is dat voor de eigenaar van die cellen slecht nieuws, maar voor de gezondheid van zijn nakomelingen heeft het geen betekenis. Zoiets is een geval van niet-erfelijke, ofwel sporadische, kanker. Anders liggen de zaken wanneer het om een zogenaamde kiembaanmutatie gaat. Daarmee bedoelen we dat de fout aanwezig is in een voortplantingscel, en zo in een bevruchte eicel terecht komt. Wanneer dat gebeurt, zit de fout in elke lichaamscel van het kind dat uit die cel voortkomt, en zal dat kind die fout ook weer aan zijn eigen nakomelingen kunnen doorgeven.

Erfelijke eigenschappen, en dus ook aandoeningen, die op één bepaalde variant of afwijking in één gen berusten, vererven volgens de vaste patronen die de Oostenrijkse monnik Gregor Mendel in de negentiende eeuw bij erwtenplanten vastlegde. Maar het retinoblastoom hield zich, hoewel overduidelijk erfelijk, op een ondoorgrondelijke manier niet aan Mendels wetten. Ook vertoonde ruim de helft van de patiëntjes geen spoor van een kiembaanmutatie. Hun lichaamscellen waren gezond.

Dat laatste deed Knudson in 1971 inzien wat er werkelijk aan de hand was: retinoblastoom bestond in zowel een erfelijke vorm als in een sporadische vorm, en brak pas uit als er twee mutaties tegelijk optraden. De erfelijke kant van de zaak betrof slechts

Sporadische (niet erfelijke) kanker



Erfelijke kanker**Two-hit model**

Het verschil tussen erfelijke en niet-erfelijke verwerving van dezelfde kanker volgens het two-hit model. Wie alvast een genmutatie erft, ligt voor op weg naar het ontwikkelen van kanker. Hij of zij hoeft tijdens het leven maar één mutatie op te lopen, waar iemand zonder erfelijke aanleg er twee moet verwerven.

één van die twee mutaties. Kinderen met die mutatie erfdien dus niet de ziekte, maar een veel grotere kans om hem te krijgen. Ze waren er van meet af aan maar één toevallige mutatie vandaan, waar bij anderen twee toevallige mutaties moesten optreden.

Sindsdien heet dat mechanisme het *two-hit model*.

Het is dus niet altijd zo dat erfelijke vormen van kanker met zekerheid alle nakomelingen treffen. Wat men erft, is vaak een eerste stap in de richting, en daarmee een hoger risico op kanker.

Erfelijkheidsonderzoek

Er zijn meer dan tweehonderd ziektebeelden bekend die ontstaan door overerving van een kankerverwekkende mutatie. Gelukkig zijn de meeste heel zeldzaam. Een duidelijk voorbeeld is de groep erfelijke aandoeningen die bekend staat onder de noemer Xeroderma Pigmentosa (XP), letterlijk 'gevlekte droge huid'. Patiënten met deze ziekten zijn extreem gevoelig voor zonlicht. Mutaties in hun stabiliteitsgenen maken dat de normale schade die de UV-straling in zonlicht in het DNA van de cellen van de huid aanricht, niet goed hersteld wordt. Dat maakt dat zij 2000 maal zo vaak als anderen huidkanker oplopen en meestal al voor het tiende jaar.

Ook XP is heel zeldzaam, veel vaker komt een erfelijke aanleg voor borstkanker en darmkanker voor, in beide gevallen gaat het om ongeveer vijf procent van het totaal aantal mensen met borstkanker of darmkanker.

Komt een als erfelijk bekend staande vorm van kanker in een familie voor, dan kan met behulp van erfelijkheidsonderzoek het risico bepaald worden dat andere familieleden lopen. Dat houdt meestal in dat de ziektegeschiedenis van de familie in kaart wordt gebracht. Als een klinisch geneticus weet wie in een familie kanker hebben of gehad hebben, om welke soorten het ging en op welke leeftijd de ziekte zich openbaarde, kan hij een stamboom opstellen waaruit is af te leiden of er reële risico's zijn. Is dat het geval, dan wordt het bloed onderzocht van de patiënt met kanker bij wie de vragen begonnen. Blijkt daaruit dat er een erfelijke mutatie is, dan kunnen andere familieleden hun bloed op die mutatie laten onderzoeken. Dat geeft geruststelling als de mutatie er niet blijkt te zijn, en in het andere geval de kans om preventieve maatregelen te nemen. Bijvoorbeeld regelmatige controle, of soms ook het operatief weghalen van nog gezond weefsel.

Borstkanker

Dat laatste komt vooral voor bij erfelijke borstkanker. Er zijn al wel tien genen bekend die min of meer actief betrokken zijn bij het ontstaan van erfelijke borstkanker, maar verreweg de belangrijkste risicogenen zijn BRCA1 en BRCA2, kort voor *breast cancer* gen 1 en 2. Afwijkingen in een van dit tweetal levert een kans op van zestig tot tachtig procent om voor het zeventigste levensjaar borstkanker te krijgen, en ook nog een kans op eierstokkanker van dertig tot zestig procent bij een afwijking in BRCA1, en van vijf tot twintig procent ingeval BRCA2 gemuteerd is.

Alle vrouwen met mutaties in een van deze twee genen wordt intensieve controle aangeraden, bestaande uit maandelijks zelfonderzoek van de borsten, halfjaarlijks borstonderzoek door een arts, een jaarlijkse mammografie, tegenwoordig vaak aangevuld met een MRI-scan, en een jaarlijks gynaecologisch onderzoek.

Omdat aan de waarde van dat laatste wordt getwijfeld, laten veel van de betrokken vrouwen rond hun veertigste, dus voor de overgang intreedt, hun eierstokken preventief verwijderen. Er zijn aanwijzingen dat daardoor hun kans op borstkanker halveert. Nog verder gaat de keus om de borsten preventief te laten verwijderen. Dit zijn natuurlijk heel moeilijke en persoonlijke beslissingen.

Zeven redenen voor erfelijkheidsadvies inzake borstkanker

- *iemand krijgt onder de 35 borstkanker;*
- *iemand heeft tumoren in beide borsten, en tenminste één tumor is vastgesteld voor de vijftigste verjaardag;*
- *er wordt voor het vijftigste levensjaar bij iemand eierstokkanker vastgesteld;*
- *twee eerstegraads verwanten (moeder, zus, dochter) hebben borstkanker en tenminste één tumor is gevonden voor het vijftigste levensjaar;*
- *borstkanker en eierstokkanker komen voor bij dezelfde patiënte of in dezelfde tak van de familie;*
- *een man krijgt borstkanker, en ook een vrouw in dezelfde tak van de familie;*
- *er zijn drie of meer naaste familieleden met borstkanker.*

Darmkanker

Bij erfelijke darmkanker zonder veel poliepen hebben we meestal te maken met het zogenaamde Lynch-syndroom, ook wel HNPCC genoemd, wat staat voor *Hereditair Non-Polyposis Colorectal Carcinoom*. Het wordt veroorzaakt door een mutatie in een stabiliteitsgen, en bezorgt de drager een kans tot wel zeventig procent om voor het zeventigste levensjaar darmkanker te krijgen. Vaak is de kanker er al voor de vijftigste verjaardag.

Dat men met het Lynch-syndroom te maken heeft, is heel waarschijnlijk als de familiestamboom tenminste drie darmkankerpatiënten in twee opeenvolgende generaties laat zien, waarvan er tenminste één voor het vijftigste jaar ziek werd. Naast darmkanker kunnen ook andere soorten kanker, met name van de baarmoeder, in de familie voorkomen.

Negen van de tien tumoren bij patiënten met Lynch-syndroom bevatten kenmerkend afwijkende stukjes DNA, die MSI genoemd wordt, *Micro Satelliet Instabiliteit*. Met een MSI-test kunnen we dus een verhoogde kans op het syndroom aantonen als de stamboom niet duidelijk is of als iemand zijn familie niet kent. De test biedt geen absolute zekerheid, omdat de afwijking om andere redenen ook voorkomt bij vijftien procent van de patiënten met niet-erfelijke darmkanker. Vooral bij ouderen is de MSI-test vaak negatief, of positief om redenen die niets met erfelijkheid van doen hebben. Aangezien de test ook nog duur is, heeft het weinig zin om alle patiënten te testen. Het meeste nut heeft hij bij patiënten die voor hun vijftigste ziek worden.

Niettemin is het belangrijk om patiënten met Lynch-syndroom tijdig te identificeren, omdat dan de risico's voor nog gezonde familieleden fors kunnen worden verminderd door elke twee jaar met colonoscopie een dikke darmonderzoek te doen, waarbij alle eventueel gevonden voorstadia van kanker meteen verwijderd worden.

Privacy en verzekeringen

Erfelijkheidsonderzoek heeft uiteraard consequenties voor de familieleden van degene die het onderzoek laat doen. Maar de privacywetgeving verbiedt de betrokken arts om de familie op eigen gezag in te lichten. Degene die eraan begint, belast zichzelf daarom met de morele plicht om, als er werkelijk iets erfelijks aan de hand is, de familie te vertellen hoe de zaken ervoor staan.

Vrijwel alle zorgverzekeraars vergoeden de kosten van erfelijkheidsonderzoek. Meer zorgen maken mensen zich vaak over problemen die de uitkomsten kunnen opleveren bij het veranderen van verzekering, of bij het afsluiten van een hypotheek. Vooralsnog lijkt dat wel mee te vallen. Het onderzoek van de Universiteit van Amsterdam *Erfelijke borst- of darmkanker en verzekeraarbaarheid*, dat in maart 2007 werd gepubliceerd, liet zien dat slechts een enkeling van de ondervraagden negatieve ervaringen had, en dan nog met tussenpersonen en adviseurs, niet met verzekeraars. Wel trof men veel onduidelijkheid aan in de in te vullen papieren en in de verzekeringsvoorwaarden.

antwoord 2: Vrijwel alle tumoren hebben een 'klonale' oorsprong, dat wil zeggen dat zij uit één enkele kankercel zijn ontstaan. Men neemt aan dat een kritische mutatie ervoor zorgt, dat die cel sneller tot deling overgaat dan normaal. Deze cel produceert dus meer dochtercellen dan zijn naburige cellen, de dochtercellen met deze mutatie delen zich ook weer iets sneller, enzovoort. Door deze ongecontroleerde celdeling wordt de oorspronkelijke populatie cellen verdrongen en neemt ook het aantal nieuwe mutaties in de kloon steeds verder toe (klonale tumorevolutie). De cellen van een tumor zijn uiteindelijk dus niet allemaal genetisch identiek. Dit is een belangrijke oorzaak van heterogeniteit van tumorcellen, waardoor niet alle tumorcellen even goed reageren op chemo- of radiotherapie.