

# BRCA dragerschap bij mannen

Nieuwegein 10 april 2010

Senno Verhoef

Polikliniek Familiare Tumoren NKI-AVL

# Vandaag

- “ Introductie, BRCA1 en BRCA2
- “ Gezondheidsaspecten
- “ Psychologische aspecten (Daniela Hahn)

# Vandaag

- “ **Introductie, BRCA1 en BRCA2**
- “ Gezondheidsaspecten
- “ Psychologische aspecten (Daniela Hahn)

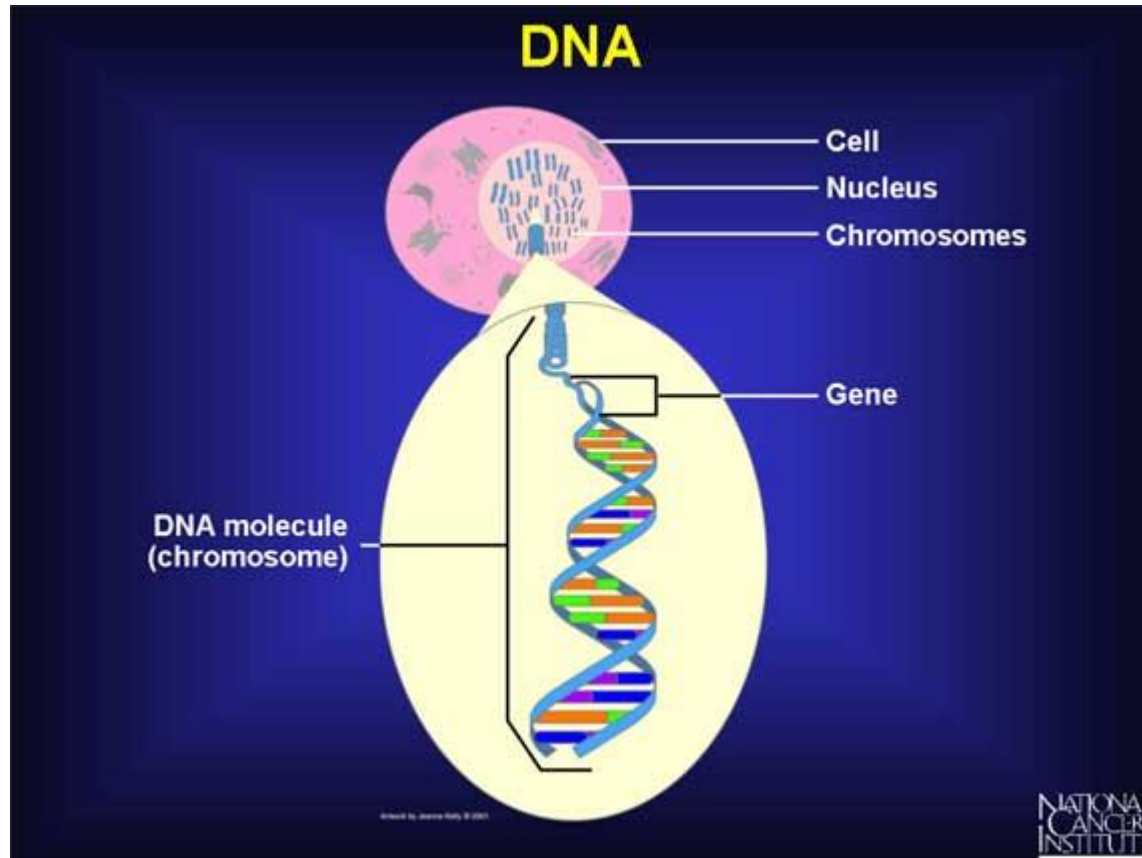
# Vandaag gaat over communicatie

- “ Weten waarover je praat helpt
- “ Belangrijk om kennis te hebben
- “ Uitleg over biologie
- “ Selecteren wat belangrijk is om je boodschap te kunnen overbrengen, bv aan familieleden die nog niet op de hoogte zijn

# Wat is een gen

- “ Gen is genetische code: DNA
- “ 30.000 genen per cel
- “ Code uniek per individu (behalve bij eeneiige tweeling)
- “ Je bent de helft van je ouders (+ een beetje = mutaties)
- “ Gehele set van iedere ouder, dus alles dubbel

# Wat is DNA?



# De genetische code

Gen = erfelijke eigenschap

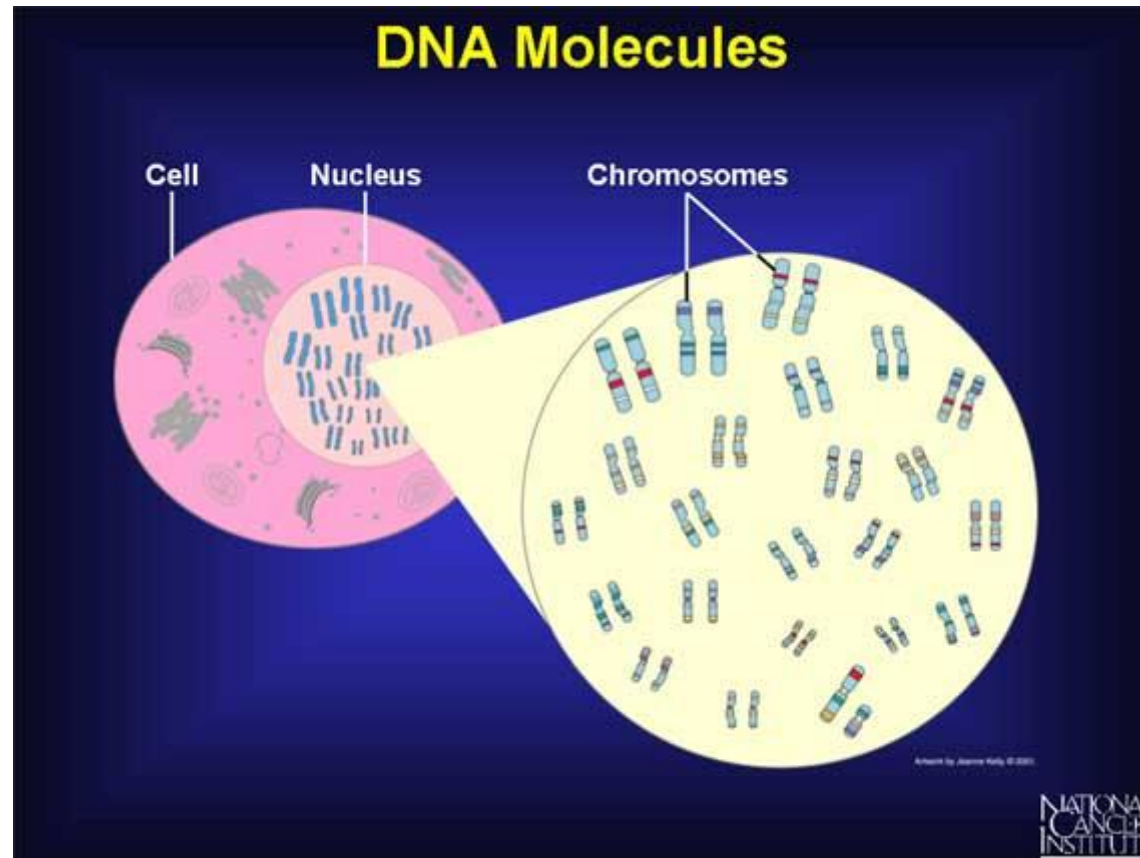
Codeert voor een eiwit: %kookboek recept +

Eiwit is lichaamseigen stof

Eiwit bestaat uit aminozuren

Gen geeft de volgorde van aminozuren, en zodoende via vouwing een 3-dimensionale structuur, het eiwit

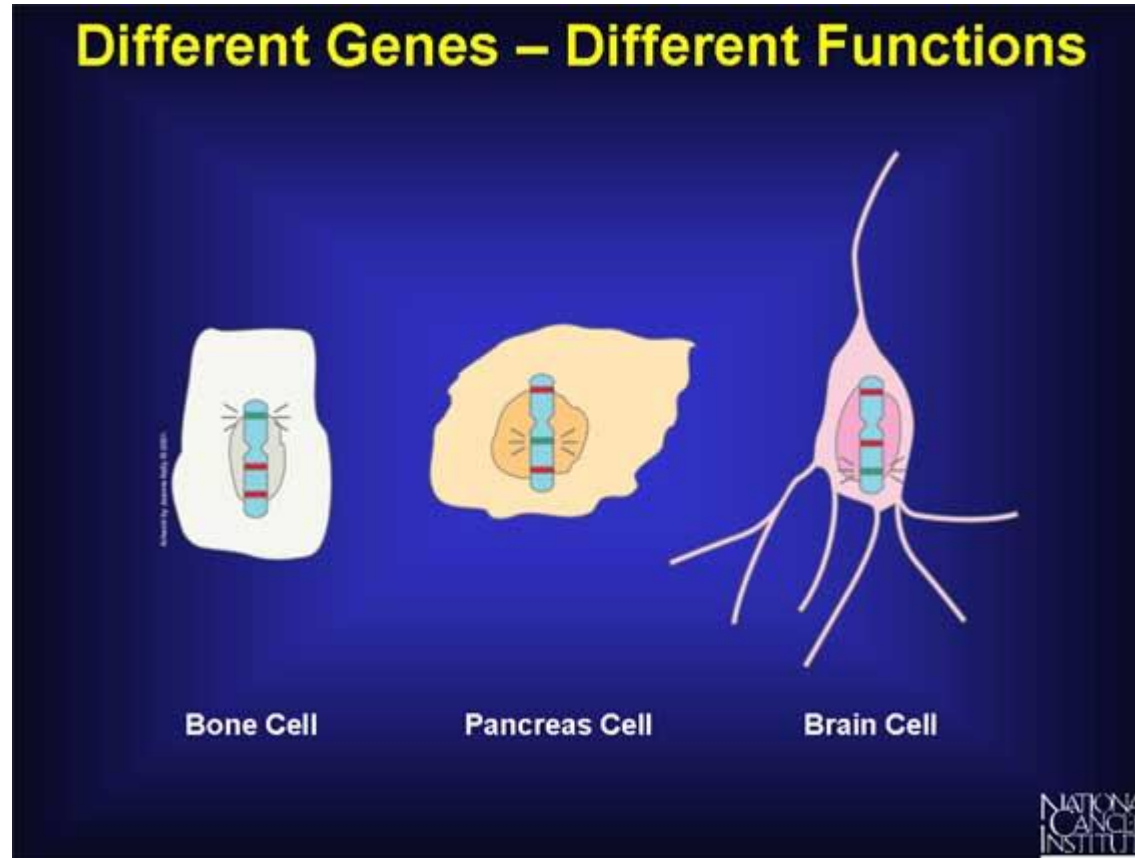
# DNA bevindt zich in chromosomen (erfelijkheidsdragers)



“ Er zijn 23 paren(dus 46) chromosomen: 1-22, XY=man, XX=vrouw



# Genen hebben verschillende functies



- “ Voorbeeld: op hetzelfde chromosoom drie genen van belang voor verschillende weefsels of plaatsen in het lichaam

# De normale situatie van BRCA1/2

- “ Bij de geboorte twee intacte BRCA1 - en BRCA2-genen
- “ In de loop van het leven slijtageqwardoor een gen defect kan raken
- “ In principe geen probleem want tweede exemplaar van het gen beschikbaar (de kopie van de andere ouder)
- “ Probleem ontstaat wanneer (jaren later) het tweede exemplaar ook uitvaltq

# De BRCA eiwitten

BRCA staat voor BReast CAncer

Eiwitten zijn betrokken bij het onderdrukken van het ontstaan van kanker:

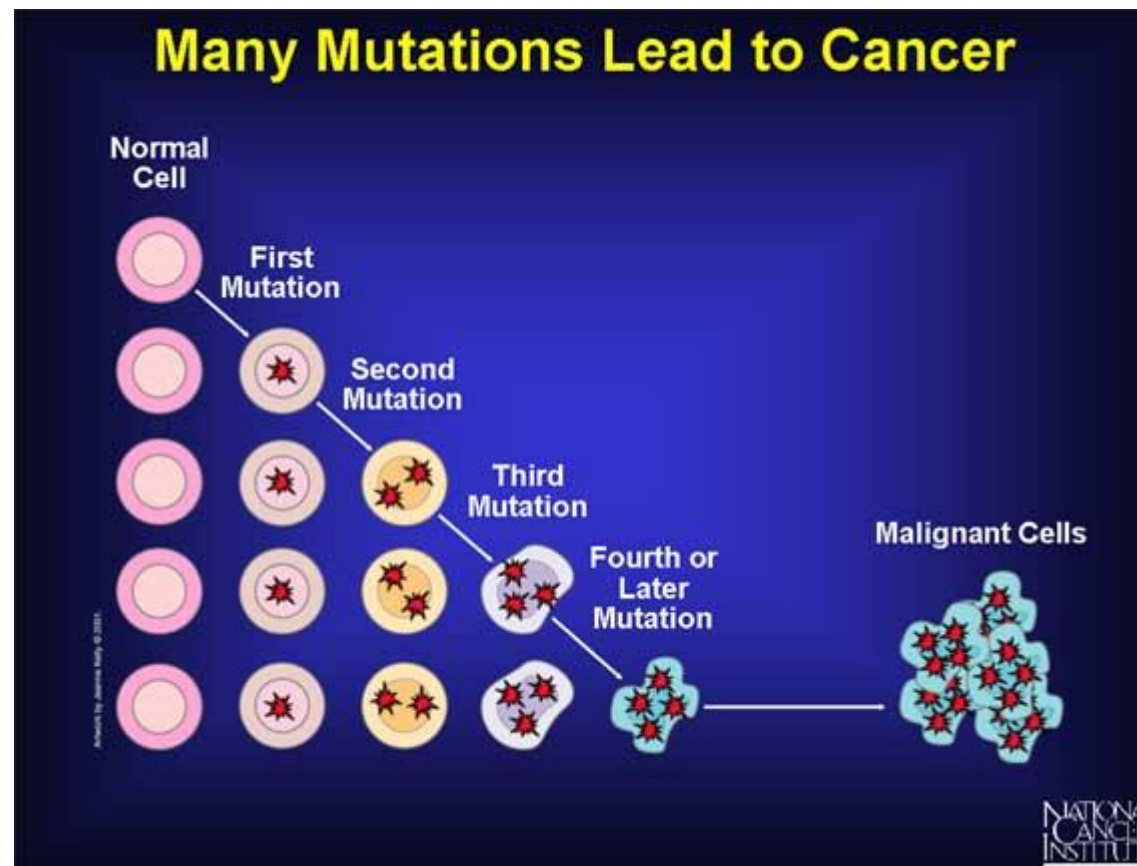
• tumor suppressor eiwitten

## UITLEG

Kanker is ongecontroleerde celdeling

De BRCA genen zijn bewakers van de celdelingsprocessen

# Mutaties leiden (uiteindelijk) tot kanker



” Dit wordt het ~~u~~multiple hit model genoemd

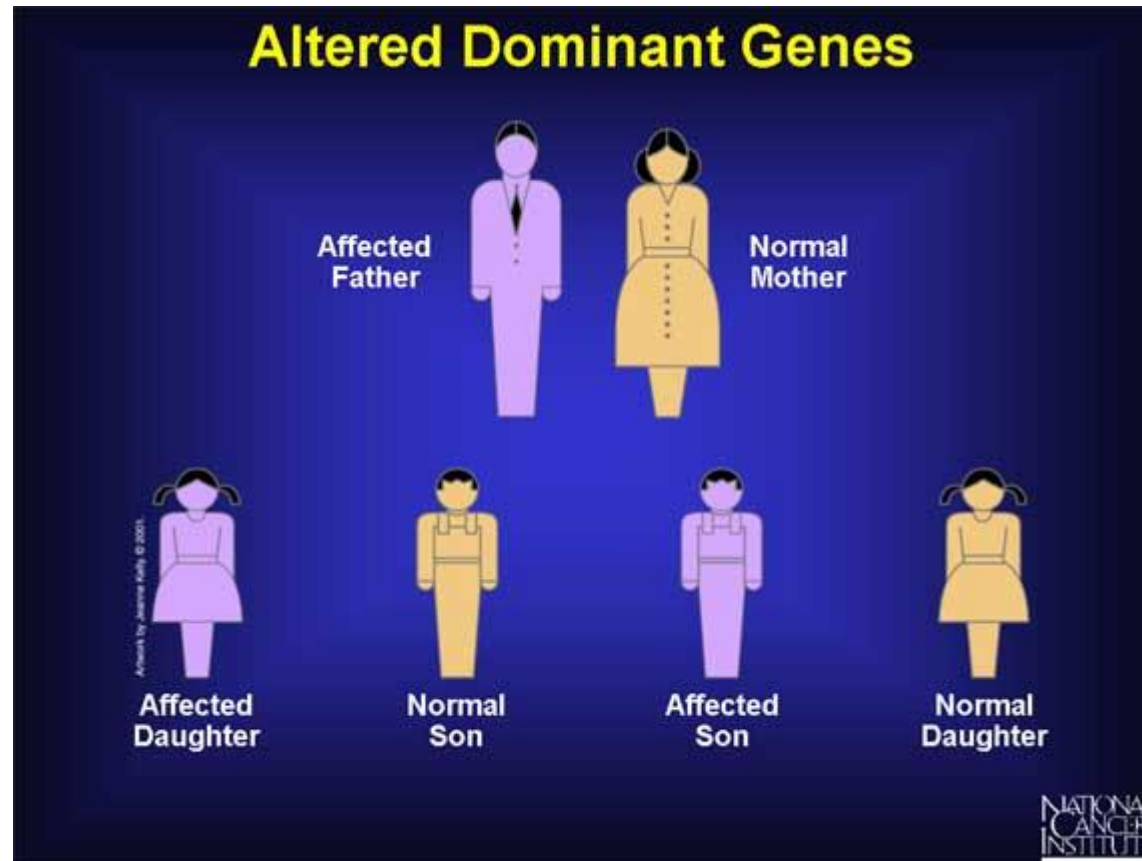
# De ~~mutante~~ situatie

- “ Geboren met een beschadigd exemplaar van het BRCA1 of BRCA2 gen
- “ Een intact kopie van de andere ouder
- “ Geen direct probleem, maar wel wanneer deze ~~enige~~ werkzame kopie uitvalt, om wat voor reden dan ook
- “ Geen reservecapaciteit = controle op celdeling door BRCA eiwit verval = stap op weg naar kanker

# Dus bij BRCA1 of -2 mutatie

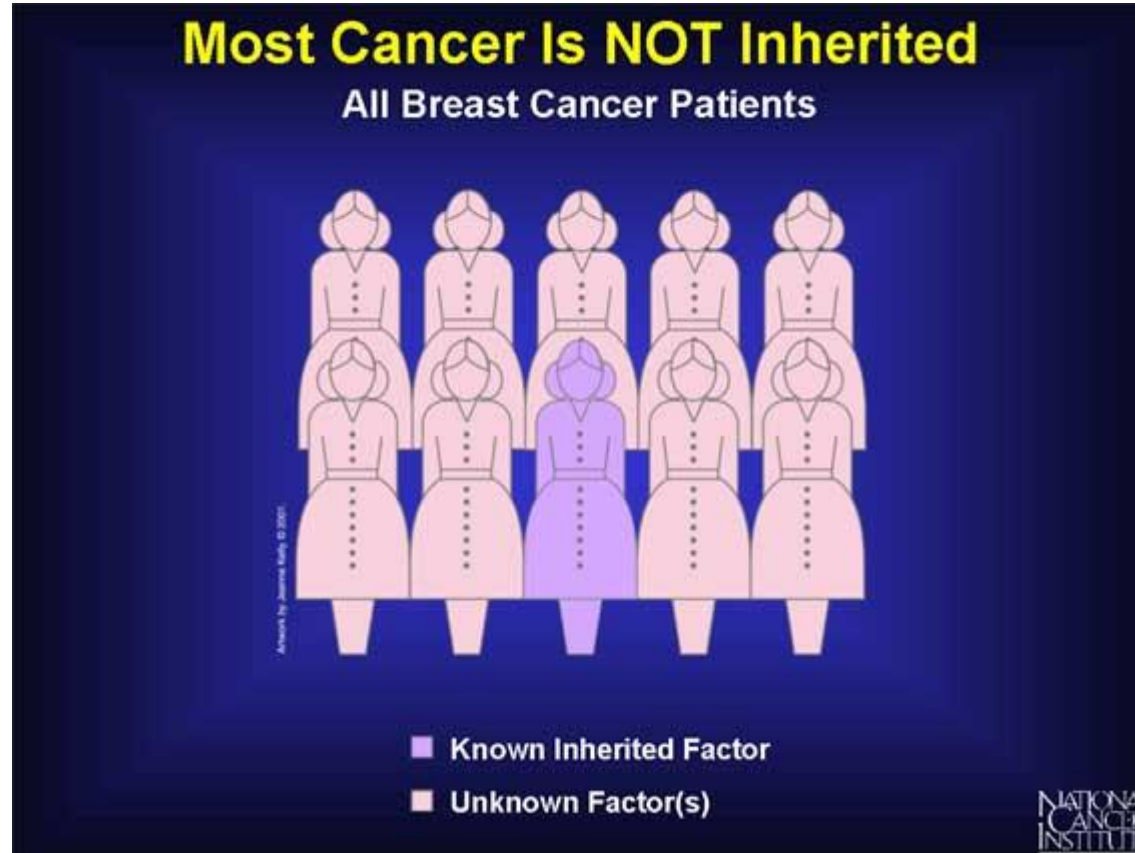
- “ Voorsprong als het ware om kanker te ontwikkelen
  - . Daarom meestal jonger
  - . Daarom vaker
  - . Daarom vaker dubbelzijdig
  - . Voornamelijk in borst- en eierstokweefsel, andere weefsels hebben andere ~~bewakers~~
- “ Het is dus zo dat je niet altijd kanker krijgt, want het kan zodanig lopen dat je een tweede kritieke stap niet tegenkomt

# Overerving



“ Bij dominante overerving krijgt gemiddeld de helft van de kinderen de mutatie

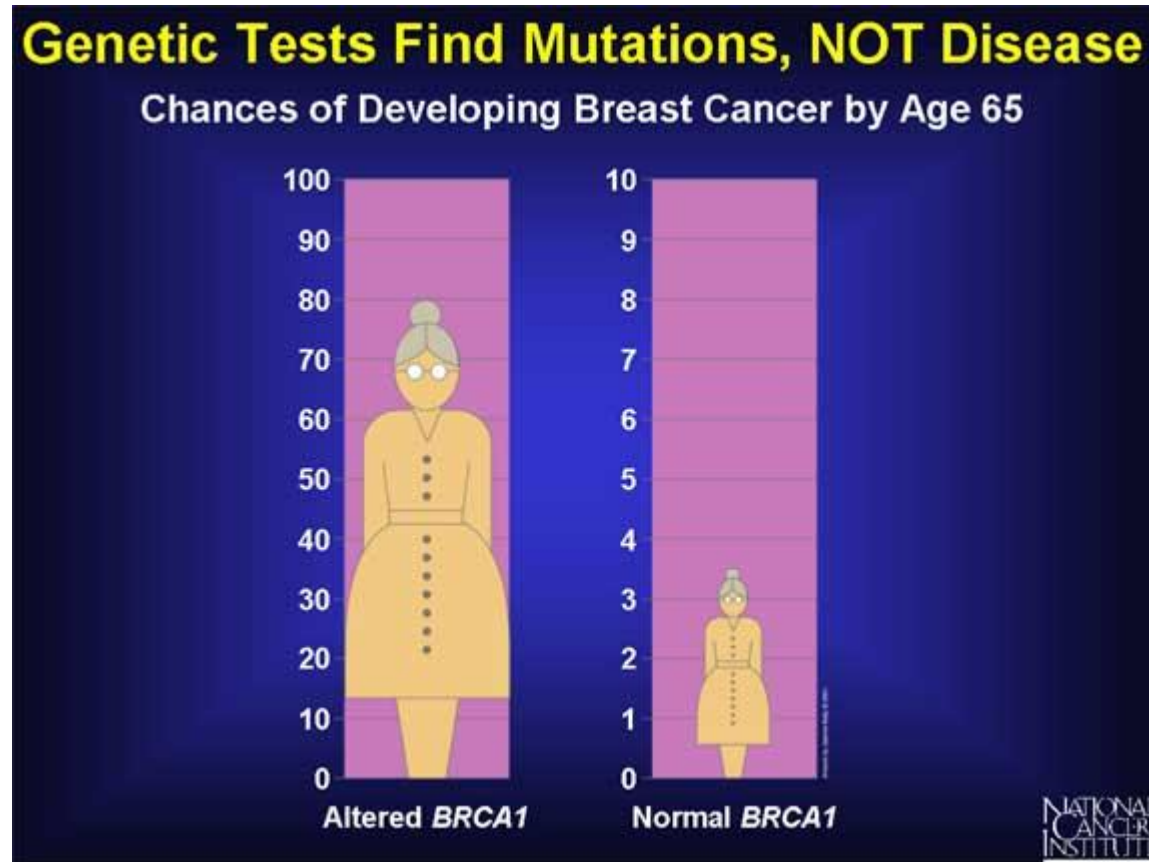
# Kanker is meestal NIET erfelijk



“ Gedacht wordt dat 5-10% van kanker sterk erfelijk voorbestemd is

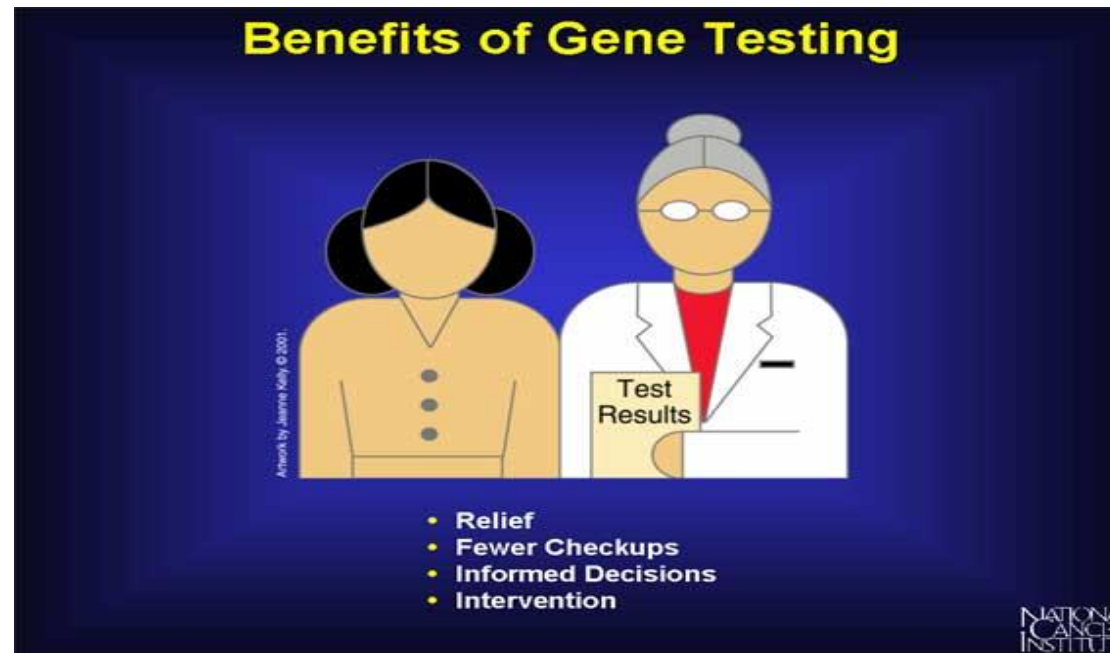


# Risico op borstkanker bij BRCA1 mutatie voor vrouwen hoog



- ” Voor mannen: Borstkanker risico: 7% (1 op 14) BRCA2
- ” Voor BRCA1 tussen 0,1% (1:1000=bev risico) en een paar %

# Voordelen van genetisch testen



- ” Opluchting (bij geen dragerschap)
- ” Duidelijkheid
- ” Minder controles
- ” Geinformeerd besluiten
- ” Interventies

# Beperkingen van DNA-test



“ Het weten loopt voor op de toepassingen, zoals vroegdiagnostiek en therapieën

# Psychologische consequenties (Daniela)



# Thema€ bij mannen

“ (Verlate) rouw

“ Vermijden

“ Schuldgevoel

“ Doorgeven aan kinderen

? Wat moet ik vertellen

? Hoe moet ik het vertellen

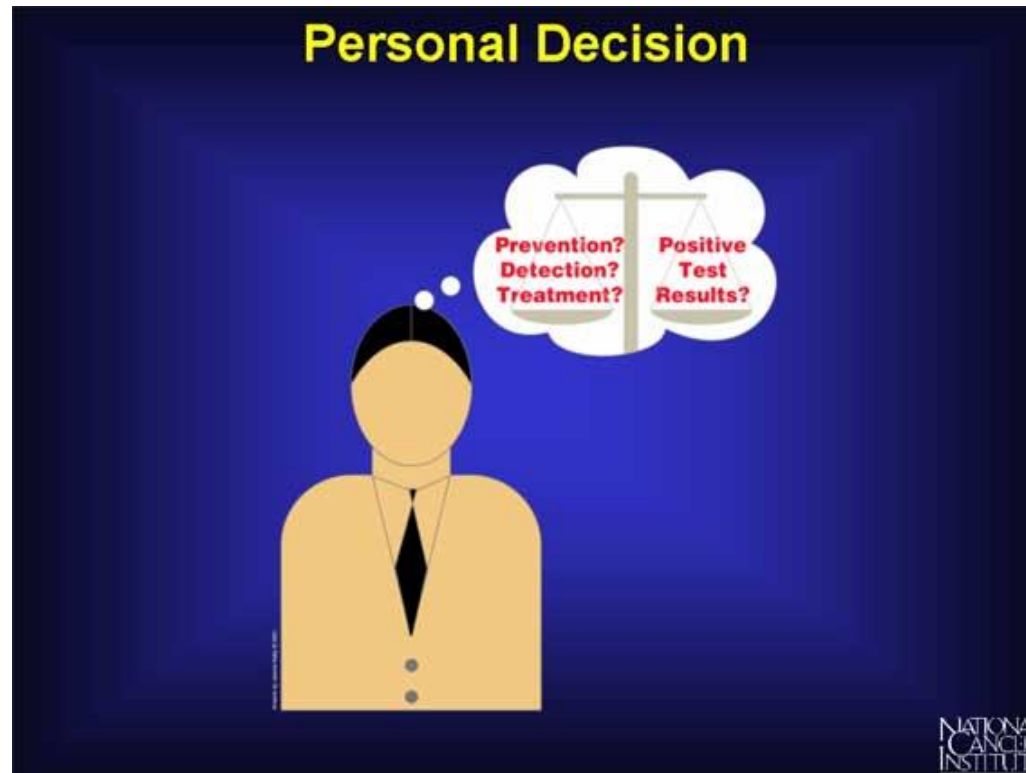
? Wanneer moet ik het vertellen

# Weten of niet weten? Moeilijke keuze



” Vooral als je het voor een ander moet beslissen!

# En een persoonlijke keuze



- “ Vaak nemen in erfelijkheids- en familieaangeleden de vrouwen het voortouw, man kan daardoor ook buitenspelgezet worden, nog meer bij een vrouwenaandoening zoals bij erfelijk aanleg voor borstkanker

# Vandaag

- “ Introductie, BRCA1 en BRCA2
- “ **Gezondheidsaspecten**
- “ Psychologische aspecten (Daniela Hahn)



# Nederlandse situatie goed uitgezocht voor BRCA2 in landelijke studie 2005 (BRCA1 volgt)

711

## LETTER TO JMG

Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary

C J van Asperen\*, R M Brohet\*, E J Meijers-Heijboer, N Hoogerbrugge, S Verhoef, H F A Vasen, M G E M Ausems, F H Menko, E B Gomez Garcia, J G M Klijn, F B L Hogervorst, J C van Houwelingen, L J van't Veer, M A Rookus, F E van Leeuwen, on behalf of the Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON)

.....  
*J Med Genet* 2005;42:711-719. doi: 10.1136/jmg.2004.028829

Vertaald:

“ Risico's op kanker in BRCA2 families, schattingen voor andere soorten dan borstkanker of eierstokkanker

# Voorbeeld van een BRCA2 familiestamboom

bron: artikel van Asperen et al, 2005

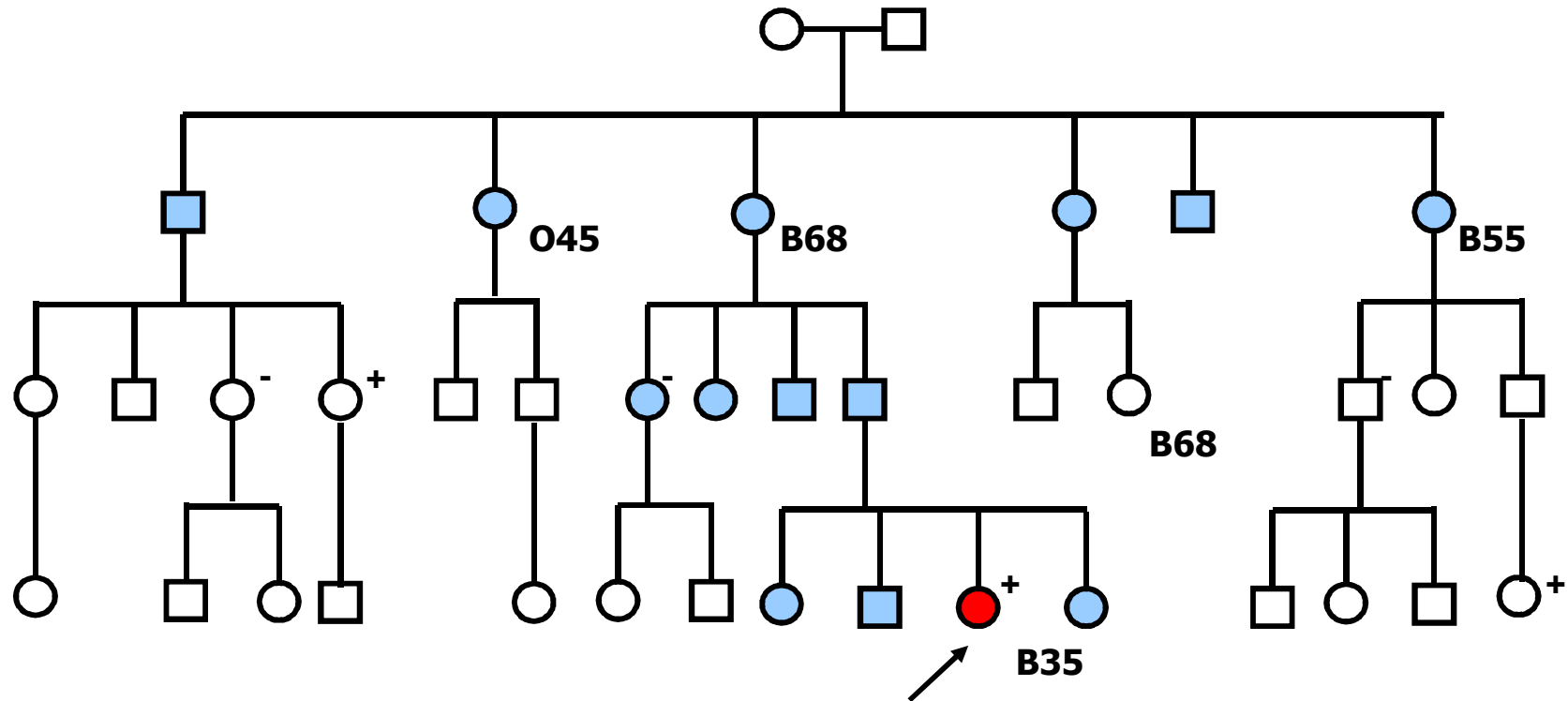


Figure 1. Selection of the analytic cohort

The youngest mutation carrier in the family and the selected cohort of 50% carriers: sibs of the index person, the ancestors and their sibs.

Hebben BRCA2 mutatie dragers meer kans dan niet -  
 dragers om kanker te krijgen, en zo ja wat voor soort?  
 Studie NL2005 olv Van Asperen

Table 3 Gender specific cancer risks for sites other than breast and ovary in BRCA2 mutation carriers

| ICD     | Location          | Obs | Exp   | RR   | 95% CI      | Pa (n) |
|---------|-------------------|-----|-------|------|-------------|--------|
| Male    | All               | 139 | 117.7 | 1.4  | 1.1 to 1.6  | 57     |
| 146-149 | Pharynx           | 3   | 0.8   | 6.7  | 1.4 to 19.7 | 1      |
| 150-159 | Digestive system  | 37  | 29.6  | 1.5  | 1.1 to 2.1  | 17     |
| 155     | Liver             | 4   | 0.7   | 11.1 | 3.0 to 28.5 | 2      |
| 157     | Pancreas          | 11  | 2.5   | 7.8  | 3.9 to 14.0 | 6      |
| 170     | Bones             | 2   | 0.3   | 15.0 | 1.7 to 54.3 | 1      |
| 179-189 | Urogenital system | 34  | 25.2  | 1.7  | 1.2 to 2.4  | 14     |
| 185     | Prostate          | 24  | 13.6  | 2.5  | 1.6 to 3.8  | 7      |
| Female  | All               | 60  | 82.3  | 0.3  | 0.3 to 0.4  | 27     |
| 157     | Pancreas          | 4   | 1.9   | 3.7  | 1.0 to 9.4  | 1      |

See Methods section for estimating RR. Obs, observed, exp, expected.

# Inzoomen op prostaatkanker en alvleesklierkanker

Table 6 Estimated cumulative risks for pancreas and prostate cancer in *BRCA2* mutation carriers by sex and age

| Age category (years) | Pancreas   |            |            |            | Prostate |            |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|----------|------------|
|                      | Men Risk * | 95% CI     | Women Risk | 95% CI     | Risk     | 95% CI     |
| <30                  | 0          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0          |
| 30-40                | 0          | 0          | 0          | 0 to 0.3   | 0        | 0          |
| 40-50                | 0.3        | 0 to 1.4   | 0.2        | 0 to 0.7   | 0.1      | 0 to 0.5   |
| 50-60                | 1.2        | 0 to 3.2   | 0.5        | 0 to 1.5   | 0.8      | 0 to 2.3   |
| 60-70                | 4.1        | 1.0 to 7.3 | 1.4        | 0 to 3.4   | 5.2      | 1.7 to 8.7 |
| 70-80                | 6.9        | 3.8 to 10  | 2.8        | 0.9 to 4.7 | 17.3     | 12.5 to 22 |

\*Cumulative risk as the probability of an individual being diagnosed with cancer by age *t*, conditional upon survival through all preceding age periods (%).

## “ Conclusies

- . 7% risico op alvleesklierkanker
- . 17% risico op prostaatkanker

# Risico op kanker gesplitst naar man/vrouw

**Table 3** Gender specific cancer risks for sites other than breast and ovary in *BRCA2* mutation carriers

| ICD     | Location          | Obs | Exp   | RR   | 95% CI      | Pa (n) |
|---------|-------------------|-----|-------|------|-------------|--------|
| Male    | All               | 139 | 117.7 | 1.4  | 1.1 to 1.6  | 57     |
| 146-149 | Pharynx           | 3   | 0.8   | 6.7  | 1.4 to 19.7 | 1      |
| 150-159 | Digestive system  | 37  | 29.6  | 1.5  | 1.1 to 2.1  | 17     |
| 155     | Liver             | 4   | 0.7   | 11.1 | 3.0 to 28.5 | 2      |
| 157     | Pancreas          | 11  | 2.5   | 7.8  | 3.9 to 14.0 | 6      |
| 170     | Bones             | 2   | 0.3   | 15.0 | 1.7 to 54.3 | 1      |
| 179-189 | Urogenital system | 34  | 25.2  | 1.7  | 1.2 to 2.4  | 14     |
| 185     | Prostate          | 24  | 13.6  | 2.5  | 1.6 to 3.8  | 7      |
| Female  | All               | 60  | 82.3  | 0.3  | 0.3 to 0.4  | 27     |
| 157     | Pancreas          | 4   | 1.9   | 3.7  | 1.0 to 9.4  | 1      |

See Methods section for estimating RR. Obs, observed, exp, expected.

“ Conclusie: risico verhoogd op al vleesklier- en prostaatkanker

## Leeftijdsspecifiek risico bij BRCA2 mutatie dragers

**Table 4** Age specific cancer risks in *BRCA2* mutation carriers

| Location    | <65 years of age |      |      |              | ≥65 years of age |       |     |             |
|-------------|------------------|------|------|--------------|------------------|-------|-----|-------------|
|             | Obs              | Exp  | RR   | 95% CI       | Obs              | Exp   | RR  | 95% CI      |
| All cancers | 95               | 29.4 | 5.5  | 0.7 to 1.4   | 104              | 170.5 | 0.2 | 0.2 to 0.3  |
| Pharynx     | 2                | 0.3  | 15.7 | 1.8 to 56.6  | 2                | 0.8   | 4.2 | 0.5 to 14.9 |
| Colon       | 8                | 1.8  | 8.0  | 3.4 to 15.7  | 12               | 14.7  | 0.6 | 0.3 to 1.1  |
| Pancreas    | 8                | 0.4  | 37.1 | 16.0 to 73.1 | 7                | 4.0   | 2.5 | 1.0 to 5.2  |
| Prostate*   | 12               | 2.7  | 8.0  | 4.1 to 14.0  | 12               | 10.9  | 1.2 | 0.6 to 2.1  |

See Methods section for estimating RR. \*Prostate cancer risk estimated before and below 73 years of age. For all presented cancer sites, *p* for difference is <0.001.

### Conclusies

deel van het risico is onder de 65 jaar, maar de absolute kansen <65 jaar blijven onder 10%.

## Overzicht tumoren anders dan borst- en eierstokkanker (mannen en vrouwen)

**Table 2** Cancer risks for sites other than breast and ovary in *BRCA2* mutation carriers

| ICD code | Location                               | Obs | Exp   | RR   | 95% CI       | Pa (n) |
|----------|--|-----|-------|------|--------------|--------|
| -        | All                                    | 199 | 199.9 | 1    | 0.9 to 1.1   | 85     |
| 140-149  | Buccal cavity and pharynx              | 6   | 3.6   | 2.4  | 0.9 to 5.3   | 4      |
| 141      | Tongue                                 | 1   | 0.6   | 2.4  | 0.03 to 13.1 | 1      |
| 142      | Salivary glands                        | 1   | 0.4   | 4.6  | 0.1 to 25.4  | 1      |
| 143-145  | Mouth                                  | 0   | 0.9   | -    | -            | -      |
| 146-149  | Pharynx                                | 4   | 1.0   | 7.3  | 2.0 to 18.6  | 2      |
| 150-159  | Digestive system                       | 60  | 50.1  | 1.5  | 1.1 to 1.9   | 25     |
| 150      | Oesophagus                             | 1   | 2.0   | -    | -            | -      |
| 151      | Stomach                                | 13  | 12.1  | 1.2  | 0.6 to 2.0   | 2      |
| 152      | Small intestine                        | 1   | 0.5   | 3.7  | 0.05 to 20.6 | -      |
| 153      | Colon                                  | 20  | 16.5  | 1.5  | 0.9 to 2.3   | 11     |
| 154      | Rectum                                 | 3   | 10.8  | -    | -            | 2      |
| 153-154  | Colon/rectum                           | 23  | 27.2  | 0.7  | 0.4 to 1.0   | 13     |
| 155      | Liver                                  | 5   | 0.9   | 10.9 | 3.5 to 25.4  | 2      |
| 156      | Gallbladder and extrahepatic bile duct | 1   | 2.8   | -    | -            | 1      |
| 157      | Pancreas                               | 14  | 4.4   | 5.9  | 3.2 to 10.0  | 7      |
| 160-165  | Respiratory system                     | 35  | 44.3  | 0.5  | 0.4 to 0.8   | 13     |
| 160      | Nasal cavities                         | 0   | 0.4   | -    | -            | -      |
| 161      | Larynx                                 | 3   | 2.7   | 1.2  | 0.2 to 3.6   | 2      |
| 162      | Lung                                   | 30  | 40.4  | 0.4  | 0.3 to 0.6   | 9      |
| 163      | Pleura/mesothelium                     | 0   | 0.6   | -    | -            | -      |
| 170      | Bones                                  | 3   | 0.4   | 14.4 | 2.9 to 42.1  | 1      |
| 171      | Connective tissues                     | 1   | 1.1   | 0.8  | 0.01 to 4.6  | 1      |
| 172      | Melanoma                               | 2   | 3.5   | 0.1  | 0.01 to 0.2  | 1      |
| 179-189  | Urogenital system                      | 43  | 40.5  | 1.2  | 0.8 to 1.6   | 20     |
| 180      | Cervix uteri                           | 1   | 2.5   | -    | -            | 1      |
| 182      | Corpus uteri                           | 6   | 4.4   | 1.8  | 0.7 to 3.9   | 3      |
| 185      | Prostate gland                         | 24  | 13.6  | 2.5  | 1.6 to 3.8   | 7      |
| 186      | Testis                                 | 0   | 0.8   | -    | -            | -      |
| 187      | Penis                                  | 0   | 0.3   | -    | -            | -      |
| 188      | Bladder                                | 9   | 8.4   | 1.2  | 0.5 to 2.3   | 6      |
| 189      | Kidney                                 | 3   | 5.2   | 0.1  | 0.02 to 0.2  | 3      |
| 191      | Brain                                  | 5   | 2.2   | 3.9  | 1.2 to 9.0   | 1      |
| 192      | Thyroid gland                          | 1   | 0.9   | 1.1  | 0.01 to 6.0  | -      |
| 200-208  | Leukaemia and lymphoma                 | 8   | 12.4  | 0.2  | 0.1 to 0.4   | 5      |
| 200      | Non-Hodgkin's disease                  | 3   | 4.9   | 0.2  | 0.03 to 0.4  | 2      |
| 201      | Hodgkin's disease                      | 0   | 1.0   | -    | -            | -      |
| 204-208  | Leukaemia                              | 5   | 4.1   | 1.5  | 0.5 to 3.5   | 3      |

See Methods section for estimating RR. Obs, observed, exp, expected.

# BRCA1?

**Table 2. Cancer Susceptibility in Male Carriers of Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, As Reported in More Than One Study**

| Organ Site         | US White Male (%) | Lifetime Risk of Cancer (to age 80 years) |             |   |           |
|--------------------|-------------------|---|-------------|---|-----------|
|                    |                   | Male <i>BRCA1</i> Mutation Carriers       |             | Male <i>BRCA2</i> Mutation Carriers     |           |
|                    |                   | %   | RR          | %                                       | RR        |
| Breast             | 0.11              | Increased                                 |             | 7                                       | 80 [6]    |
| Prostate           | 16.2              | 33 to age 70 years                        |             | Increased below 65 years                |           |
|                    |                   |   | 1.3 [42]    | Non-OCCR, 34                            | 2.5 [6]   |
|                    |                   |   |             | OCCR, 19                                | 0.5-2 [6] |
|                    |                   | 39 (Jewish) [43]                          |             | 39 (Jewish) [43]                        |           |
| Cutaneous melanoma | 2.0               | NS  |             | 5                                       | 2.3 [44]  |
| Ocular melanoma    | < 0.1             | NS  |             | Increased                               |           |
| Colon              | 6.0               | NC  | 2 [41,42]   | NS                                      |           |
| Pancreas           | 1.2               | 3-4                                       | 2-3 [41,42] | 2-5                                     | 2.8 [44]  |
|                    |                   |   |             | 5-8 (Jewish) [15]                       |           |
| Other              | Stomach: 1.1      | Stomach: NC [41]                          |             | Stomach: increased [6,44]               |           |
|                    |                   |   |             | Gall bladder, bile duct: increased [44] |           |

NOTE. General population statistics from SEER Cancer Statistics [15].  
Abbreviations: RR, relative risk or increase in risk compared with the general population; OCCR, ovarian cancer cluster region of *BRCA2*; NS, not significant; NC, not consistent; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

Liede, JCO 2004

- “ Voorspelling uit buitenlandse data
- . Risico's voor mnl BRCA1 dragers < BRCA2
  - . Landelijke cijfers voor BRCA1 volgen



# Screeningsadviezen voor mannelijke dragers?

Niets definitiefs nog, wel initiatieven

## “ Prostaatkanker:

- . Canada: vanaf 40 jaar voor dragers (PSA)
- . Europese studie, ook NL in voorbereiding, ws vanaf 45 jaar, aanvang 2010-01

## “ Alvleesklierkanker (in studieverband loopt):

- . Alleen in families waarin meer dan eenmaal alvleesklierkanker is voorgekomen, via vier centra: AMC, NKI-AVL, EMCR en AZG

# Tot slot

- “ Mannen voelen en zich vaak buitenspel
- “ Via kennis is daaraan veel te doen
- “ Wat en hoe vertellen hopelijk iets makkelijker
- “ Zal toch onwenniggen ingewikkeld blijven
- “ Daarom continu aandacht vanuit de klinische genetica, psychologie en uit verenigingen gewenst

# Vandaag

- “ Introductie, BRCA1 en BRCA2
- “ Gezondheidsaspecten
- “ **Psychologische aspecten (Daniela Hahn)**