



RETINOBLASTOMA:
MOLECULAR GENETICS AND
CLINICAL CONSEQUENCES



Charlotte Johanna Dommering



R



Erfelijkheid, algemeen

- Cellen = bouwstenen
- Genen = erfelijke eigenschappen
 - Gemaakt van DNA
 - 20.000
 - Mutatie = afwijking in DNA
 - Kan leiden tot erfelijke ziekte
- Retinoblastoom (Rb)-gen



R

Retinoblastoom en erfelijkheid

–40% erfelijk

- Mutatie in het DNA van Rb-gen
- Zowel eenzijdig als tweezijdig
- Ook verhoogde kans andere soorten kanker
- Eerste in de familie of meer familieleden met Rb
- 50% kans op dragerschap voor kinderen

–60% niet-erfelijk

- Altijd eenzijdig
- Altijd de enige in de familie



Rb register

- Rb register: alle Rb patiënten in Nederland vanaf 1862
- ±1200 patiënten



cohort 1862-2005.sav [DataSet2] - IBM SPSS Statistics Data Editor

	rbnr	Geboortedatum	OD	overleden	sex	Type	Therapie	Therapy	Diagnosedatum	Diagnos	sectumo	Diagno
									rb	gsaarMC	r1	aarR
1	1	19.09.1864	02-Aug-1908	1,00	2	0 enucl OS op 29-08-1866		4		1896		18
2	2	06.06.1870	01-Nov-1875	1,00	1	0 enucl OD op 12-06-1875		4		1875		18
3	3	14.01.1875	21-Jun-1949	1,00	1	0 enucl OS op 12-09-1878		4		1876	185,9	18
4	4	18.12.1874	20-Nov-1878	1,00	1	0 enucl OD op 20-11-1878		4		1877		18
5	5	29.09.1876	01-Jan-1959	1,00	2	0 enucl OS op 04-10-1882		4		1882		18
6	6	15.02.1878	04-May-1882	1,00	1	0 enucl OS op 21-07-1880		4		1880		18
7	7	20.06.1878	25-Apr-1941	1,00	1	1 enucl OD in 1882		4		1882	162,9	18
8	8	17.04.1880	28-Mar-1883	1,00	2	1 geen		5		1882		18
9	9	07.05.1880	12-Jan-1883	1,00	2	1 geen		5	03.06.1882	1882		18
10	10	22.09.1880	07-Nov-1883	1,00	2	0 enucl OS????		4		1883		18
11	11	11.12.1880	01-Oct-1885	1,00	2	0 enucl OD op 09-09-1884		4		1884		18
12	12	24.12.1880	25-Sep-1881	1,00	1	0 geen		5		1881		18
13	13	13.03.1881	14-Dec-1946	1,00	1	0 enucl OD in 1884		4		1884		18
14	14	15.06.1881	03-Apr-1909	1,00	2	0 enucl OS in 1883		4		1883		18
15	15	26.07.1883	04-Dec-1897	1,00	2	0 enucl OD op 09-10-1884		4		1884		18
16	16	17.02.1883	17-Mar-1885	1,00	2	1 geen		5				18
17	17	28.09.1883	25-Mar-1886	1,00	2	0 enucl OD op 10-03-1883		4		1886		18
18	18	14.04.1884	04-Dec-1885	1,00	1	1 geen		5				18
19	20	04.10.1885	22-Aug-1888	1,00	1	0 enucl OD op 20-08-1888		4		1888		18
20	21	23.01.1886	05-Feb-1890	1,00	1	1 enucl OD????		4				18
21	22	02.04.1887	27-Nov-1887	1,00	1	1 geen		5				18
22	23	17.01.1888	19-Oct-1962	1,00	1	0 enucl OS in jan 1892		4	01.07.1891	1891		18
23	24	14.11.1890	11-Jun-1894	1,00	2	0 enucl OS op 21-04-1894		4				18



R



Onderzoek

1. Alle mutaties in Rb-gen in Nederland
2. Beslissingen rond **kinderwens** van mensen met verhoogde kans op kind met Rb
3. Verband tussen IVF (reageerbuisbevruchting) en Rb?



R

Mutaties in Rb-gen (1)

- Tweezijdig of familiair Rb:
 - 92% mutatie gevonden
 - 8% geen mutatie, maar moet er wel zijn!
- Niet-familiair, eenzijdig Rb: 10% mutatie



R

Mutaties in Rb-gen (2)

- Relatie type mutatie Rb-gen met andere kanker later in leven
 - Eén type mutatie extra verhoogde kans op kanker
 - Ander type mutatie juiste minder verhoogde kans op kanker



R



Kinderwens (1)

- Interviews en vragenlijsten over keuzes ten aanzien van het krijgen van kinderen
 - afwachten
 - afzien van kinderen
 - onderzoek tijdens zwangerschap (vlokkentest)



- Welke factoren van invloed op deze keuzes?



R



Kinderwens (2)

- Belangrijkste factor van invloed:
de GEVOELSkans, niet de objectieve kans
- Mensen veranderen van mening



R



Kinderwens (3)

- Gebruik vlokcentest (onderzoek tijdens zwangerschap) voor erfelijk Rb vergeleken met andere erfelijke kanker
 - Rb: 12%
 - Vaker dan erfelijke borstkanker en erfelijke darmkanker
 - Vergelijkbaar met andere erfelijke kanker op kinderleeftijd



IVF en Rb

- Eerdere studie (Moll et al. 2003) verhoogde kans op Rb na IVF, 1995-2002
- Periode tot 2007 uitgebreid: opnieuw licht verhoogde kans aangetoond Rb na IVF
- Vooral door 1995-2002 (eerder onderzochte periode)



R



Aanbevelingen

- Stroomdiagram voor diagnostiek en risico's
- Internationaal onderzoek Rb, mutaties en opnieuw kanker

- Aanbevelingen voor counseling

- Bespreek gevoelskans

- Laagdrempelige follow-up

- Nader onderzoek IVF kinderen

- Gespecialiseerd centrum



Retinoblastoom Centrum Nederland

Non-familial or Rb
Etiology
DNA tumour available

Test DNA from Rb tumour
for RB1 mutations

2 RB1 mutations in tumour

1 RB1 mutation in tumour

No RB1 mutation in tumour

Test tumour for MYC-N
amplification

Test DNA blood for tumour RB1 mutations

Test DNA from blood
for RB1 mutations

No MYC-N
amplification

MYC-N
amplification

Blood negative
for RB1 mutations

Blood positive
for RB1 mutation

Blood negative
for RB1 mutations

Very likely non-hereditary
- Sibs: probably no increased risk → no OS
- Children: probably no increased risk → probably no OS, more research needed

~1% chance of germline RB1 mosaicism
- Continue OS
- Sibs: risk Rb not increased, no OS
- Future children: test for RB1 tumour mutations
- positive: high risk Rb: OS1
- negative: risk Rb not increased, no OS

Hereditary Rb
- Continue OS
- Children: test for RB1 mutation
- positive: high risk Rb: OS1
- negative: risk Rb not increased, no OS

Test DNA parents for RB1 mutation:
- positive: hereditary Rb, risk for sibs 50%
- negative: 33% risk for sibs based on germ cell mosaicism

Test sibs for RB1 mutation:
- positive: high risk Rb: OS1
- negative: risk Rb not increased, no OS



