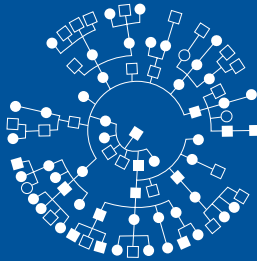


ERFELIJKE TUMOREN

RICHTLIJNEN VOOR
DIAGNOSTIEK EN PREVENTIE

2005



STICHTING OPSPORING ERFELIJKE TUMOREN



VERENIGING KLINISCHE GENETICA NEDERLAND
WERKGROEP KLINISCHE ONCOGENETICA

Erfelijke Tumoren: Richtlijnen voor diagnostiek en preventie

Uitgave van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en de Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica.

1996 - eerste druk

2001 - tweede druk

2005 - derde druk

Copyright © 2005: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

ISBN 90-806183-1-4

Inhoud	pagina
• Inleiding	4
• Familiair Mamma/Ovariumcarcinoom	6
• Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom	10
• Li-Fraumeni Syndroom	14
• Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom/Lynch Syndroom	17
• Familiair Colorectaal Carcinoom	21
• Familiaire Adenomateuze Polyposis (APC-en <i>MUTYH</i> -geassocieerde polyposis)	24
• Peutz-Jeghers Syndroom	30
• Familiair/Hereditair Maagcarcinoom	33
• Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom	36
• Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	38
• Multipele Endocriene Neoplasie Type 2	41
• Hereditair Prostaatacarcinoom	44
• Ziekte van Von Hippel-Lindau	46
• Familiair Paraganglioom/Glomustumor/Feochromocytoom	48
• Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren	52
• Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren	56
• Vereniging Klinische Genetica Nederland/ Werkgroep Klinische Oncogenetica	59
• Belangrijke adressen	60

Inleiding

De ontdekking van genen die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker heeft de aandacht voor families met een erfelijke aanleg voor tumoren aanzienlijk doen toenemen. Identificatie van mensen met een verhoogd risico op genetische gronden biedt de mogelijkheid van gerichte preventie en vroege opsporing van kanker. DNA-diagnostiek biedt in een toenemend aantal families de mogelijkheid om vast te stellen of iemand drager is van een gemuteerd gen dat later in het leven aanleiding kan geven tot de ontwikkeling van kanker. Families met een (mogelijk) erfelijke vorm van kanker vereisen specifieke zorg en begeleiding zowel rond de toepassing van de diagnostiek als bij de levenslange follow-up.

In Nederland bestaan 10 poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren verbonden aan de universitair medische centra en de gespecialiseerde kankercentra. Binnen deze poliklinieken werken klinisch genetici, moleculair genetici, chirurgen, internisten, gynaecologen, MDL-artsen, radiologen, pathologen, dermatologen, andere medische specialisten en psychosociale hulpverleners nauw samen. De klinisch geneticus coördineert het erfelijkheidsonderzoek, stelt de indicatie voor DNA-onderzoek, maakt de uiteindelijke risicoschatting en geeft informatie over de mogelijkheid van periodiek onderzoek. Voor advisering omtrent en uitvoering van preventieve maatregelen wordt de patiënt (terug) verwezen naar de betreffende specialisten. De aanbevolen richtlijnen zijn gebaseerd op een consensus binnen de betreffende landelijke werkgroepen en/of internationale richtlijnen.

Sinds 1985 bestaat een landelijke registratie van families met erfelijke aanleg voor tumoren, opgezet door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET). De doelstellingen van de registratie zijn het bevorderen van periodiek onderzoek, het waarborgen van de continuïteit van de follow-up en de evaluatie van de effectiviteit van de screeningsprotocollen op lange termijn.

Door de snel toenemende kennis op het gebied van erfelijke tumoren zijn de diagnostische mogelijkheden, risicoprofielen en richtlijnen voor periodiek onderzoek aan voortdurende verandering onderhevig. Daarbij worden huisartsen en medische specialisten

door de ruime aandacht die de media aan de nieuwe ontdekkingen schenken steeds vaker geconfronteerd met vragen van de kant van patiënten en familieleden. Om deze redenen hebben wij voor de medische praktijk deze beknopte handleiding samengesteld. De handleiding bevat informatie over de diagnostische criteria, de kenmerken van de meest voorkomende vormen van erfelijke tumoren, DNA-diagnostiek en de richtlijnen voor periodiek onderzoek en preventieve chirurgie. Verder wordt informatie gegeven over de organisatie en werkwijze van de poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren. Ten slotte treft u een overzicht aan van de landelijke werkgroepen en de patiëntenverenigingen.

Opgemerkt dient te worden dat de waarde van vele richtlijnen voor periodiek onderzoek nog niet is aangetoond; de waarde van deze programma's wordt thans geëvalueerd. Deze algemene richtlijnen dienen ter oriëntatie. In het individuele geval zal het eigen afdelingsbeleid, de omstandigheden van de individuele patiënt en de eventueel ter beschikking komende nieuwere inzichten het beleid van de betrokken artsen mede bepalen. De richtlijnen zijn samengesteld met de inbreng van velen die betrokken zijn bij de zorg voor families met erfelijke tumoren. Het is de bedoeling om dit richtlijnenboekje elke 3 à 4 jaar te herzien. De opstellers van de richtlijnen houden zich aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Leiden/Amsterdam, november 2005

Dr H.F.A. Vasen, internist, namens de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en de landelijke werkgroepen Erfelijke Tumoren

Dr A.H.J.T. Bröcker-Vriends en Dr F.H. Menko, klinisch genetica, namens de Werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland

Correspondentie:

Dr H.F.A. Vasen, e-mail: hfavasen@stoet.nl

Dr F.H. Menko, e-mail: fh.menko@vumc.nl

Dr A.H.J.T. Bröcker-Vriends, e-mail: Bocker@lumc.nl

Familiair Mamma/Ovariumcarcinoom

Prevalentie:

- Ongeveer 15% van alle mammacarcinoompatiënten heeft een eerste- of tweedegraads familielid met mammacarcinoom. Slechts 5% van alle gevallen wordt veroorzaakt door mutaties in hoog penetrante autosomaal dominant overervende genen.

Risico voor familieleden:

- Het risico op mammacarcinoom is afhankelijk van het aantal verwanten met mammacarcinoom, de graad van verwantschap en de leeftijd waarop de diagnose gesteld is. In tabel 1 kan men de cumulatieve risico's aflezen voor gezonde familieleden in relatie tot een of twee eerstegraads verwanten met mammacarcinoom en de leeftijd waarop de diagnose gesteld is.

Tabel 1. Cumulatief risico (%) op mammacarcinoom bij positieve familieanamnese (naar Claus et al 1994).

Leeftijd diagnose familie lid (jr)	Aantal eerstegraads familieleden met mammacarcinoom						
	1 eerstegraads familie lid	Twee eerstegraads familieleden					
		Leeftijd diagnose 2e eerstegraads familielid (jr)					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
20-29	21%	48%	46%	43%	40%	35%	31%
30-39	16%		44%	40%	35%	30%	25%
40-49	13%			35%	30%	25%	20%
50-59	11%				24%	19%	16%
60-69	10%					16%	13%
70-79	9%						11%

Voorbeeld: zus met mammacarcinoom 35 jaar en moeder met mammacarcinoom 47 jaar: cumulatief risico: 40%

Indicatie voor periodiek onderzoek en verwijzing naar de klinisch geneticus:

- Bij een cumulatief risico op basis van de familiale belasting van 20% of meer is er een indicatie voor periodiek onderzoek.
- Bij een cumulatief risico van 30% of meer is verwijzing naar polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren geïndiceerd. Zie Tabel 2 en 3 voor de overige indicaties.

Tabel 2. Richtlijn voor het adviseren van vrouwen (zonder mammacarcinoom) met mammacarcinoom in de familie (CBO 2000)

Mammacarcinoom in de familie	Aantal verwanten*	Mammacarcinoom < 50 jaar	Mammacarcinoom > 50 jaar
Aantal eerstegraads familieleden *	1	Periodiek onderzoek ¹	Geen onderzoek
	2	Tel. consult KGC/PET ***	Periodiek onderzoek ¹
	3	Verwijzing KGC/PET	Verwijzing KGC/PET
Aantal tweedegraads familieleden **	1	Geen onderzoek	Geen onderzoek
	2	Tel. consult KGC/PET	Periodiek onderzoek ¹
	3	Tel. consult KGC/PET	Tel. consult KGC/PET
¹ Leeftijd <50 jaar: jaarlijks mammografie en palpatieonderzoek door arts vanaf 35e jaar tenzij het KGC/PET anders adviseert.			
¹ Leeftijd 50-75 jaar: ten minste 1x/2 jaar mammografie, zo mogelijk in kader van landelijk bevolkingsonderzoek tenzij KGC/PET anders adviseert.			

NB 1: Eén eerstegraads verwant met mammacarcinoom tussen 40 en 50 jaar is in geval van relatief grote familie geen indicatie voor periodiek onderzoek.

NB 2: Indien combinatie van eerste- en tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, ovariumcarcinoom of prostaatcarcinoom <60 jaar overleggen met KGC/PET*.

* eerstegraads verwanten: kinderen, ouders, broers en zusters van de vrouw

** tweedegraads verwanten: kinderen van broers en zusters, grootouders, ooms en tantes van de vrouw

*** KGC = Klinisch Genetisch Centrum, afdeling Klinische Genetica;
PET = Polikliniek Erfelijke Tumoren

Tabel 3. Indicaties voor verwijzing naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren

Mammacarcinoom	Ovariumcarcinoom
- één patiënt met mammacarcinoom <35 jaar	- ovariumcarcinoom <50 jaar
- bilateraal mammacarcinoom met eerste tumor <50 jaar	- ovariumcarcinoom en mammacarcinoom in dezelfde tak van de familie of bij één patiënte
- mammacarcinoom <50 jaar en ovariumcarcinoom in dezelfde tak van de familie	
- man met mammacarcinoom en in dezelfde tak van de familie ook mammacarcinoom bij een vrouw	
- twee eerstegraads verwanten met mammacarcinoom waarvan één tumor <50 jaar	
- meerdere eerste- en tweede-graads verwanten met mammacarcinoom	

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Op basis van de familiegegevens stelt de klinisch geneticus de indicatie.
- Indien kans op *BRCA1/BRCA2* mutatie >10%, wordt DNA-onderzoek aangeboden.

Periodiek onderzoek mammae:

- Bij een cumulatief risico op basis van familiale belasting van 20-30% is er een indicatie voor het volgende periodieke onderzoek:
 - maandelijks borstzelfonderzoek
 - van 35 tot 50 jaar mammografie en 1x per jaar palpatieonderzoek door huisarts
 - van 50 tot 75 jaar deelname aan bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom
- Bij een cumulatief risico van meer dan 30% is het advies:
 - maandelijks borstzelfonderzoek
 - vanaf 35 jaar jaarlijks mammografie en halfjaarlijks palpatieonderzoek, bij voorkeur door specialist op dit terrein
- Zowel de begin- als de eindleeftijd van het periodiek onderzoek zijn momenteel punt van discussie. Een optie is: vanaf 50 jaar palpatieonderzoek terug naar 1x per jaar, vanaf 60 jaar het tweejaarlijkse bevolkingsonderzoek mammacarcinoom.
- Indien in de familie op bijzonder jonge leeftijd mammacarcinoom voorkomt kan overwogen worden om al vanaf 25 jaar met periodiek onderzoek te starten, bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum en in studieverband (MRI, echografie en/of mammografie).

Periodiek onderzoek adnexa:

- Vrouwen met naast mammacarcinoom <50 jaar ook ovariumcarcinoom in de familie bij een eerste- of tweedegraads verwant
- Twee eerstegraads verwanten of een eerste- en een tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom
 - vanaf 35 jaar: jaarlijks gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie ovaria en bepaling CA125
 - over de eindleeftijd van het periodiek onderzoek bestaat geen consensus.

Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

Erfelijk tumorsyndroom met hoge penetrantie voor mamma- en/of ovariumcarcinoom veroorzaakt door mutaties in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 5-10% van alle gevallen van mamma/ovariumcarcinoom

Kliniek:

- Mamma-, ovarium- en tubacarcinoom op relatief jonge leeftijd
- Lifetime risico op mammacarcinoom 60-80%
- Verhoogd risico op tweede primair mammacarcinoom (maximaal 60%)
- Verhoogd risico op ovarium- en tubacarcinoom: risico hoger bij *BRCA1*- (30-60%) dan bij *BRCA2*-mutatie (5-20%)
- Risico op mammacarcinoom bij de man in families met *BRCA2*-mutatie (risico circa 7%)

Genetische basis:

- *BRCA1*-gen (chromosoom 17)
- *BRCA2*-gen (chromosoom 13)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in ca. 15% van families met mamma/ovariumcarcinoom

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek mammae:

- Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2*
- Niet-geteste vrouwen uit families met een *BRCA1* of *BRCA2* mutatie (d.w.z. vrouwen met een 50% risico op dragerschap)
- Maandelijks borstzelfonderzoek
- Vanaf ca. 25 jaar: halfjaarlijks borstonderzoek door specialist en jaarlijks MRI en vanaf 30 jaar jaarlijks MRI en mammografie
- Geen consensus over de eindleeftijd van het periodieke onderzoek; boven de 60 jaar zou mogelijk het bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom volstaan.

Periodiek onderzoek adnexa:

- Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2*
- Niet-geteste vrouwen uit families met een *BRCA1* of *BRCA2* mutatie (d.w.z. vrouwen met een 50% risico op dragerschap)
- Vanaf 35 jaar: jaarlijks gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie ovaria en bepaling CA125
- Over de eindleeftijd van het periodiek onderzoek bestaat geen consensus.

Risicoreducerende operaties:

- Bilaterale profylactische mastectomie:
 - overwegen bij mutatiedraagsters
 - vanaf 25-jarige leeftijd
 - rest-risico op mammacarcinoom <5%
- Profylactische bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO):
 - aanbieden aan mutatiedraagsters
 - vanaf 40-jarige leeftijd
 - restrisico op coeloomcarcinoom circa 1%

Algemeen:

- De mogelijke risicoverhoging voor mammacarcinoom door pilgebruik ligt rond een factor 1.5. Hiertegenover staat een veel grotere reductie van de kans op ovariumcarcinoom. Hoewel er voor gezonde vrouwen uit mammacarcinoomfamilies vooralsnog geen contra-indicatie bestaat voor het gebruik van orale anticonceptiva, zou een niet-systemische vorm van anticonceptie overwogen kunnen worden.
- Hormonale substitutie kan overwogen worden indien de vrouw geen mammacarcinoom in de voorgeschiedenis heeft.
- Besluitvorming beleid en follow-up mutatie draagsters bij voorkeur in multidisciplinair verband (polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren)

Literatuur:

1. CBO. Het mammacarcinoom: Richtlijn voor screening en diagnostiek. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Utrecht 2000 CBO
2. De Bock GH, Beusmans GHMI, Hinloopen R, et al. NHG-standaard diagnostiek van mammacarcinoom. Huisarts Wet 2002;45:466-72
3. Van Asperen CJ, de Bock GH, van der Horst F, et al. Periodiek onderzoek op mammacarcinoom buiten het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek, op basis van individuele risico-inschatting. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:120-5
4. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-1130
5. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302:643-6
6. Geel van A, Rutgers EJ, Vos-Deckers GC, et al.. Vrouwen met erfelijk risico op mammacarcinoom: consensus van chirurgische vertegenwoordigers van de werkgroepen voor erfelijke tumoren ten aanzien van intensieve controle, diagnos-

- tiek en preventieve ablation. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:874-7
7. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004 Jul 29;351:427-37
 8. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001;345:159-64
 9. Vasen HFA, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJE, Rutgers E, Verheyen R, Oosterwijk J, Beex L. Early detection of breast and ovarian cancer in families families with BRCA mutation. Eur J Cancer 2005;41:549-554
 10. Verheijen RH, Boonstra H, Menko FH, et al. Aanbevelingen voor het beleid bij vrouwen met een erfelijk bepaalde hoge kans op gynaecologische kanker. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:2414-8
 11. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Cancer 1994;73:643-51

Li-Fraumeni Syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

Klassiek Li-Fraumeni Syndroom (LFS):

- Sarcoom <45 jaar plus
- Kanker <45 jaar bij een eerstegraads verwant plus
- Kanker <45 jaar of sarcoom bij een eerste- of tweedegraads verwant in dezelfde tak van de familie

Li-Fraumeni-like Syndroom (LFL):

- Kanker op kinderleeftijd of sarcoom, hersentumor of bijnierschorskanker <45 jaar plus
- Sarcoom, mammacarcinoom, hersentumor, leukemie, bijnierschorskanker bij een eerste- of tweedegraads verwant plus
- Kanker <60 jaar bij een eerste- of tweedegraads verwant in dezelfde tak van de familie

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 50 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Zeer hoog risico op uiteenlopende typen maligne tumoren op de kinderleeftijd en jong-volwassen leeftijd; verhoogde kans op multipele primaire tumoren
- Radiotherapie kan schadelijk zijn (tweede primaire tumoren). Om die reden kan bij afweging van een behandelingsalternatief (mamma-amputatie versus borstsparende procedure met radiotherapie) *p53*-mutatieanalyse in geselecteerde gevallen geïndiceerd zijn (mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd, familiegegevens passend bij LFS/LFL).

Genetische basis:

- *p53*-gen (chromosoom 17)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie bij LFS: 75% en bij LFL: 40%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Komt in principe in aanmerking bij LFS- en LFL-families, patiënten met multipele met LFS-geassocieerde tumoren, met name indien de eerste tumor op jonge leeftijd (<35 jaar) is vastgesteld, bij kinderen met bijnierschorskanker en - ter overweging- bij mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd (<30 jaar)
- Gezien de beperkte mogelijkheden van vroege opsporing en behandeling staat presymptomatisch DNA-onderzoek ter discussie.

Periodiek onderzoek:

- Jaarlijkse algemene controle is optioneel. Voorlichting over vroege verschijnselen van kanker is van belang.
- Er zijn voor de meeste componenten van LFS (sarcoom, hersentumor) geen bewezen nuttige preventieve maatregelen.
- Gezien de mogelijkheid van vroege opsporing van mammacarcinoom wordt periodiek onderzoek aanbevolen vanaf 20-25 jaar. Omdat mammografie wellicht schadelijk is door de stralenbelasting is onderzoek door middel van MRI een alternatief.

Algemeen:

Besluitvorming beleid en follow-up mutatiedraagsters bij voorkeur in multidisciplinair verband (polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren)

Literatuur:

1. Birch JM, Alston RD, McNally RJQ et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-8
2. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-7
3. Frebourg T, Abel A, Bonaitie-Pellie C et al. Le syndrome de Li-Fraumeni: mise au point, données nouvelles et recommandations pour la prise en charge. *Bull Cancer* 2001;88:581-7
4. Laloo F, Varley J, Ellis D et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet* 2003;361:1101-2
5. Nichols KE, Malkin D, Garber JE et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2001;10:83-7
6. Sodha N, Houlston RS, Bullock S et al. Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2002;20:460-2
7. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003;21:313-20

Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC, Lynch Syndroom)

Klinisch-diagnostische criteria:

Amsterdam criteria II: Indien voldaan wordt aan al deze criteria is er waarschijnlijk sprake van HNPCC.

1. Histologisch bewezen colorectaal carcinoom (CRC) of carcinoom van endometrium, dunne darm, ureter of nierbekken vastgesteld bij ten minste drie familieleden, waarvan één een eerstegraads familielid is van de andere twee, en
2. Bij ten minste één van de drie patiënten is de diagnose gesteld <50 jaar-, en
3. Ten minste twee opeenvolgende generaties zijn aangedaan, en
4. Familiaire adenomateuze polyposis is uitgesloten

Gereviseerde Bethesda criteria: Indien voldaan wordt aan een van deze criteria bestaat er verdenking op HNPCC en is er een indicatie voor moleculair genetisch onderzoek van de tumor (zie verder):

1. Patiënt met CRC <50 jaar
2. Patiënt met synchrone of metachrone HNPCC-geassocieerde carcinomen, ongeacht leeftijd¹
3. Patiënt met CRC met MSI-H geassocieerde pathologie ² <60 jaar
4. Patiënt met CRC en een eerstegraads familielid met een HNPCC-geassocieerde tumor¹, een van beide gediagnosticeerd <50 jaar
5. Patiënt met CRC met twee of meer eerste- of tweedegraads familieleden met een HNPCC-geassocieerde tumor¹, ongeacht leeftijd

¹ CRC, carcinoom van endometrium, maag, dunne darm, pancreas, galwegen, pyelum, ureter, ovarium, hersenen, en talgklieradenoom (en carcinoom) en keratoacanthoom.

² Aanwezigheid van tumor infiltrerende lymfocyten, "Crohn's like lymfocyten reactie", mucineuze/zegelring differentiatie of medullair groeipatroon.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 1-5% van alle gevallen van colorectaal carcinoom

Kliniek:

- Lifetime risico op colorectaal carcinoom:
 - *hMLH1/hMSH2*: mannen/vrouwen: 60-70%
 - *hMSH6*: mannen: 65-70%; vrouwen: 30%
 - gemiddelde leeftijd diagnose colorectaal carcinoom is circa 45 jaar; bij *hMSH6* dragers circa 55 jaar
- 60% van de colorectale tumoren zijn gelokaliseerd in het proximale deel van het colon;
- In 25% van de gevallen treden multipele primaire colon-tumoren op; kans op 2e colontumor: 15% na 10 jaar; betere prognose HNPCC in vergelijking met niet-erfelijk colorectaal carcinoom

Andere tumoren:

- Lifetime risico op endometriumcarcinoom:
 - *hMLH1/hMSH2*: 30-40%
 - *hMSH6*: 70%
- Carcinoom van maag, dunne darm, pyelum, ureter, ovarium, hersenen en talgklieradenoom/carcinoom en keratoacanthoom: licht verhoogd risico

Genetische basis:

- DNA mismatch repair (MMR) genen: *hMSH2* (chromosoom 2), *hMLH1* (chromosoom 3), *hMSH6* (chromosoom 2) en zelden *hPMS2* (chromosoom 7)
- Door uitval van de mismatch repairfunctie accumuleren mutaties in microsatellieten van het tumor-DNA (d.i. microsatelliet instabiliteit (MSI)).

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in 50-60% van families die voldoen aan de Amsterdam criteria

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse en immuunhistochemisch (IHC) onderzoek van MMR-eiwitten in tumorweefsel in gespecialiseerde centra als voldaan wordt aan de Bethesda criteria
- Afhankelijk van uitslag MSI- en IHC-onderzoek, mutatieanalyse MMR-genen bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jongvolwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers
- Colorectaal carcinoom: 1x/1-2 jaar vanaf 20-25 jaar colonoscopie
endometriumcarcinoom: 1x/jaar vanaf 30-35 jaar gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie; bij afwijkingen aanvullend onderzoek (microcuretage)
- Andere tumoren (maag, urinewegen): periodiek onderzoek indien deze tumoren bij ten minste twee familieleden of bij een familielid op jonge leeftijd voorkomen: vanaf 30-35 jaar: gastroscopie 1x/1-2 jaar, cytologisch onderzoek urine 1x/jaar
- Bij families die voldoen aan Amsterdam criteria maar waarbij geen MSI in de colorectale tumoren wordt vastgesteld: periodiek onderzoek te overwegen als bij familiair colorectaal carcinoom.

Risicoreducerende operaties:

- Overwegen bij jonge patiënten (<60 jr) met door screening gevonden coloncarcinoom: subtotale colectomie en ileorectale anastomose vanwege verhoogd risico op tweede primaire colontumor; post-operatieve follow-up van rest colon: 1x/1-2 jaar
- Bij uitzondering profylactische colectomie bij mutatiedragers
- Bespreek de mogelijkheid van prophylactische hysterectomie bij *hMSH6*-mutatiedraagsters vanaf 50 jaar. Overweeg bij

voorkomen van ovariumcarcinoom in de familie bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO);

Literatuur:

1. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for HNPCC (Lynch syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8
3. Hendriks Y, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in HNPCC with MSH6 mutations: Impact on counselling and surveillance. *Gastroenterology* 2004, 127:17-25
4. De Jong AE, van Puijenbroek M, Tops C, et al. Microsatellite instability (MSI), immunohistochemistry (IHC) and additional PMS2 staining in suspected HNPCC. *Clin Cancer Research* 2004;10:972-80
5. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1588-94
6. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patiënts with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126:42-8
7. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708-12
8. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74-80
9. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-5
10. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293: 1979-1985

Familiair Colorectaal Carcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

- Colorectaal carcinoom vastgesteld bij één patiënt op relatief jonge leeftijd (<50 jr), bij twee of meer eerstegraads familieleden of bij een eerste- en een tweedegraads familielid ongeacht de leeftijd
- Er wordt niet voldaan aan de Amsterdam criteria voor HNPCC of FAP

Prevalentie:

- Circa 10-15% van patiënten met colorectaal carcinoom

Risico voor familieleden:

- Het risico op colorectaal carcinoom is afhankelijk van het aantal verwanten met colorectaal carcinoom, de graad van verwantschap en de leeftijd waarop het colorectaal carcinoom werd gediagnosticeerd. Op grond van epidemiologische studies worden de volgende relatieve risico's gehanteerd:

Tabel 3. Cumulatief lifetime risico (%) op colorectaal carcinoom bij belaste familieanamnese

	Risico colorectaal carcinoom
Algemene bevolking	4%
één eerstegraads verwant met colorectaal carcinoom	Tweemaal verhoogd
één eerste- en één tweedegraads verwant met colorectaal carcinoom	Driemaal verhoogd
één eerstegraads verwant met colorectaal carcinoom met diagnose <50 jaar	Viermaal verhoogd
twee eerstegraads verwanten met colorectaal carcinoom*	Viermaal verhoogd

* in dezelfde tak van de familie

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse en immuunhistochemisch (IHC) onderzoek van MMR-eiwitten van tumorweefsel in gespecialiseerde centra als voldaan wordt aan de Bethesda criteria (zie bladzijde 17)
- Afhankelijk van uitslag MSI/IHC, mutatieanalyse MMR-genen bij patiënt

Periodiek onderzoek:

- Geïndiceerd bij ten minste driemaal verhoogd risico op colorectaal carcinoom
- Colonoscopie 1x/5 jr vanaf 45-50 jaar gezien laag risico op colorectaal carcinoom <45 jaar; eventueel bij voorkomen colorectaal carcinoom <45 jaar en ongerustheid van betrokken familieleden: vanaf 5 jaar voor de leeftijd van diagnose van de jongste patiënt met colorectaal carcinoom in de familie
- Periodiek onderzoek >75 jaar mede afhankelijk van eventuele comorbiditeit
- Bij sterke verdenking op HNPCC, klinisch of op basis van tumoronderzoek, periodiek onderzoek volgens het HNPCC schema, ook indien er niet wordt voldaan aan de Amsterdam II criteria

Algemeen:

- Bij voldoen aan Bethesda criteria overleg/verwijzen naar polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren voor risico-inschatting en DNA-diagnostiek

Literatuur:

1. Vasen HFA, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Periodiek colonoscopisch onderzoek bij personen met een belaste familieanamnese voor colorectaal carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1211-4
2. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2992 –3003
3. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60
4. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under age 45 years. *Gut* 2002;51 (Suppl V):v17-v20

Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) **APC-geassocieerde Polyposis**

Klinisch-diagnostische criteria:

Klassieke FAP:

- >100 adenomateuze poliepen in colon en rectum

Atypische FAP:

- Variabel aantal adenomateuze poliepen in colon en rectum (meestal 10 -100) en/of CRC; ontwikkeling op oudere leeftijd

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- 1% van alle gevallen van colorectaal carcinoom

Kliniek:

- Adenomateuze poliepen ontstaan op een leeftijd tussen 10 en 30 jaar; indien geen profylactische operatie wordt verricht, wordt polyposis met of zonder colorectaal carcinoom vastgesteld tussen 35- en 45-jarige leeftijd.

Andere afwijkingen:

- Poliepen in maag en duodenum (50-90%), duodenumcarcinoom (<5%)
- Desmoïd tumoren (10-15%)
- Osteomen (75-90%), retinapigmentaties (75-80%), epidermoïd cysten (50%),
- Schildkliercarcinoom (<1%), hepatoblastoom (<1%), hersentumoren (<1%)

Genetische basis:

- APC-gen (chromosoom 5); 30% van FAP patiënten heeft een nieuwe mutatie (ouders niet aangedaan).

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in circa 70% van families

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt,
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf 10-12 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatiedragers en eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers:
 - sigmoïdoscopie 1x/2 jaar vanaf 10-12 jaar
 - gastroduodenoscopie 1x/1-5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen
- Bij atypische FAP:
 - colonoscopie 1x/2 jaar vanaf 18-20 jaar
 - gastroduodenoscopie zoals bovenvermeld

Behandeling en follow-up:

- Colectomie met ileorectale anastomose of proctocolectomie met ileopouchanale anastomose
 - tijdstip operatie hangt af van aantal, grootte en mate van dysplasie van poliepen; meestal tussen 15 en 25 jaar
 - follow-up van rectum/pouch: 1x/3-12 maanden na ileorectale anastomose en 1x/12 maanden na ileopouchanale anastomose wegens kans op ontwikkeling carcinoom (ook beschreven na ileopouchanale anastomose)

Literatuur:

1. Vasen HFA, Bülow S. Guidelines for the surveillance and management of familial adenomatous polyposis: a worldwide survey among 41 registries. *Colorectal Disease* 1999;1:214-21
2. Van Ruth S, de Vos tot Nederveen Cappel W, van Laarhoven CJHM, et al. Frequentie van duodenumadenomen bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1744-8
3. Bülow S, Bjork J, Christensen IJ, et al. DAF Study Group Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis *Gut* 2004;53:381-6
4. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut* 2002;50:636-41
5. De Vos tot Nederveen Cappel W, Jarvinen HJ, Bjork J, et al. Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:705-10
6. Clark S, Phillips RKS. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996;83:1494-1504
7. Pikaar A, Nortier JWR, Griffioen G, Vasen HFA. Desmoïdtumoren bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1355-9
8. Van Duijvendijk P, Slors JFM, Taat CW, et al. Quality of life after total colectomy with ileorectal or proctocolectomy and ileoanal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2000;87:590-6
9. Vasen HFA. When should endoscopic screening in familial adenomatous polyposis be started? *Gastroenterology* 2000;118:808-9
10. Bülow C, Vasen H F, Jarvinen H, et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1454-60
11. Vasen HFA, Duijvendijk van P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 2001;49:231-5

Familiare Adenomeuze Polyposis (FAP) **MUTYH-geassocieerde Polyposis**

Klinisch-diagnostische criteria:

Klassieke FAP:

- >100 adenomeuze poliepen in colon en rectum

Atypische FAP:

- Variabel aantal adenomeuze poliepen in colon en rectum (meestal 10-100) en/of CRC; ontwikkeling op oudere leeftijd

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

- Algemene populatie:
 - Heterozygote *MUTYH*-mutatiedragers: 2%
 - Bi-allelische mutatiedragers: 0,01%
- CRC patiënten:
 - Bi-allelische mutatiedragers: 0.2%

Kliniek:

- Adenomeuze poliepen ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 46 jaar (spreiding 13-70 jaar)
- Risico colorectaal carcinoom 60-70%, gemiddelde leeftijd 50 jaar
- Verschijnselen buiten het colon: duodenum adenomen/carcinoom, retina pigmentaties gerapporteerd

Genetische basis:

- Mutatie in beide allelen van het *MUTYH* gen (chromosoom 1)

DNA-diagnostiek:

- Detectie van bi-allelische mutatie (homozygoot of compound heterozygoot):
 - bij 30% van de index-patiënten met tussen de 10 en 100 adenomen
 - bij 7-30% van de index-patiënten met klassieke FAP

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Nieuwe patiënten en families indien zij voldoen aan één van de volgende richtlijnen:
 - een (familie)anamnese van FAP zonder aangetoonde APC-mutatie
 - ten minste 10 adenomen, met of zonder colorectaal carcinoom
 - drie of meer adenomen op bijzonder jonge leeftijd (jonger dan 30 jaar)
- Bij familieleden van index-patiënt
 - broers en zussen: 25% kans op bi-allelische mutatie
 - partner: onderzoek naar dragerschap overwegen i.v.m. kans op bi-allelische mutatie voor de kinderen

Periodiek onderzoek:

- Bij personen met bi-allelische mutatie
- Colonoscopie 1x/2-3 jaar vanaf 25-30 jaar
- Gastroduodenoscopie ter discussie; te overwegen 1x/5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen
- Heterozygote mutatiedragers hebben een 1 à 2x verhoogd risico op CRC boven de 55 jaar; periodiek onderzoek staat ter discussie.

Literatuur:

1. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-32
2. Slupska MM, Baikalov C, Luther WM, et al. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the *Escherichia coli* mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol* 1996;178:3885-92
3. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11:2961-7
4. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9
5. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39-41
6. Nielsen M, PF Franken, THCM Reinards, et al. Multiplicity in polyp count and extra-colonic manifestations in 40 Dutch MYH-associated polyposis coli (MAP) patients. *J Med Genet* 2005, 2005;42:e54
7. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005;77:112-9.

Peutz-Jeghers Syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

- Combinatie van pigmentvlekjes op lippen, wangslimvlies, hamartomateuze poliepen in het maagdarkanaal en verschillende vormen van kanker, zowel in als buiten het maagdarkanaal.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 30 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Onschuldige pigmentvlekjes op de lippen en het wangslimvlies, bij uitzondering afwezig
- Vanaf de kinderleeftijd verschijnselen door poliepen in de darm (buikpijn, acute buik (invaginatie), prolaps rectumpoliep, rectaal bloedverlies, anaemie); kans op short bowel syndroom door dunne-darmresecties
- Op volwassen leeftijd hoge kans op uiteenlopende typen kanker; de kans op kanker voor *STK11*-mutatiedragers is ongeveer 60% tot de leeftijd van 60 jaar.

Genetische basis:

- *STK11*-gen (chromosoom 19)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: >60%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf de kinderleeftijd

Preventieve maatregelen:

- Bij patiënten, mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van mutatiedragers en patiënten
- Op de kinderleeftijd periodieke controle door kinder-MDL-arts, op volwassen leeftijd door MDL-arts. Opname in gespecialiseerd centrum bij acute buik
- Er zijn uiteenlopende aanbevelingen over periodieke controle gepubliceerd. Er zijn geen recente studies waarin de waarde van periodiek onderzoek is onderzocht. Hieronder is de aanbeveling van de Nederlandse PJS werkgroep weergegeven:

Periodiek onderzoek bij Peutz-Jeghers Syndroom

Beginleeftijd ¹	Soort onderzoek	Frequentie ¹
Kinderleeftijd	Algemene controle ²	Jaarlijks
18 jaar	Gastroduodenoscopie	5-jaarlijks
18 jaar	Dunne-darmfoto	5-jaarlijks
25 jaar	Colonoscopie	3-jaarlijks
35 jaar	Borstonderzoek; mammografie	Jaarlijks
35 jaar	Gynaecologisch onderzoek	Jaarlijks

¹ Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen; preventieve of symptomatische behandeling bij afwijkingen;

² beeldvormend onderzoek (videocapsule) voor 18e jaar indien geen klinisch verschijnselen ter discussie; cave: hormoonproducerende testis- en ovariumtumoren

Literatuur:

1. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 (suppl. V):v21-v27
2. Eisen D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol* 2000;18:579-87
3. Lim W, Hearle N, Sha B et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308-13
4. Lim W, Olswchwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004;126:1788-94
5. McGarrity J, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604
6. Taminau JAJM, Benninga MA, Menko FH, et al. Poliepen, in: *Werkboek Kindergastroenterologie*, Kneepkens C.M.F., Taminau J.A.J.M., Polman H.A., red., VU Uitgeverij, Amsterdam, 2002:341-53

Familiair/Hereditair Maagcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

A. Familiair/hereditair diffuus maagcarcinoom:

- Histologisch bewezen diffuus maagcarcinoom bij ten minste twee eerste- of tweedegraads familieleden, waarvan ten minste één vastgesteld <50 jaar, of
- Histologisch bewezen diffuus maagcarcinoom bij drie eerste- of tweedegraads familieleden, onafhankelijk van de leeftijd van diagnose

B. Familiair/hereditair intestinaal maagcarcinoom:

- In landen met een hoge prevalentie van maagcarcinoom (Japan, Portugal):
 - histologisch bewezen intestinaal maagcarcinoom vastgesteld bij ten minste drie familieleden, waarvan één een eerste-graads familielid is van de andere twee
 - bij één van de drie patiënten diagnose <50 jaar
 - ten minste twee generaties aangedaan
- In landen met een lage prevalentie (USA, UK):
 - histologisch bewezen intestinaal maagcarcinoom bij ten minste twee eerste- of tweedegraads familieleden, waarvan ten minste één vastgesteld <50 jaar, of
 - histologisch bewezen intestinaal maagcarcinoom bij drie eerste- of tweedegraads familieleden, onafhankelijk van de leeftijd van diagnose

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 1-3% van alle gevallen van maagcarcinoom

Kliniek:

- Hereditair diffuus maagcarcinoom geassocieerd met *CDH1/E-cadherin* - mutaties: jonge leeftijd diagnose (gemiddelde leeftijd 38 jaar), life-time risico mutatie drager 70% (voor zover bekend); mogelijk verhoogd risico op mamma- en prostaatacarcinoom

Genetische basis:

- *CDH1/E-cadherin*-gen (chromosoom 16)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in circa 30% van de families met hereditair diffuus maagcarcinoom

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt (afhankelijk van histologie; alleen bij diffuse typen)
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij mutatie dragers en bij eerstegraads familieleden van mutatie dragers en patiënten
- *Helicobacter pylori* diagnostiek en eradicatie
- Diffuus maagcarcinoom: bemoeilijkt door laat optreden mucosa-afwijkingen, gastroscopie 1x/6 maanden, vanaf 20-25 jaar
- Intestinaal maagcarcinoom: gastroscopie 1x/1-2 jaar, vanaf 30-35 jaar
- Bij draagsters pathogene *CDH1/E-cadherin*-mutatie periodiek onderzoek mammae overwegen vanaf 35 jaar (zie familiair mammacarcinoom)

Prophylactische gastrectomie:

- Overwegen bij mutatie dragers/draagsters

Literatuur:

1. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80
2. Taal BG, van Loon HJ, Kahn N et al. De rol van genetische factoren bij het ontstaan van maagcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:342-6
3. De Bruin JH, Ligtenberg MJ, Nagengast FM, et al. Van gen tot ziekte; E-cadherin en hereditair diffuus maagkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147:2474-7
4. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer:assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004;41:508-17
5. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-9
6. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004;53:775-8.

Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

Definitie FAMMM:

- Melanoom bij twee eerstegraads verwanten
- Bij drie of meer verwanten ongeacht de graad van verwantschap

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 10 % van alle gevallen van melanoom

Kliniek:

- Lifetime risico op melanoom circa 70%
- Jonge leeftijd diagnose melanoom
- Verhoogde kans multipele melanomen (30%)
- Verhoogd risico pancreascarcinoom (15-20%) en mogelijk op longcarcinoom en hoofdhalstumoren in families geassocieerd met *p16-Leiden* mutatie

Genetische basis:

- *CDKN2A* (codeert voor de twee eiwitten p16 en p14ARF) (chromosoom 9), *CDK4*-gen (chromosoom 12)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie *CDKN2A* in 40% van de families met drie of meer melanomen

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt
- Voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd uitsluitend bij pathogene *CDKN2A*-mutaties

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatie dragers en eerste- en tweedegraads verwanten van patiënten en mutatie dragers:
 - inspectie huid 1x per jaar vanaf 12 jaar
 - periodiek onderzoek (>45 jaar) pancreas in families met aangetoonde *p16-Leiden* mutatie in research verband in het Leids Universitair Medisch Centrum

Literatuur:

1. Vasen HFA, Bergman W, Van Haeringen A, et al. The familial dysplastic nevus syndrome: natural history and the impact of screening on prognosis: A study of nine families in the Netherlands. *Eur J Cancer* 1989; 25:337-41
2. Masri GD, Clark WHJ, Guerry D et al. Screening and surveillance of patiënts at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:8
3. De Snoo FA, Bergman W, Gruis NA. Familial melanoma: a complex disorder leading to controversy on DNA testing. *Fam Cancer* 2003;2:109-16.
4. Hille ET, Van Duijn E, Gruis NA, et al. Excess mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830 to 1994. *J Invest Dermatol* 1998;110:788-92
5. Richtlijn Melanoom van de huid (CBO consensus 2004)
6. Bergman W, Van Voorst Vader PC, Ruiter DJ. Dysplastische naevi en het risico op melanoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997;141:2010-4
7. Kefford RF, Newton-Bishop JA, Bergman W, et al. Counselling and DNA-testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium *J Clin Oncol* 1999;17:3245-51
8. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, et al. The risk of developing pancreatic cancer in families with the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) associated with *p16-Leiden* mutations. *Int J Cancer* 2000;87:809-11

Multipele Endocriene Neoplasia Type 1

Klinisch-diagnostische criteria:

Combinatie van endocriene tumoren van bijschildklieren, pancreaseilandjes, hypofyse-voorkwab en bijnierschors en neuro-endocriene carcinoïdtumoren bij patiënt en/of in de familie.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, 2-3 per 100.000 pasgeborenen

Kliniek:

- Combinatie van hyperplasie of adenoom van de bijschildklieren, endocriene tumoren van de pancreas (o.a. gastrinomen, insulinomen), tumoren van de hypofysevoorkwab, niet-functionerende bijnierschorsadenomen en carcinoïdtumoren (o.a. van bronchus en thymus) (zie tabel)
- Eerste manifestatie door hyperfunctie van een van de bovengenoemde organen (zie tabel)
- Belangrijkste doodsoorzaak: endocriene pancreastumoren en carcinoïdtumoren

Belangrijkste endocriene tumoren bij MEN 1

Tumoren in/ hyperplasie van	% patiënten met tumor/hyperplasie	Overproductie van:	Klinische verschijnselen
Bijschildklieren	95%	Parathormoon	Hypercalcaemie Nierstenen
Pancreas/ duodenum	70%	Gastrine Insuline	Syndroom van Zollinger-Ellison (peptische ulcera, diarree) Hypoglycaemie
Hypofyse	40%	Prolactine	Galactorroe Hypogonadisme

Overige endocriene tumoren: neuro-endocriene carcinoïdtumoren in thymus, longen, maag (30%), bijnierschors tumoren (20%)

Genetische basis:

- *MEN1*-gen (chromosoom 11)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: >85%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf kinderleeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënt, mutatiedragers en bij eerstegraads verwanten van patiënten en mutatiedragers
- Vanaf 5 jaar: anamnese, bepaling van geïoniseerd calcium, fosfaat, glucose, en bepaling diverse hormonen (o.a. PTH, gastrine, prolactine, glucagon, insuline, C-peptide, PP)

- Vanaf 15 jaar: tweejaarlijks MRI-scan bovenbuik, mediastinum, hypofyse

Algemeen:

- MEN 1 is een complex en variabel ziektebeeld. De inzichten in periodieke controle en behandeling veranderen snel. Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden.

Literatuur:

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71
2. Dreijerink KMA, Roijers JFM, Jansen-Schillhornvan Veen JM et al. Pluriforme expressie van multipele endocriene neoplasie type 1. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2437-49
3. Dreijerink KMA, Roijers JFM, Van der Luijt RB et al. Multiple endocriene neoplasie type 1: recente ontwikkelingen en richtlijnen voor DNA-diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek, *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2445-9
4. Langer P, Wild A, Hall A et al. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumors. *Br J Surg* 2003;90:1599-1603
5. Geerdink EAM, Van der Luijt RB, Lips CJM. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinology* 2003;149:577-82

Multipele Endocriene Neoplasia Type 2

Klinisch-diagnostische criteria:

Combinatie van medullair schildkliercarcinoom (MTC), feochromocytoom en hyperparathyreoïdie. Drie subtypen: MEN 2A, MEN 2B, en FMTC (zie Tabel). Zelden: combinatie van MEN 2 met ziekte van Hirschsprung of met lichen amyloidosis van de huid.

Subtypen van MEN 2

Subtype	Tumortype, % patiënten met de tumor		
	Medullair schildklier-carcinoom	Feochromocytoom	Bijschildklieradenoom/-hyperplasie
MEN 2A	90-100%	50%	20%
MEN 2B*	90-100%	50%	0%
FMTC	90-100%	0%	0%

* met slijmvliesneurinomen, verdikking van de lippen, marfanoïde habitus

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 50 families in Nederland bekend

Kliniek:

- MTC gaat uit van de parafolliculaire / C-cellen van de schildklier en gaat gepaard met een verhoogd calcitonine-gehalte in het serum.
- Indien de patiënt niet onder controle is, wordt MTC meestal in een (symptomatisch) vergevorderd stadium vastgesteld tussen 40- en 50-jarige leeftijd.
- Ongeveer 25% van MTC is erfelijk bepaald. Bij sporadisch MTC zijn aanwijzingen voor een erfelijke oorzaak: leeftijd <35 jaar, multifocale tumor, C-celhyperplasie.

Genetische basis:

- *RET*-proto-oncogen (chromosoom 10) (exonen 10, 11, 13 t/m 16)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: 98%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt; ook geïndiceerd bij sporadisch MTC onafhankelijk van de leeftijd en bij sporadisch feochromocytoom <50 jaar
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek op de vroege kinderleeftijd (0-5 jaar) afhankelijk type mutatie

Preventieve maatregelen:

- Profylactische operatie (totale thyroïdectomie) bij *RET*-mutatiedragers op de vroege kinderleeftijd; optimale leeftijd van operatie is afhankelijk van de *RET*-mutatie.
- Periodiek onderzoek naar feochromocytoom en hyperparathyreoïdie

Algemeen:

- MEN 2 is een complex en variabel ziektebeeld. De inzichten in periodieke controle en behandeling veranderen snel. Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden.
- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een feochromocytoom dient pre-operatief endocrinologisch onderzoek plaats te vinden.

Literatuur:

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-5671
2. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ et al. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1196-1204
3. Hofstra RMW, Van der Luijt RB, Lips CJM. Van gen naar ziekte; van het RET-gen naar multipele endocriene neoplasie type 2A en 2B, sporadisch en familiair medullair schildklier carcinoom, ziekte van Hirschsprung en papillair schildklier carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2217-21
4. Jansen M, Jansen-Schilhorn van Veen JM, Vroom ThM. et al. Een knobbeltje in de hals: 4 patiënten met een medullair schildklier carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2234-41
5. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J. et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1517-25

Hereditair Prostaatcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

- Prostaatcarcinoom vastgesteld bij drie naaste familieleden
- Prostaatcarcinoom vastgesteld bij twee eerste- of tweedegraads verwanten, met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Genetisch heteroog; autosomaal dominant (penetrantie circa 90%), mogelijk ook autosomaal recessief of X-chromosomaal gebonden

Prevalentie:

- 5-10% van alle gevallen van prostaatkanker

Kliniek:

- Jonge leeftijd diagnose prostaatcarcinoom; geen verschil met sporadische patiënten m.b.t. preoperatief serum prostaatspecifiek antigeen (PSA) en pathologisch stadium; geen duidelijk verhoogd risico op andere tumoren

Genetische basis:

- Zeven genloci geïdentificeerd, drie genen gekloond: *RNASEL*-gen (chromosoom 1), *MSR1*-gen (chromosoom 8) en *HPC2/ELAC2*-gen (chromosoom 17)

DNA-diagnostiek:

- Nog niet mogelijk

Beleid:

Periodiek onderzoek:

- Bij eerstegraads verwanten van patiënten
- Vanaf 50 jaar of 5 jaar voor diagnose leeftijd jongste patiënt (indien leeftijd diagnose <50 jaar) in de familie, tot 70-jarige leeftijd
- Bepaling prostaatspecifiek antigeen (PSA) 1x/2 jaar; bij

verhoogde PSA-waarde (>3 ng/ml) verwijzing naar uroloog voor echogeleide sextant biopsieën; periodiek onderzoek wordt geëvalueerd in onderzoeksverband

Literatuur:

1. Kiemeney LALM, Witjes JA, Hendrikx AJM et al. Erfelijk prostaatacarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskunde 1996;140:1086-72
2. Kiemeney LALM. Hereditair prostaatacarcinoom: de rol van de uroloog. Ned Tijdschr Urol 2001;2:35-41
3. Tavtigian SV, Simard J, Teng HF et al. A strong candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. Nat Genet 2001;27:172-80
4. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet 2002;30:181-4
5. Xu J, Zheng SL, Komiya A et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. Nat Genet 2002;32:321-5
6. Rokman A, Ikonen T, Seppala EH et al. Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25 in patiënts and families with prostate cancer. Am J Hum Genet 2002;70:1299-1304
7. Meulenbeld HJ, Verhage BAJ, Kil PJM, Kiemeney LALM, Vasen HFA. Karakterisering van families met hereditair prostaatacarcinoom in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1938-42
8. Verhage BAJ, Kiemeney LALM. Inherited predisposition to prostate cancer. Eur J of Epidemiology 2003;18:1027-36
9. Matikainen MP, Schleutker J, Morsky P, et al. Detection of sub clinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. Clin Cancer Res 1999;5(6):1275-9

Ziekte van von Hippel-Lindau (VHL)

Klinisch-diagnostische criteria:

- Typische met VHL geassocieerde tumoren zijn hemangioblastomen van de retina en het centraal zenuwstelsel, feochromocytomen, niercelcarcinomen, tumoren van de saccus endolymphaticus en multipele pancreascysten.
- De diagnose 'VHL' wordt gesteld
 - bij een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese
 - bij een patiënt met een negatieve familieanamnese met twee of meer hemangioblastomen, of een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 2-3 op 100.000

Kliniek:

- Combinatie van: hemangioblastoom in retina (40-60%) en centraal zenuwstelsel (55-60%), niercelcarcinoom (20-40%), feochromocytoom (0-20%), cysten in nieren/pancreas en epididymis/ligamentum latum uteri (15-55%), neuro-endocriene pancreastumoren (5-20%), endolymphatic sac tumor van het binnenoor (>10%)
- Tumoren manifesteren zich op jonge leeftijd: gemiddelde leeftijd: retinale hemangioblastomen: 24 jaar, feochromocytomen: 28 jaar, cerebellaire hemangioblastomen: 30 jaar, niercelcarcinoom: 36 jaar
- Belangrijkste doodsoorzaak: hemangioblastoom cerebellum (50%), niercelcarcinoom (35%)

Genetische basis:

- *VHL* tumorsuppressor-gen (chromosoom 3)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in >95% van de families

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatieanalyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, eerstegraads verwanten van patiënten en mutatiedragers
- Vanaf 5 jaar 1x/jaar oogheelkundig onderzoek
- Vanaf 10 jaar tevens 1x/jaar afnemen anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, bepaling in bloed van creatinine en normetanefrine, bepaling in 24-uurs urine van norepinefrine, echo bovenbuik van (bij)nieren, pancreas en lever
- Vanaf 15 jaar tevens 1x/2 jaar MRI cerebellum en myelum, op indicatie MRI bovenbuik en binnenoer, audiogram en neurologisch onderzoek

Literatuur:

1. Maher ER, Kaelin WG, Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91
2. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63
3. Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12:417-23
4. Hes FJ, Los M, van der Luijt RB. Van gen naar ziekte; de ziekte van Von Hippel-Lindau. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1364-7
5. Hes FJ, van der Luijt RB. De ziekte van von Hippel-Lindau: richtlijnen voor diagnose en periodiek onderzoek. Namens de landelijke VHL-werkgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:505-9
6. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease (seminar). *Lancet* 2003;361:2059-67

Familiair Paraganglioom/Glomustumor/Feochromocytoom

Klinisch diagnostische criteria:

Paraganglioom in het hoofdhalsg gebied (glomustumor; chemodectoom) waarbij familiair voorkomen en multicentriciteit sterk pleiten voor een erfelijke oorzaak, evenals de combinatie met feochromocytoom (intra- of extra-adrenaal).

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant meestal met maternale genomische imprinting (*SDHD*-gen); de ziekte komt dan alleen tot expressie bij overerving via de vader

Prevalentie:

- Circa 75-100 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Hoofdhalsg-paragangliomen: zwelling in de hals, heesheid, oorsuizen, gehoorverlies met name tussen de 20-40 jaar; ongeveer 40% asymptomatisch; vaak bilateraal/multipel (>50%); soms catecholamine productie; kans op maligne ontwikkeling <5%
- Feochromocytoom: (paroxysmaal) hypertensie t.g.v. catecholamine overproductie; vaak asymptomatisch; in 5-20% van de mutatie dragers

Genetische basis:

- *SDHD* (chromosoom 11):
Nederlandse founder mutaties (Asp92Tyr en Leu139Pro)
- *SDHB* (chromosoom 1): minder frequent
- *SDHC* (chromosoom 1): zelden
- *PGL2* (chromosoom 11; gen onbekend): één familie in Nederland

DNA-diagnostiek

- Mutatiedetectie *SDHD/SDHB*:
 - Bij familiair voorkomen paraganglioom/feochromocytoom ~95%
 - Bij geïsoleerd paraganglioom ~40%
 - Bij geïsoleerd feochromocytoom <50 jaar ~10%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Bij alle patiënten met
 - hoofdhals-paraganglioom (glomustumor)
 - feochromocytoom en familiair hoofdhals-paraganglioom/feochromocytoom
 - bij geïsoleerde patiënt met feochromocytoom <50 jaar
- Volgorde van mutatieanalyse: *SDHD, SDHB, (SDHC)*
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij paternale *SDHD* en alle *SDHB* mutatiedragers:
 - Vanaf 18 jaar jaarlijks KNO onderzoek; MRI scan van het hoofdhalsgebied 1x/3 jaar
 - Vanaf 18 jaar consult internist/endocrinoloog 2x 24 uur urine op catecholamines/VMA 1x/2 jaar
 - Indien reeds een paraganglioom is aangetoond vindt periodiek onderzoek plaats op geleide van het klinisch beloop.

Chirurgie:

- Hoofdhals-paraganglioom: afhankelijk van localisatie, klachten, groei
- Feochromocytoom: extirpatie

Algemeen:

- Uit recent onderzoek is gebleken dat non-syndromaal geïsoleerd feochromocytoom relatief frequent erfelijk bepaald blijkt te zijn, met name in geval van jonge leeftijd (<50 jaar), extra-adrenale localisatie, multicentriciteit en maligniteit. Klinisch onderzoek naar een syndromale vorm en DNA-onderzoek naar een mutatie in het *VHL, SDHD/SDHB, RET*-gen wordt aanbevolen.

- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een catecholamine producerend paraganglioom/feochromocytoom dient pre-operatief endocrinologisch onderzoek plaats te vinden.
- Het beleid in families met erfelijke paraganglioom/feochromocytoom vereist samenwerking in een ter zake kundig multidisciplinair team.

Literatuur

1. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patiënts with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39:178-83
2. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Filho PPA, et al. An Alu-mediated partial SDHC deletion causes familial and sporadic paraganglioma. *J Med Genet* 2004;41:703-709
3. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, et al. Pheochromocytoma: the expanding differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1196-1204
4. Dannenberg H, Dinjens WNM, Abbou M, et al. Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patiënts with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-6
5. Van Houtum WH, Corssmit EPM, Douwes Dekker PB, Jansen JC, Van der Mey AGL, Bröcker-Vriends AHJT, Taschner PEM, Losekoot M, Frölich M, Stokkel MPM, Cornelisse CJ, and Romijn JA. Increased prevalence of catecholamine excess and phaeochromocytomas in a well-defined Dutch population with SDHD-linked head and neck paragangliomas. *Eur J Endocrinol* 2005 152:87-94
6. Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, van de Kamp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;ii:1291-4
7. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66
8. Neumann HPH, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with

SDHB and SDHD gene mutations. JAMA 2004;292-:943-51

9. Taschner PEM, Jansen JC, Baysal BE. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. Genes Chromosomes & Cancer 2001;31:274-81
10. Taschner PEM, Bröcker-Vriends AHJT, Van der Mey AGL. Van gen naar ziekte; van SDHD, een defect in de ademhalingsketen, naar paragangliomen en feochromocytomen. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:2188-90

Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren

Deze poliklinieken zijn gelieerd aan de universitair medische centra en twee gespecialiseerde kankercentra en hebben als doelstellingen:

1. Patiëntenzorg
 - Familieonderzoek
 - Informatie verstrekken over erfelijkheid van de aandoening
 - Risico-inschatting
 - Moleculair genetisch onderzoek
 - Advies voor periodiek onderzoek en preventieve chirurgie
 - Psychosociale begeleiding erfelijkheids(DNA)onderzoek
2. Informatie/onderwijs huisartsen en medisch specialisten
3. Wetenschappelijk onderzoek

Werkwijze:

Coördinatie van het erfelijkheidsonderzoek vindt plaats door de klinisch geneticus en de genetisch consulent, waarbij conclusie en adviezen tot stand komen in multidisciplinair verband.

1. Eerste risicoschatting en informatie op basis van persoonlijke gegevens en gedetailleerde familiegegevens; indicatie/mogelijkheid DNA-diagnostiek; voorlopig advies periodiek onderzoek
2. Verificatie anamnestiche gegevens; PA-revisie; DNA-diagnostiek
3. Definitieve risico-inschatting en advies periodiek onderzoek/preventieve opties; informeren van familieleden
4. Verwijzing naar specialist(en) voor follow-up en behandeling
5. Schriftelijk verslag aan patiënt, huisarts en betrokken specialisten
6. Aanmelding registratie STOET
7. Begeleiding door een psychosociaal hulpverlener bij bijv. presymptomatisch DNA-diagnostiek, besluitvorming omtrent preventieve maatregelen

DNA-diagnostiek:

Achtergronden:

DNA-diagnostiek kan diagnostisch worden verricht bij patiënten met een tumor en presymptomatisch (voorspellend) bij gezonde verwanten, nadat in de familie bij de patiënt een pathogene mutatie is gevonden. Presymptomatische DNA-diagnostiek wordt alleen op aanvraag van de klinisch geneticus verricht. Er zijn verschillende argumenten om ook diagnostische testen te laten plaatsvinden na verwijzing voor klinisch-genetisch onderzoek, zoals:

1. *Klinische en genetische heterogeniteit*. Voorbeeld: adenomateuze polyposis kan worden veroorzaakt door mutaties in het *APC*-gen en door mutaties in het *MYH*-gen. De patiënt- en familiegegevens bepalen welke diagnostiek is aangewezen.
2. *Beperkte sensitiviteit van de DNA-diagnostiek*. Voorbeeld: bij het niet vinden van een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie kunnen niettemin de familiegegevens sterk wijzen op erfelijke borst- en/of eierstokkanker.
3. *Fenokopieën (niet erfelijke ziekten in een familie met erfelijke aanleg)*. Voorbeeld: een patiënte met borstkanker heeft geen *BRCA1/2* mutatie terwijl vervolgens bij haar zuster met borstkanker wel een *BRCA*-mutatie wordt gevonden.
4. *Unclassified variants*. Voorbeeld: van bepaalde missense mutaties in *BRCA1/BRCA2* en *MLH1/MSH2* is het onzeker of zij pathogeen zijn. De beoordeling ervan berust onder meer op de familiegegevens (overerving van de variant met het ziektebeeld).
5. *Psychosociale belasting*. Voorbeeld: het aantonen van erfelijke aanleg voor een patiënte die eerder borstkanker had, betekent een verhoogde kans op een tweede borstkanker en op eierstokkanker, en een verhoogde kans op tumoren voor verwanten. Ook besluitvorming tot diagnostisch onderzoek kan langdurige uitgebreide counselling vergen.

Aanbevelingen DNA-diagnostiek voor de klinische praktijk:

Bij verdenking van een erfelijk tumorsyndroom wordt aanbevolen om te overleggen met de klinisch geneticus of te verwijzen naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren. Presymptomatische testen worden alleen op aanvraag van de klinisch geneticus verricht. Om bovengenoemde redenen wordt

aanbevolen om diagnostisch DNA-onderzoek ook bij voorkeur op aanvraag van de klinisch geneticus te laten verrichten. In individuele gevallen kan de behandelend specialist besluiten om direct diagnostisch DNA-onderzoek aan te vragen zonder eerst verwijzing naar het centrum, dan bij voorkeur vanuit een multidisciplinair team met de klinisch geneticus als consulent.

Voor de regelgeving aangaande DNA-diagnostiek wordt verwezen naar het rapport van de Gezondheidsraad, Commissie DNA-diagnostiek, 1998/11.

Richtlijnen voor verwijzing

Verdenking van een erfelijk tumorsyndroom is als regel gebaseerd op de medische gegevens van de patiënt met kanker en/of een positieve familieanamnese voor bepaalde vormen van kanker.

Hier volgt een aantal algemene richtlijnen voor verwijzing.

I Patiëntgegevens

1. Een patiënt met een voor een erfelijk tumorsyndroom kenmerkend klinisch beeld zoals:
 - adenomateuze polyposis (>100 adenomen) in het colorectum (Familiaire Adenomateuze Polyposis)
 - hamartomateuze poliepen in het maagdarmkanaal en pigmentaties op de lippen (Peutz-Jeghers Syndroom)
2. Een patiënt met een niet kenmerkend, maar wel een voor erfelijke aanleg suggestief klinisch beeld, (ook bij negatieve familieanamnese) meestal door jonge leeftijd van diagnose en/of door multiple primaire tumoren, bijvoorbeeld:
 - Een patiënte met mammacarcinoom <35 jaar
 - Een patiënte met mamma- en ovariumcarcinoom
 - Een patiënt met colorectaal carcinoom <50 jaar
 - Een patiënte met colorectaal en endometriumcarcinoom
 - Een patiënt met dubbelzijdig niercelcarcinoom
 - Een patiënt met medullair schildklier carcinoom

II Familiegegevens

- Twee eerstegraads verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, waarvan één patiënt <50 jaar bij diagnose
- Drie of meer naaste verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, waarvan één patiënt <50 jaar bij diagnose duidt als regel op een erfelijk tumorsyndroom

In twijfelgevallen wordt geadviseerd telefonisch contact op te nemen met de klinisch geneticus.

Voor adressen Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren, zie blz. 60.

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET);
Landelijk registratiecentrum voor erfelijke kanker

Doelstellingen:

1. voorlichting over erfelijke vormen van kanker,
2. bevorderen periodiek onderzoek in families belast met erfelijke kanker, met name waarborgen continuïteit van het periodieke onderzoek,
3. bevorderen wetenschappelijk onderzoek, met name evalueren waarde periodiek onderzoek en effectiviteit risicoreducerende operaties op lange termijn

Werkwijze:

Ad 1.

- Voorlichting aan huisartsen en specialisten
- Ontwikkelen van voorlichtingsmateriaal voor patiënten en hun familieleden

Ad 2.

- Registratie van persoons- en medische gegevens van patiënten en hun familieleden
 - Follow-up systeem periodieke controles
 - Registratie van uitslagen van de onderzoeken
 - Ontwikkelen uniforme protocollen voor periodiek onderzoek in landelijke werkgroepen
 - Informatie voor specialisten indien beleid bij een bepaald syndroom wordt gewijzigd

Ad 3)

- Evaluatie in werkgroepverband waarde van de protocollen voor
 - periodiek onderzoek en
 - risicoreducerende operaties

Toelichting:

In Nederland bestaat sinds 1985 een landelijke registratie van families met erfelijke kanker. Het doel van deze registratie is zorg te dragen voor de voortgang van het periodieke onderzoek dat in de meeste gevallen levenslang moet plaatsvinden. Omdat de ervaring heeft geleerd dat de voortgang van het onderzoek vaak wordt

verstoord door bijvoorbeeld pensionering of overlijden van de behandelend arts of verhuizing van familieleden, is door het registratiecentrum een gecomputeriseerd follow-up systeem opgezet. Vanuit het centrum worden de behandelend specialisten eraan herinnerd dat een bepaald familielid weer gecontroleerd moet worden. De uitslagen van onderzoeken worden door het centrum verzameld hetgeen regelmatige evaluatie en zonodig bijstelling van de controle mogelijk maakt. Bovendien draagt de registratie er zorg voor dat dezelfde protocollen worden geadviseerd in de verschillende takken van een familie welke veelal verspreid in het land wonen. Vanuit de Poliklinieken Erfelijke Tumoren of door de specialist die het periodieke onderzoek verricht, worden personen met een verhoogd risico bij de STOET aangemeld.

Ziektebeelden waarvoor registratie bestaat:

- Familiaire Adenomateuze Polyposis (inclusief APC- en MUYTH-polyposis)
- Multipele Endocriene Neoplasie Syndroom type 2,
- Erfelijk Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom,
- Erfelijk Mamma/Ovariumcarcinoom,
- Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom,
- Erfelijk Prostaatcarcinoom,
- Peutz-Jeghers Syndroom

Privacy-reglement:

Zoals wettelijk verplicht is de registratie van families met erfelijke kanker aangemeld bij het College Bescherming Persoonsgegevens. Er is een reglement opgesteld waarin de bewaking van de gegevens is vastgelegd. In dit reglement zijn ook de rechten van de geregistreerde personen opgenomen, zoals het recht op inzage, correctie en vernietiging van de gegevens. Op de naleving van dit reglement wordt toegezien door een Commissie van Toezicht, waarin een arts, een privacydeskundige, een geestelijk verzorger en twee patiënten zitting hebben. Iedere geregistreerde kan bij vragen, onzekerheden of klachten een beroep doen op deze commissie.

Aanmelding van families:

- telefonisch: 071-5261955
- schriftelijk: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
Rijnsburgerweg 10, Poortgebouw Zuid
2333 AA Leiden

Landelijke werkgroepen erfelijke tumoren gecoördineerd door de STOET:

- Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom
- Erfelijke Gynaecologische Tumoren
- Erfelijk Mammacarcinoom (HEBON)
- Familiaire Adenomateuze Polyposis
- Peutz-Jeghers Syndroom
- Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndroom
- Hereditaire Urologische Tumoren

Voor informatie over deze werkgroepen:

- Dr H.F.A. Vasen, tel. 071-5262687

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

De Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) is de beroepsvereniging van de in Nederland werkzame klinisch genetici en AIOs. De VKGN waarborgt onder meer de kwaliteit van de opleiding en de patiëntenzorg. Verbonden aan de VKGN is de Nederlandse Vereniging van Genetisch Consulanten (NVGC).

Voor informatie over de Vereniging Klinische Genetica Nederland: secretariaat:

Dr L.C.P. Govaerts,
Erasmus Medisch Centrum, Afd. Klinische Genetica,
Rotterdam, tel: 010-4366577.

Website:

www.nav-vkgn.nl; www.nvgc.info

Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO)

De Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO), is een werkgroep van de Vereniging Klinische Genetica Nederland die zich onder andere richt op het ontwikkelen van richtlijnen op het gebied van de erfelijke tumoren. Daarnaast stimuleert de WKO de implementatie van wetenschappelijke onderzoeksresultaten in de patiëntenzorg en is het een forum voor bespreking van casuïstiek en het initiëren van (multicenter) wetenschappelijk onderzoek.

Voor informatie over de Werkgroep Klinische Oncogenetica:

Drs Th.A.M. van Os,
Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam, secretaris, tel. 020-5665110

Dr J.C. Oosterwijk,
Universitair Medisch Centrum Groningen,
voorzitter, tel. 050-3637418

Belangrijke adressen:

Poliklinieken Klinische Genetica / Poliklinieken Familiaire Tumoren

- **Polikliniek Familiaire Tumoren, Nederlands Kanker Instituut**
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Tel. 020-5129111/7829 www.nki.nl
Drs I. Kluijt, Dr S.Verhoef
- **Instituut voor Anthropogenetica, Afdeling Klinische Genetica**
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam
Tel. 020-5665110/5281 www.amc.nl
Drs Th.A.M. van Os
- **Polikliniek Familiaire Tumoren/Klinische Genetica**
VU Medisch Centrum Receptie D.
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel. 020-4440150 www.vumc.nl/klgen
Drs C.J. Dommering, Dr F.H. Menko
- **Afdeling Klinische Genetica**
Universitair Medisch Centrum Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Tel. 050-3632929 www.rug.nl/umcg/index
Dr R.H. Sijmons, Dr J.C. Oosterwijk
- **Afdeling Klinische Genetica**
Leids Universitair Medisch Centrum,
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel. 071-5268033 www.lumc.nl/klingen
Dr C.J. van Asperen, Dr A. H.J.T. Bröcker-Vriends, Dr F. Hes

- **Afdeling Klinische Genetica**

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Tel. 043-3875855

www.genetica.azm.nl

Dr E. Gomez Garcia, Dr C.J.A.M. van de Burgt

- **Polikliniek Familiaire Tumoren en afdeling Klinische Genetica (417)**

Universitair Medisch Centrum St. Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Tel. 024-3613946

www.humangenetics.nl

Dr N. Hoogerbrugge, Prof. Dr M.F. Niermeijer

- **Afdeling Klinische Genetica**

Erasmus Medisch Centrum

Westzeedijk 112-114

3016 AH Rotterdam

Tel. 010-4366590

www.erasmusmc.nl/kgen

Dr M. Collée, Dr E.J. Meijers-Heijboer, Dr A. Wagner

- **Afdeling Klinische Genetica, Subcentrum Academisch Ziekenhuis Maastricht**

Maxima Medisch Centrum

Postbus 108

5500 AC Veldhoven

Tel. 040-8888300

www.genetica.azm.nl

- **Afdeling Medische Genetica**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85090

3508 AB Utrecht

Tel. 030-2503800

www.genen.umcutrecht.nl

Dr M.G.E.M. Ausems, Drs J. Post

Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding:

- KWF Kankerbestrijding
Postbus 75508
1070 AM Amsterdam
Tel. 020-5700500
Hulp- en informatietelefoon: 0800-0226622 (gratis).
www.kwfkankerbestrijding.nl

Erfocentrum

- Het erfocentrum is een landelijk centrum voor publieksvoorlichting over erfelijke ziekten en aangeboren aandoeningen.
Vredenhofstraat 31
3761 HA Soestdijk
Tel. 035-6034040 www.erfocentrum.nl

Breed Platform Verzekeringen en Werk:

- Postbus 69007
1060 CA Amsterdam
Tel. 020-4800300 www.bpv.nl

Patiëntenverenigingen

- **Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)**
Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Tel. 030-2916090
www.kankerpatient.nl (dossier erfelijkheid) www.erfelijkheid.nl

Stichting Polyposis Contactgroep

- Landelijk secretariaat:
Ria Kersten-de Beyer
Jan van Kanrede 11
2901 TA Capelle a/d IJssel
Tel. 010-4509386
E-mail: secretaris@ppc.nfkpv.nl www.kankerpatient.nl/ppc

Vereniging HNPCC:

- Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Tel. 0800-0226622

Belangengroep MEN:

- Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Tel. 030-6343656
E-mail: info@belangengroepmen.nl www.kankerpatient.nl/men

Belangenvereniging Von Hippel-Lindau:

- Landelijk secretariaat:
Madeliefstraat 11
2802 ZK Gouda
E-mail: info@vonhippellindau.nl www.kankerpatient.nl/vhl

Vereniging Samenwerkende

Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP):

- Vredeshofstraat 31
3761 HA Soestdijk
Tel. 035-6034040 www.vsop.nl

- **Borstkanker Vereniging Nederland**

- Postbus 8065
3503 RB Utrecht
Secretariaat (10.00 tot 13.00 uur), tel. 030-2917222
Lotgenotencontact, tel. 030-2917220
E-mail: info@mammacarcinoomvereniging.nl
www.kankerpatient.nl/bvn www.brca.nl

- **Nederlandse Vereniging van Patiënten met Glomustumoren (NVPg)**

- Mw. W. van Delft, voorzitter
Tel. 023-5243486
E-mail: e.van.delft01@freeler.nl www.glomustumoren.nl

