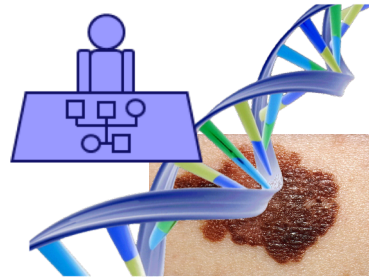
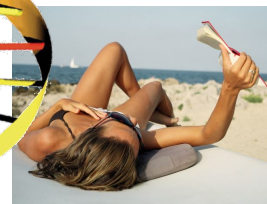
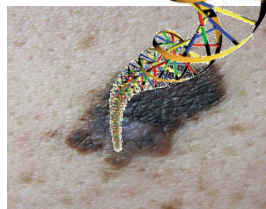
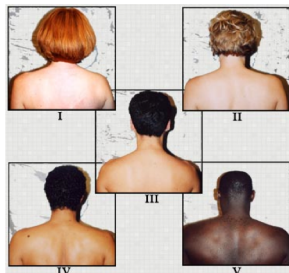


Erfelijkheid; in hoeverre is melanoom erfelijk?

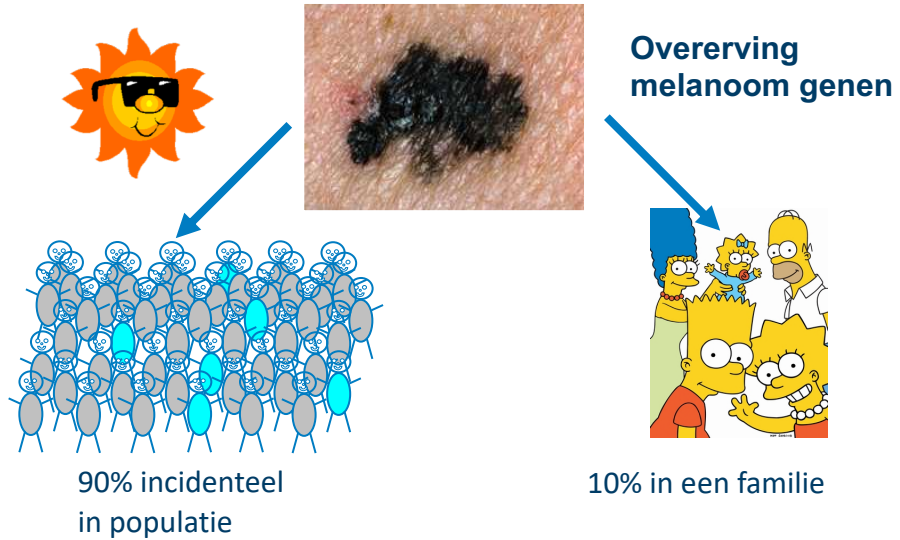
Nelleke Gruis
Huidziekten, LUMC
15 DECEMBER 2018



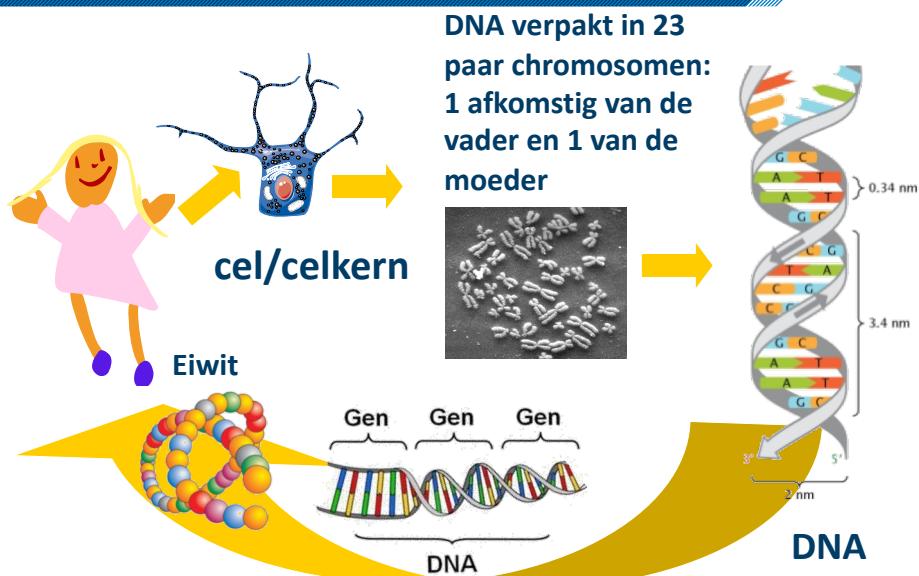
Melanoom Risico Factoren



Het voorkomen van melanoom

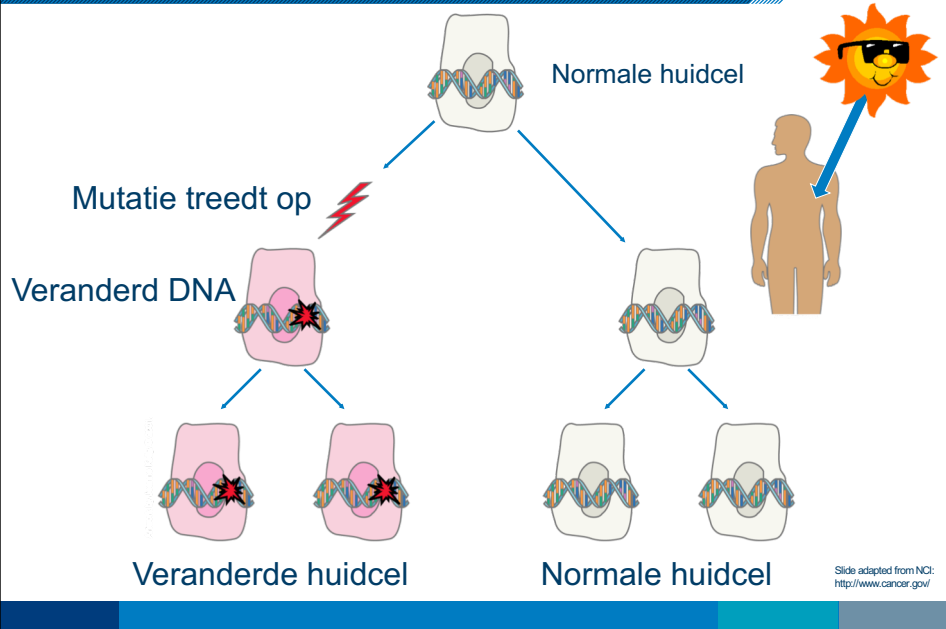


DNA: het erfelijk materiaal

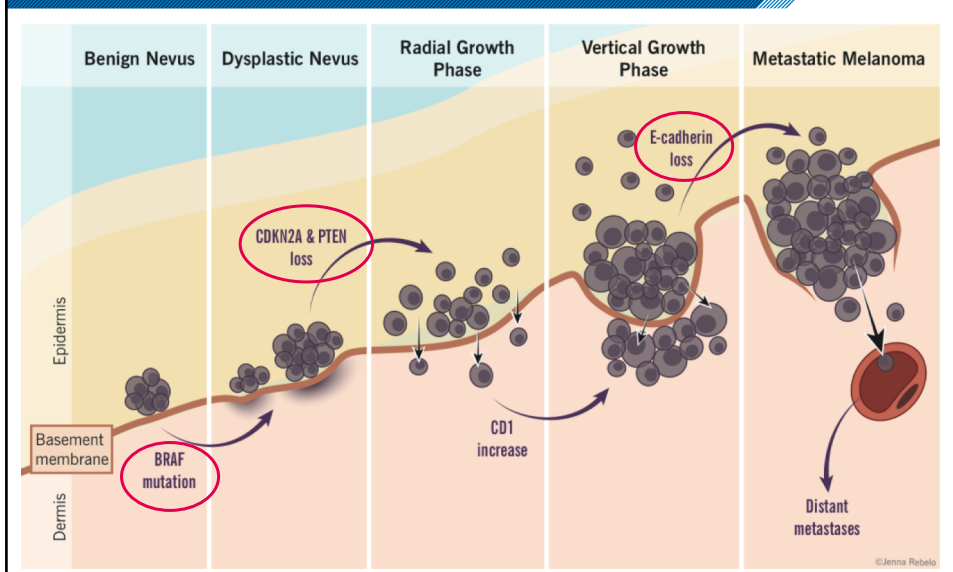


Adapted from Pray, L. (2008) . Nature Education 1(1):100

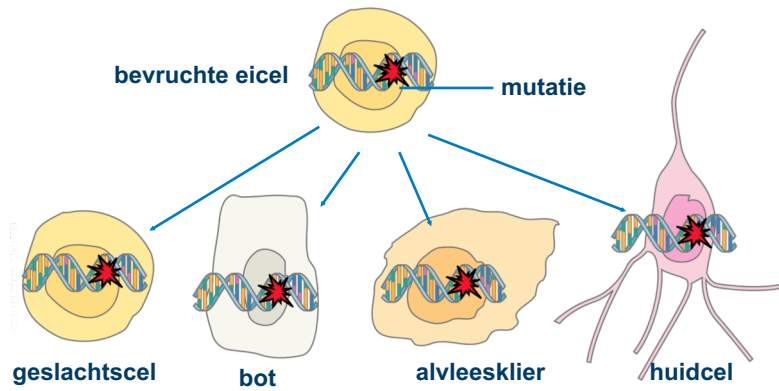
Verkregen (verandering) mutatie door zonlicht



Verlies van gecontroleerde celdeling- melanoom vorming



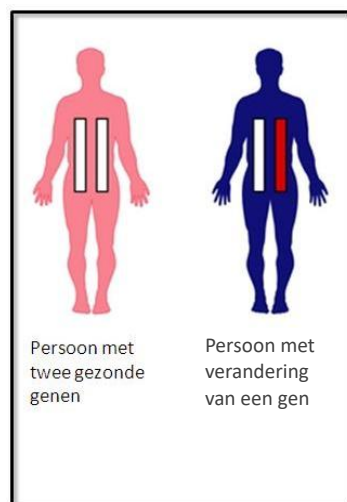
Geërfde verandering in DNA



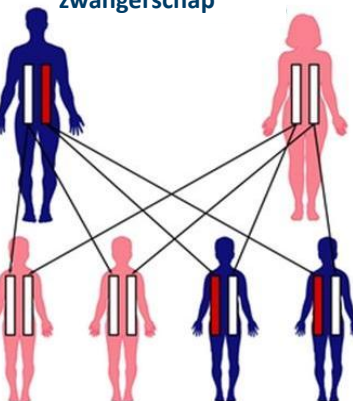
Verandering in DNA in alle cellen van het lichaam

Slide adapted from NCI:
<http://www.cancer.gov/>

Overerving van verandering in DNA



Er is 50% kans om een verandering van een gen over te dragen bij elke zwangerschap



Aangepast naar: <https://www.hebon.nl/borst-eierstokkanker-erfelijheid/erfelijheid-en-kanker/erfelijke-kanker?id=20>

Familiair melanoom: zoektocht naar de verandering in erfelijk materiaal: gen identificatie



THE DYSPLASTIC NEVUS SYNDROME
clinical and fundamental aspects



Ann. Hum. Genet. (1986), 50, 249-258
Printed in Great Britain

249

Clinical and genetic studies in six Dutch kindreds with the Dysplastic Naevus Syndrome

By W. BERGMAN,* A. PALAN† and L. N. WENT†
Department of Dermatology* and Human Genetics†, University Medical Centre,
Leiden, The Netherlands

SUMMARY

In an ancient fishing village in the neighbourhood of Leiden a cluster of melanoma-prone families was detected. In these families atypical precursor naevi were recognizable in many melanoma patients and in their relatives. This combination of symptoms is called the Dysplastic Naevus Syndrome (DNS). The spectrum of clinical signs characterizing the phenotype of the DNS ranged from apparent lack of gene-expression through minimal to obvious manifestations.

Genetic analysis of six pedigrees revealed an autosomal dominant mode of inheritance, with a very variable expressivity of the gene, which is also rather frequently non-penetrant. The total number of family members (affected or at risk) was 314, 243 of which were alive and were personally examined by us. In the six pedigrees a total of 33 patients with melanoma occurred.

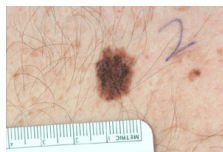
In thirty patients with multiple atypical naevi, the clinical diagnosis of DNS was histologically verified. A further thirty-six patients with several atypical naevi were also regarded as gene carriers.

Fifteen 'normal' individuals had to be gene-carriers on the basis of their position in the

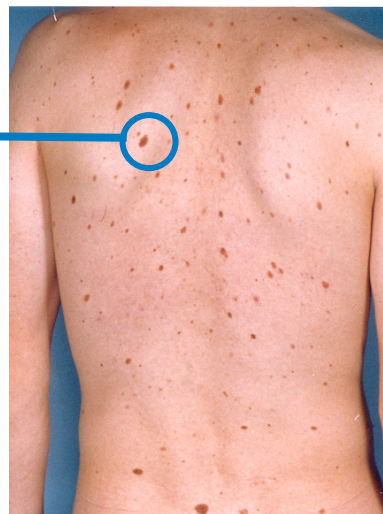
Hoe kan een familielid er uit zien?

atypische
(=dysplastische)
moedervlek

20%



melanoom



Hoe kan een familielid er uit zien?

atypische
(=dysplastische)
moederlek



Dysplastisch **N**evus **S**yndroom (DNS)=

Familial **A**typical **M**ultiple **M**ole and **M**elanoma (FAMMM) syndroom=
familiair melanoom



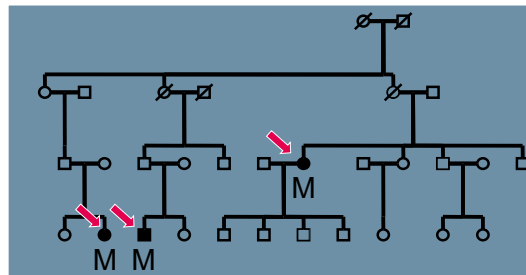
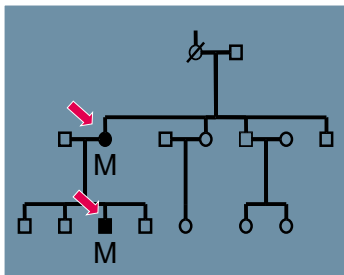
Familiair melanoom zoektocht naar melanoomgen

Arts-Patiënt relatie

Melanoom familie (uitgangssituatie onderzoek)

Melanoom in 2 eerstegraads verwanten

Melanoom in ≥ 3 familieleden



Het vinden van het eerste melanoomgen: 1994

Assignment of a Locus for Familial Melanoma, MLM, to Chromosome 9p13-p22

Lisa A. Cannon-Albright,* David E. Goldgar, Laurence J. Meyer, Cathryn M. Lewis, David E. Anderson, Jane W. Fountain, Monika E. Hegi, Roger W. Wiseman, Elizabeth M. Petty, Allen E. Bale, Olufunmilayo I. Olopade, Manuel O. Diaz, David J. Kwiatkowski, Michael W. Piepkorn, John J. Zone, Mark H. Skolnick

Science 1992;258:1148



Mogelijke lokatie op chromosoom 9

2 jaar

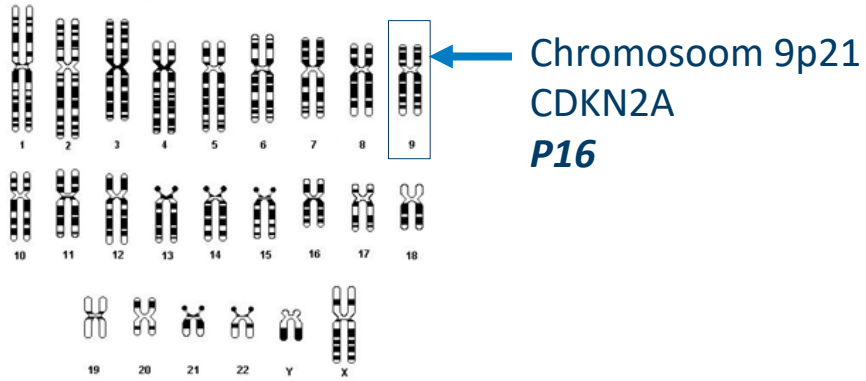
A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types

Alexander Kamb,* Nelleke A. Gruis, Jane Weaver-Feldhaus, Qingyun Liu, Keith Harshman, Sean V. Tavtigian, Elisabeth Stockert, Rufus S. Day III, Bruce E. Johnson, Mark H. Skolnick

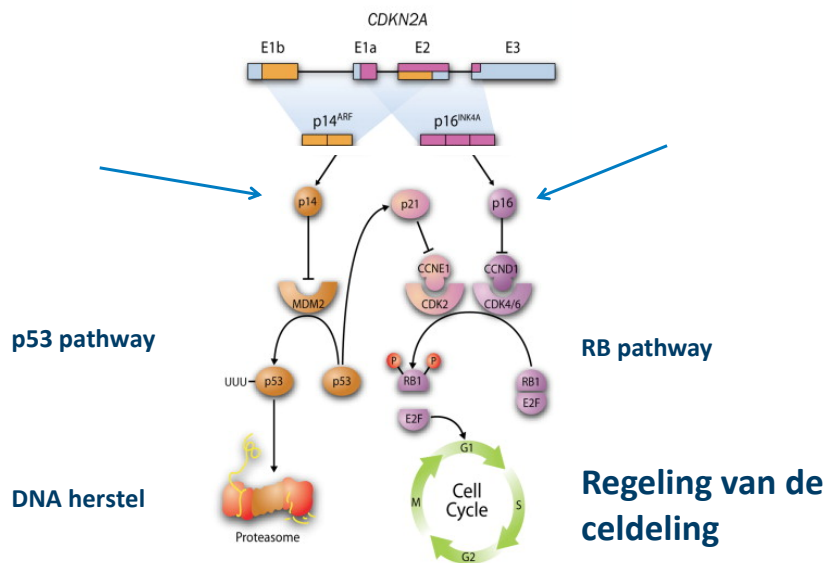
Science 1994;264:436-40

Vinden van melanoomgen op chromosoom 9

Identificatie eerste melanoom gen: CDKN2A

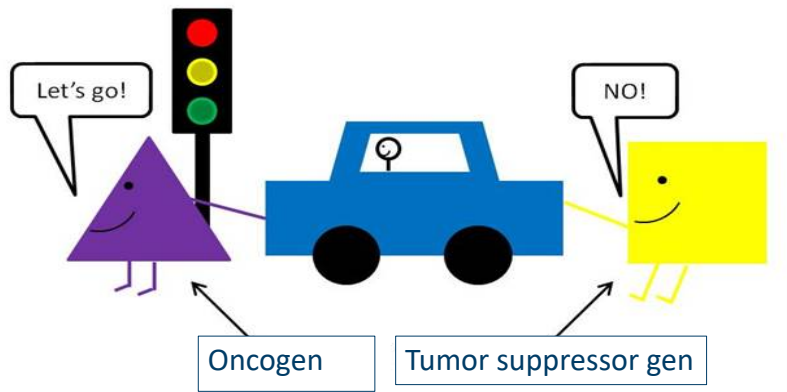


CDKN2A gen: structuur en functie



CDKN2A gen is een tumor suppressor gen (remgen)

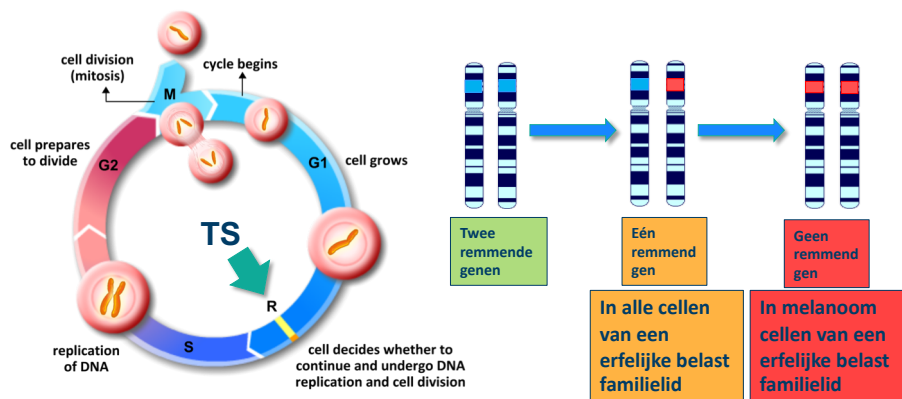
Bij een stoplicht



17

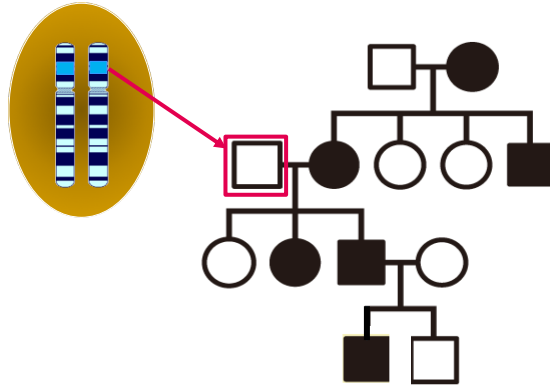
Werking tumor suppressor gen

Genen die normaal de celdeling ONDERDRUKKEN
(SUPPRESS/rem)



Niet erfelijk

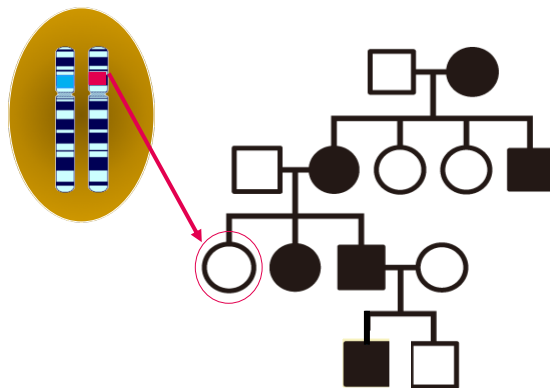
Huid cel



19

Erfelijk

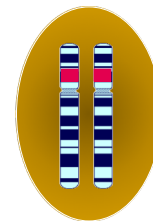
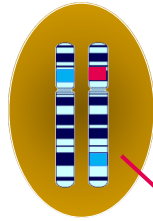
Huid cel



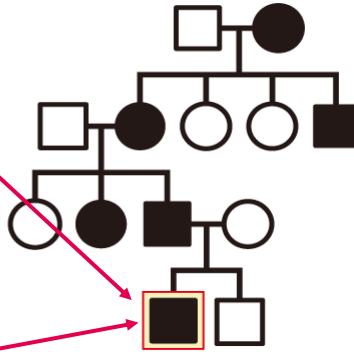
20

Erfelijk

Huid cel

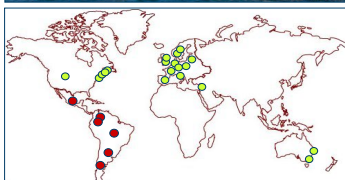


Melanoom cel



21

Kennis verzamelen over familiair melanoom



International melanoma genetics consortium (1997)
GenoMEL

Kennis verzamelen over familiair melanoom

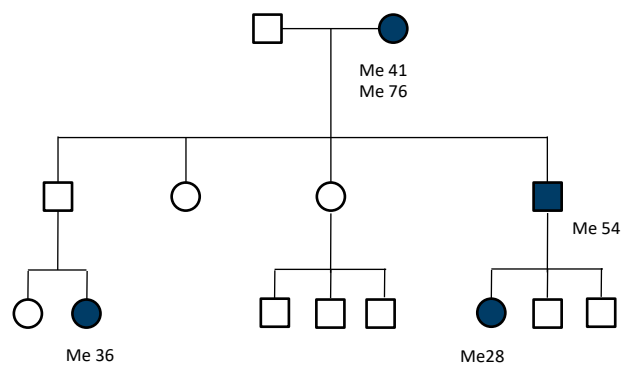
GenoMEL database	Aantal Families	Aantal deelnemers	Aantal melanoom pat.	Enquete woonplaats	Enquete zonblootstelling	Moeder vlek en huidskleur	CDKN2A test
Total	1028	10570	1486	2254	2047	1199	3525



Samenwerking in het LUMC:

- Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
- Klinische Genetica
- Maag darm lever ziekten
- Huidziekten

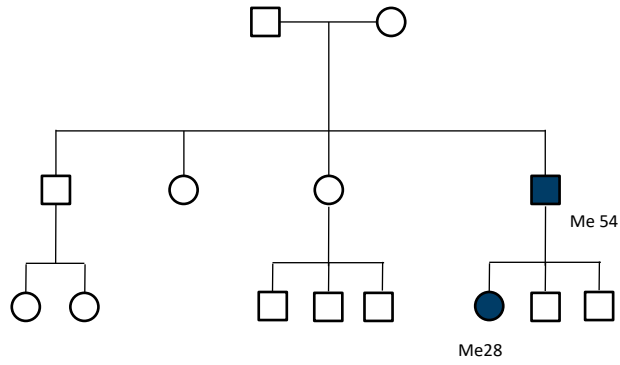
Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen



Drie of meer verwanten met melanoom

Dia met dank aan T Potjer, klinische genetica LUMC

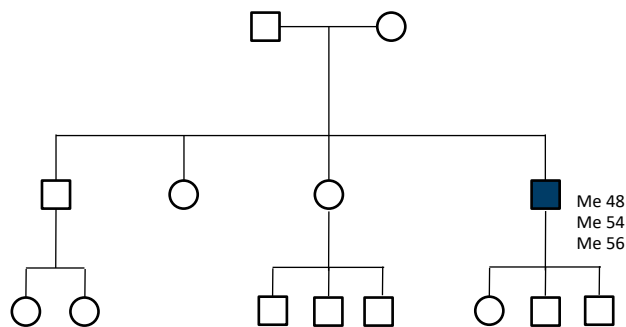
Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen



Twee eerstegraads verwanten met melanoom

Dia met dank aan T Potjer, klinische genetica LUMC

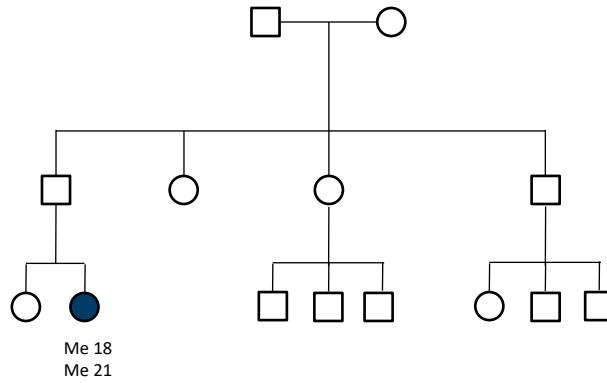
Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen



Iemand met meerdere melanomen

Dia met dank aan T Potjer, klinische genetica LUMC

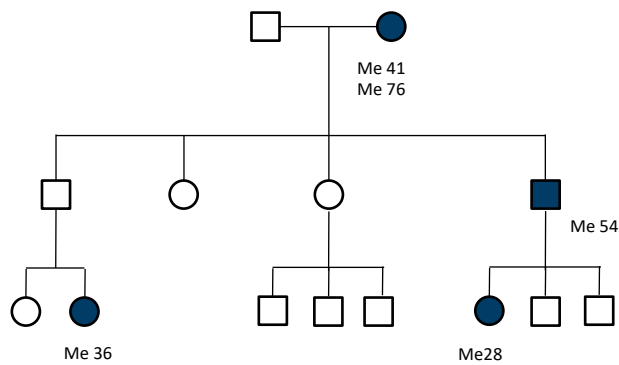
Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen



Melanoom op zeer jonge leeftijd

Dia met dank aan T Potjer, klinische genetica LUMC

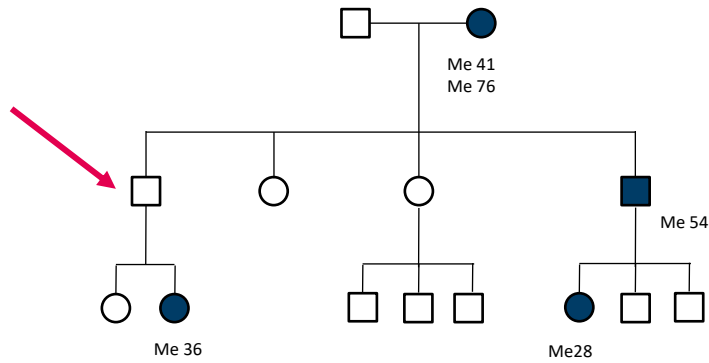
Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen



CDKN2A afwijking in 40% melanoom families wereldwijd

Goldstein et al., J Med Genet. 2007; 44:99-106

Kans op het vinden van afwijking CDKN2A gen

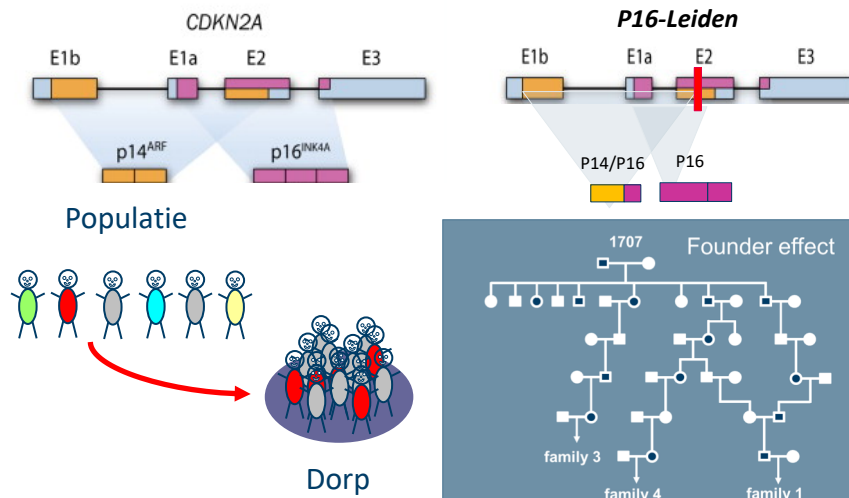


Risico op ontwikkelen melanoom bij afwijking CDKN2A gen in je leven is 70%

Bishop et al., J Natl Cancer Inst. 2002;94:894-903

Wat weten we van CDKN2A afwijkingen in NL?

In 42% van NL melanoom families: 19bp-deletion in exon 2: 'p16-Leiden' mutatie



P16-Leiden mutatie en moedervlekken

P16-Leiden drager



P16-Leiden niet-drager



buitenkant zegt niets over de binnenkant:
moedervlekken zijn niet altijd gerelateerd
aan p16-Leiden en andersom



P16-Leiden mutatie en andere vormen van kanker

Site	(n=499) P16-Leiden dragers			(n=1029) niet-dragers		
	Observed	Expected	RR (95% CI)	Observed	Expected	RR (95% CI)
Bone	0	0.04	0 (0-92.2)	0	0.18	0 (0-20.5)
Female breast	6.3	2.95	2.1 (0.7-4.9)	4.7	8.78	0.5 (0.1-1.3)
Digestive	8.1	2.97	2.7 (1.2-5.8)	6.9	10.97	0.6 (0.2-1.3)
Eye/brain*	3.4	0.3	11.4 (2.1-34.1)	0.6	1.25	0.5 (0-5.8)
Female genital	4	1.15	3.5 (0.9-10.1)	0	3.4	0 (0-1.1)

Risico alvleesklierkanker: 15-20%
Sterk verband met roken!

Thyroid	0	0.11	0 (0-33.5)	2	0.45	4.5 (0.5-19.5)
Unknown	2	0.74	2.7 (0.3-11.8)	0	2.81	0 (0-1.3)
Urinary	1.4	0.89	1.6 (0-8.1)	1.6	3.64	0.4 (0-2)
All cancers	75.3	15.04	5 (3.9-6.3)	46.7	56.86	0.8 (0.6-1.1)
All except nonmelanoma skin cancer	63.2	14.5	4.4 (3.3-5.6)	33.8	54.61	0.6 (0.4-0.9)

De Snoo et al., Clin Cancer Res 2008; 14, 7151

P16-Leiden lijkt kanker syndroom

Kanker soort	Risico
melanoom	70%
alvleesklierkanker	20%
mond-keelkanker	↑↑
longkanker	↑↑
andere vormen van huidkanker	↑

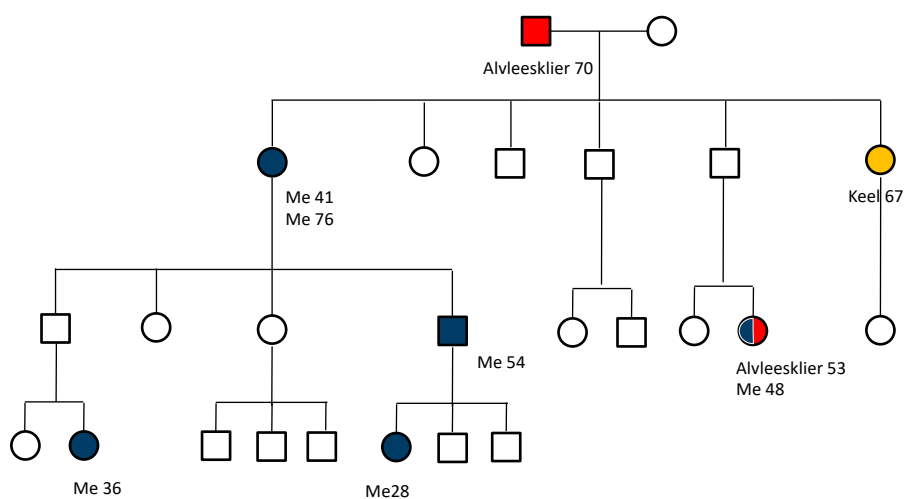
Implicaties voor behandeling?

33

Insert > Header & footer

20-dec.-18

Kennis verzamelen over familiair melanoom



Wanneer naar de klinisch geneticus in NL?

Een familie met:

- 3 verwanten met melanoom (of 2 eerstegraads)
- 2 verwanten met melanoom en 1 verwant met alvleesklierkanker

Een persoon met:

- 3 of meer melanomen
- melanoom < 18 jaar
- zowel melanoom als alvleesklier of kanker in mond of keel

35

Uitkomst van genetisch onderzoek

In NL heeft :

- 80% de specifieke P16-Leiden afwijking (\pm 130 families)
- 20% een andere mutatie in het CDKN2A gen (\pm 40 families)

Wat als je de P16-Leiden afwijking hebt:

- (gezonde) familieleden in aanmerking voor voorspellend DNA onderzoek
- vanaf 18+ halfjaarlijkse controle van de huid
- vanaf 45+ jaarlijkse MRI van de alvleesklier
- leefstijladviezen: voorzichtig met de zon, niet verbranden, stop met roken
- kinderwens: reageerbuis baby gecombineerd met genetische diagnostiek (pre-implantatie genetische diagnostiek)

36

Behandeling bij erfelijk melanoom

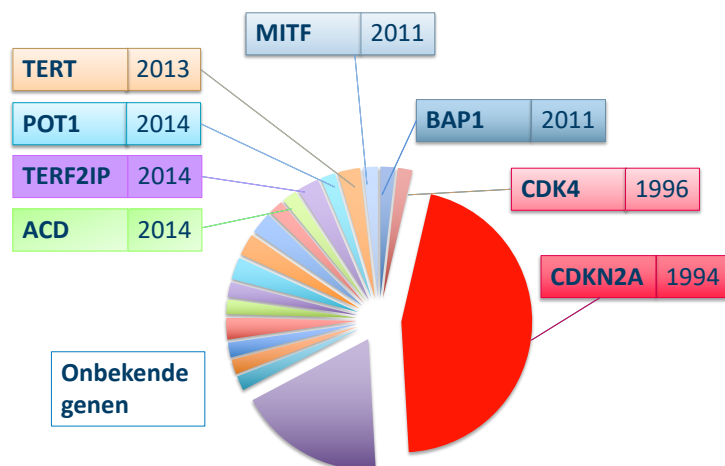
Behandeling van (uitgezaaid) erfelijk melanoom is gelijkwaardig aan incidenteel melanoom

Immunotherapie lijkt beter te werken bij erfelijk melanoom

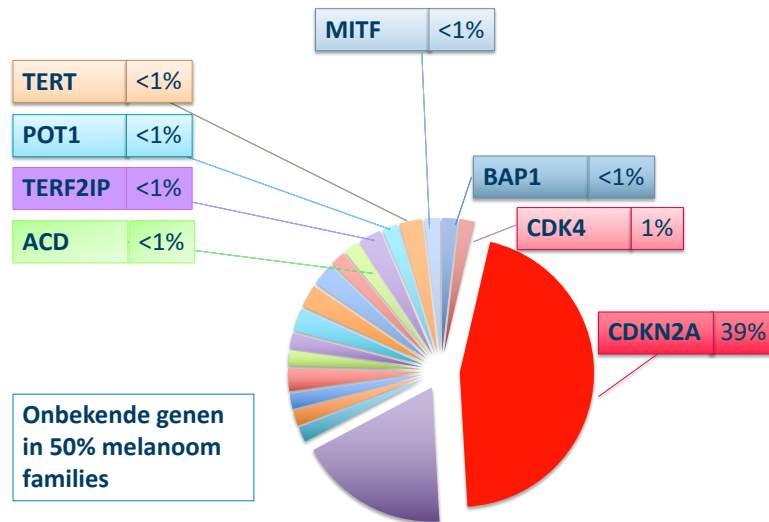
Helgadottir H, et al. (2018) Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline CDKN2A mutations. Journal of medical genetics: DOI 10.1136/jmedgenet-2018-105610

37

Familiaire melanoomgenen na > 30 jaar onderzoek



Percentage families met afwijking in melanoomgen



Erfelijk melanoom, wat hebben we besproken?

- CDKN2A gen is het belangrijkste melanoomgen
- CDKN2A gen verklaart niet altijd het voorkomen van atypische moedervlekken
- Andere vormen van kanker komen vaker voor in families met een CDKN2A afwijking:
 - alveesklierkanker
 - mond/keel kanker
 - longkanker
 - andere vormen van huidkanker
- Wanneer naar de klinisch geneticus
- CDKN2a gen is niet het enige melanoomgen



HARTELIJK DANK!



ZIJN ER NOG VRAGEN ?