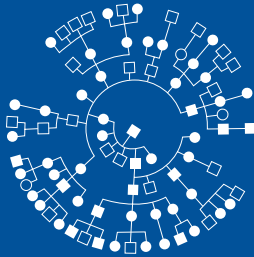


ERFELIJKE EN FAMILIAIRE TUMOREN

RICHTLIJNEN VOOR DIAGNOSTIEK EN PREVENTIE

2017



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

2010 - vierde druk

2012 - vijfde druk (herdruk 2010)

2017 - zesde druk

Copyright © 2017: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, 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 toestemming van de uitgever.

Inhoud	Pagina
1. Inleiding	5
2. Mammacarcinoom en/of Ovariumcarcinoom in de Familie	8
3. <i>BRCA1/2</i> -geassocieerd Mamma/Ovariumcarcinoom	12
4. <i>CHEK2</i> -geassocieerd Mammacarcinoom	15
5. Li-Fraumeni Syndroom (LFS)	18
6. <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS)	22
7. Familiair Colorectaal Carcinoom	27
8. Lynch Syndroom	30
9. Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)	35
10. Familiare Adenomateuze Polyposis (FAP)	40
11. <i>MUTYH</i> -geassocieerde Polyposis (MAP)	46
12. Adenomateuze Polyposis e.c.i.	49
13. Serrated Polyposis Syndroom (SPS)	54
14. Juvenile Polyposis Syndroom (JPS)	57
15. Peutz-Jeghers Syndroom (PJS)	60
16. Hereditair Diffuus Maagcarcinoom	64
17. Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom	68
18. Familiair Prostaatcarcinoom	71
19. Erfelijk en Familiair Melanoom	74
20. Familiair Testiscarcinoom	78
21. Multipele Endocriene Neoplasie Type 1 (MEN1)	80
22. Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 (MEN2)	85
23. Erfelijk Paraganglioom/Feochromocytoom	90
24. Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)	94
25. Birt-Hogg-Dubé Syndroom (BHD)	97
26. Tubereuze Sclerose Complex (TSC)	101
27. Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)	105
28. Erfelijk en Familiair Niercelcarcinoom	110
29. Neurofibromatosis Type 1 (NF1)	113
30. Neurofibromatosis Type 2 (NF2)	116
31. Retinoblastoom (Rb)	120
32. Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)	123
33. Index Tumoren naar Erfelijk Tumorsyndroom	125

34. Dankbetuiging	129
35. Poliklinieken Klinische Genetica	132
36. Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO)	136
37. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren	137
38. Belangrijke adressen	140

1. Inleiding

Deze richtlijn gaat over erfelijke en familiale tumoren. De meeste tumoren worden veroorzaakt door een samenspel van een aantal erfelijke factoren en schadelijke omgevingsfactoren. In de klinische praktijk wordt onderscheid gemaakt tussen drie hoofdgroepen: (1) “Erfelijke kanker”, veroorzaakt door een genmutatie; (2) “Familiaire kanker”, veroorzaakt door een combinatie van erfelijke factoren en omgevingsfactoren en (3) “Sporadische kanker”, waarbij vooral schadelijke omgevingsfactoren een rol spelen met slechts een geringe invloed van erfelijke factoren. Op basis van deze omschrijving is ongeveer 5% van alle vormen van kanker erfelijk bepaald, 15% is familiair en 80% is sporadisch.

Bij “erfelijke kanker” is de kans op kanker voor individuen met erfelijke aanleg vaak sterk verhoogd en kan door DNA-diagnostiek bij familieleden worden bepaald wie wel en wie niet de erfelijke aanleg heeft. Bij “familiaire kanker” is het risico op ziekte matig tot sterk verhoogd en stoelt de risicobepaling niet op DNA-diagnostiek, maar op het aantal aangedane familieleden, de leeftijd(en) van diagnose en de graad van verwantschap. Bij “sporadische kanker” is voor naaste familieleden de kans op kanker in het algemeen slechts licht verhoogd ten opzichte van het populatierisico, waarbij preventieve maatregelen anders dan bevolkingsonderzoek meestal niet aan de orde zijn.

DNA-diagnostiek kan verschillende uitkomsten hebben: er kan een oorzakelijke genmutatie worden gevonden, een tweede mogelijkheid is dat geen genmutatie wordt gevonden, een derde mogelijkheid is dat er een genverandering met onzekere betekenis wordt gevonden (‘variant of unknown significance’, VUS). Een VUS kan de oorzaak van de ziekte zijn, maar een VUS kan ook een onschuldige genetische variant zijn. In de praktijk blijkt dat deze verschillende uitkomsten verwarrend kunnen zijn voor de patiënten en hun familieleden. Zo kan als er geen mutatie is gevonden ten onrechte worden aangenomen dat er geen verhoogd risico op kanker bestaat. Daarnaast kan, als een onschuldige variant in het DNA is gevonden, ten onrechte worden aangenomen dat een ziekteveroorzakende mutatie is vastgesteld. Deze aspecten

verdienen speciale aandacht bij de erfelijkheidsvoorlichting aan patiënten en familieleden bij een afdeling Klinische Genetica.

In Nederland bestaan negen afdelingen Klinische Genetica verbonden aan de Universitair Medische Centra en het Nederlands Kanker Instituut (NKI). De klinisch geneticus coördineert het erfelijkheidsonderzoek, adviseert de behandelend specialist bij de indicatie voor diagnostisch DNA-onderzoek, maakt de uiteindelijke risicoschatting en geeft informatie over de mogelijkheid van risico management. Voor aanvullende advisering omtrent en uitvoering van screening en andere preventieve maatregelen wordt de patiënt (terug) verwezen naar de betreffende specialisten.

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.

Deze handleiding bevat informatie over de kenmerken van de meest voorkomende vormen van erfelijke tumoren, de diagnostische criteria, criteria voor DNA-diagnostiek en de richtlijnen voor periodiek onderzoek en preventieve chirurgie. Tevens wordt informatie gegeven over de organisatie en werkwijze van de afdelingen Klinische Genetica en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Opgemerkt dient te worden dat de effectiviteit van vele richtlijnen voor periodiek onderzoek nog niet is aangetoond en thans wordt 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. Sommige richtlijnen zijn gebaseerd op landelijke richtlijnen en andere op expert opinion.

Wanneer een evidence-based richtlijn beschikbaar is, wordt hiernaar verwezen. Het is de bedoeling om dit richtlijnenboekje regelmatig digitaal te herzien. De opstellers van de richtlijnen houden zich aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Prof. dr. H.F.A. Vasen, internist, namens de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren

Dr. F.J. Hes, klinisch geneticus en Dr. M.M. de Jong, klinisch geneticus, namens de Werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland

Correspondentie:

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

Dr. F.J. Hes, e-mail: f.j.hes@lumc.nl

Dr. M.M. de Jong, e-mail: m.m.de.jong@umcg.nl

2. Mammacarcinoom en/of Ovariumcarcinoom in de Familie

Richtlijn 2012

Voor de meest recente informatie betreffende dit hoofdstuk wordt verwezen naar de landelijke richtlijn mammacarcinoom: www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/mammacarcinoom/index.html en de landelijke richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom: www.oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom

Kenmerken

Prevalentie:

- Ongeveer 15% van alle patiënten met mammacarcinoom heeft een eerste- of tweedegraads familielid met mammacarcinoom. In slechts 5-10% van alle gevallen is een (meestal autosomaal dominante) erfelijke oorzaak aantoonbaar

Risico voor familieleden op mamma- of ovariumcarcinoom:

- Het risico op mammacarcinoom is onder andere afhankelijk van het aantal verwanten met mammacarcinoom, de graad van verwantschap, het voorkomen van bilateraal mammacarcinoom en de diagnoseleeftijd. Afhankelijk van de hoogte van het risico (gebaseerd op algoritmen zoals het BOADICEA programma) worden controleadviezen gegeven
- Een zeer sterk verhoogd risico komt ongeveer overeen met een relatief risico (RR) van 6-8, een sterk verhoogd risico met een RR 3-4, een matig verhoogd risico met een RR 2-3 en een licht verhoogd risico met RR <2. Een RR van 1 komt in Nederland overeen met een cumulatief lifetime risico (CLTR) van 11% t/m 80-jarige leeftijd (IKNL dataset 2005-2009)
- Voor vrouwen met ≥ 2 eerste- en/of tweedegraads verwanten met ovariumcarcinoom (van wie minimaal 1 eerstegraads) in dezelfde tak van de familie wordt het cumulatieve risico op ovariumcarcinoom op meer dan 10% geschat indien geen *BRCA* mutatie is aangetoond
- Voor vrouwen met één eerste- of tweedegraads verwante met ovariumcarcinoom wordt het cumulatieve risico op minder dan 5% geschat indien geen *BRCA*-mutatie is aangetoond

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Hieronder worden de indicaties samengevat voor verwijzing naar de Klinische Genetica. Bij twijfel is altijd telefonisch overleg mogelijk (zie pag. 140). Wees alert op combinatie mammacarcinoom en/of ovariumcarcinoom in de familie en Joodse voorouders. Personen met Joodse voorouders hebben een hogere 'a priori' kans op een erfelijke aanleg vanwege 3 bekende *BRCA1/2* founder mutaties

Preventie mammacarcinoom:

Als op basis van de familiale belasting het CLTR hoger is dan 20%, dan is er een indicatie voor periodieke controles:

- Bij een RR van 2-3 (CLTR circa 20 - 30%) (matig verhoogd) is het advies:
 - Vanaf 40 tot 50 jaar jaarlijks mammografie, aan te vragen door de huisarts
 - Vanaf 50 tot 75 jaar deelname aan bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- Bij een RR van 3-4 (CLTR circa 30 - 40%) (sterk verhoogd) is het advies:
 - Vanaf 35-60 jaar, jaarlijks mammografie en klinisch borst-onderzoek, uit te voeren door een specialist op dit terrein
 - Vanaf 60-75 jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- Hoewel de waarde van borstzelfonderzoek voor vrouwen met een familiair verhoogd risico niet bekend is, kunnen deze onderzoeken wel in overweging worden gegeven bij familiale belasting en erfelijke aanleg

Preventie adnexcarcinoom:

Periodiek onderzoek adnexeën wordt niet meer geadviseerd:

- Beleid bij geschat cumulatief life time risico >10%: Risico Reducerende bilaterale Salpingo-Oöphorectomie (RRSO)
- De optimale leeftijd voor de RRSO moet individueel afgewogen worden bij voorkeur door of in overleg met een gynaecoloog in een gespecialiseerd centrum. De voorlichting moet ingaan op de gevolgen van premature menopauze voor de kwaliteit van leven, op het risico van osteoporose en hart- en vaatziekten, en op de mogelijkheden van hormonale substitutie

Tabel 1. Indicatie voor verwijzing naar de Klinische Genetica indien één van de volgende situaties aanwezig is. Gebruik voor de meest recente gegevens de volgende link:

www.richtlijnen-database.nl/richtlijn/borstkanker/flowcharts_klinischegenetica.html

- Eén patiënt met mammacarcinoom <40 jaar
- Bilateraal mammacarcinoom met eerste tumor <50 jaar
- Mammacarcinoom met meerdere tumoren in 1 borst met eerste tumor <50 jaar
- Triple negatief* mammacarcinoom <60 jaar
- Mammacarcinoom <50 jaar en prostaatacarcinoom <60 in dezelfde tak van de familie
- Man met mammacarcinoom
- Twee of meer eerstegraads verwanten met mammacarcinoom beiden gediagnosticeerd voor het 50e jaar
- Drie of meer eerste- en tweedegraads verwanten in dezelfde tak van de familie met mammacarcinoom, waarvan ten minste één tumor voor het 50e jaar is vastgesteld
- Eén patiënt met epitheliaal ovarium / tuba / extra-ovarieel primair peritoneaal carcinoom, ongeacht diagnoseleeftijd

* Triple negatief: geen expressie van oestrogeenreceptor (ER neg), progesteronreceptor (PR neg) en humaan epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2Neu neg)

Websites

- www.borstkankervereniging.nl
- www.brca.nl
- www.kwf.nl/kanker/borstkanker

Literatuur

1. Richtlijnen Mammacarcinoom 2012, update 2016
www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/mammacarcinoom/index.html
2. Richtlijn Erfelijk en Familiair Ovariumcarcinoom 1.0
www.oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom
3. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF et al. Germline *BRCA* mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145: 707-14
4. www.cijfersoverkanker.nl

3. BRCA1/2-geassocieerd Mamma/Ovariumcarcinoom

Richtlijn 2012

Voor de meest recente informatie betreffende dit hoofdstuk wordt verwezen naar de landelijke richtlijn mammacarcinoom: www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/mammacarcinoom/index.html en de landelijke richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom: www.oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom

Diagnostische Criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *BRCA1*- en/of *BRCA2*-gen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- ca 10-15% van alle gevallen van epitheliaal ovariumcarcinoom
- ca 5-10% van alle gevallen van mammacarcinoom met indicatie DNA-diagnostiek

Kliniek:

- Mamma- en/of ovarium- en/of tubacarcinoom en/of extra-ovarieel primair peritoneaalcarcinoom
- Lifetime risico (tot 80 jaar) op mammacarcinoom 60-80%
- Verhoogd risico op tweede primair mammacarcinoom (maximaal 60%). Verhoogd risico op ovarium-, tuba-, extra-ovarieel primair peritoneaal carcinoom: risico hoger bij *BRCA1*-mutatie (39%) dan bij *BRCA2*-mutatie (16%). In de klinische genetische praktijk worden hierbij marges van risico's aangehouden bij *BRCA1* van 35-45% en bij *BRCA2* 10-20%
- Risico op mammacarcinoom bij mannelijke *BRCA1*-mutatiedragers is ca 1%, voor *BRCA2*-mutatiedragers circa 7%
- Er zijn aanwijzingen dat er een verhoogd risico is op prostaatkanker. De effectiviteit van periodiek onderzoek is onbekend

Genetische basis:

- *BRCA1*-gen
- *BRCA2*-gen

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in circa 5-10% van verwezen families met mamma/ovariumcarcinoom

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek op volwassen leeftijd, bij vrouwen bij voorkeur vóór het 25e jaar i.v.m. startleeftijd mammasurveillance

Preventie:

Periodiek onderzoek mammae:

- Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2*
- Niet-geteste vrouwen uit families met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie met een 50% risico op dragerschap
 - Vanaf 25 jaar: jaarlijks borstonderzoek door specialist en jaarlijks MRI
 - Vanaf 30 jaar: jaarlijks MRI en mammografie
 - Vanaf 60-75: jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek of (afhankelijk van de beoordeelbaarheid van het mammo-gram) jaarlijks mammografie. NB: De frequentie en aard van de screening na het 60e jaar staat ter discussie, zie hiervoor de richtlijn mammacarcinoom
 - Maandelijks borstzelfonderzoek kan worden overwogen

Periodiek onderzoek adnexa wordt niet meer geadviseerd.

Risicoreducerende operaties:

- Bilaterale profylactische mastectomie:
 - Overwogen bij mutatiedragsters
 - Restrisico op mammacarcinoom <5%
 - Na profylactische chirurgie geen indicatie meer voor surveillance

- Risico Reducerende Salpingo-Oöphorectomie (RRSO):
 - Advies aan mutatiedraagsters
 - Tussen 35-40 jaar bij *BRCA1* en tussen 40-45 jaar bij *BRCA2*-mutatie
 - Restrisico op coeloomcarcinoom circa 1%
 - De optimale leeftijd voor de RRSO moet individueel afgewogen worden bij voorkeur door of in overleg met een gynaecoloog in een gespecialiseerd centrum. De voorlichting moet ingaan op de gevolgen van premature menopauze voor de kwaliteit van leven en op het risico van osteoporose en hart- en vaatziekten, en op de mogelijkheden van hormonale substitutie

Anticonceptiva/hormonale substitutie:

- De risicoverhoging voor mammacarcinoom door pilgebruik is circa een factor 1.25. Hiertegenover staat een veel sterkere daling van het risico op ovariumcarcinoom. Andere vormen van anticonceptie kunnen overwogen worden
- Er wordt geadviseerd om vrouwen voor te lichten over een vermoedelijk gunstig effect van hormonale substitutie na RRSO op het risico van hart- en vaatziekten, vooral in het geval van RRSO voor het 45^e jaar

Algemeen:

- Besluitvorming ten aanzien van beleid en follow-up mutatie-draagsters -zeker als er al sprake is geweest van kanker in de voorgeschiedenis- bij voorkeur in multidisciplinair verband (Polikliniek Familiaire Tumoren of gespecialiseerd centrum)

Websites

- www.borstkankervereniging.nl
- www.brca.nl
- www.kwf.nl/kanker/borstkanker

Literatuur

1. Richtlijnen Mammacarcinoom 2012, update 2016
www.richtlijnen-database.nl/richtlijn/mammacarcinoom/index.html
2. Richtlijn Erfelijk en Familiair Ovariumcarcinoom 1.0
www.oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom

4. CHEK2-geassocieerd Mammacarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een (heterozygote) *CHEK2* c.1100delC mutatie bij een patiënte met mammacarcinoom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant (cave: homozygotie)

Prevalentie:

- In de Nederlandse bevolking komt de *CHEK2* c.1100delC founder mutatie bij ~1% van de mensen voor, en in ~5% van de Nederlandse families met mammacarcinoom

Kliniek:

- In de algemene bevolking (lees: zonder familiale belasting) hebben vrouwelijke *CHEK2* c.1100delC mutatiedraagsters een lifetime borstkankerrisico van circa 20%
- In families met mammacarcinoom hebben heterozygote draagsters tot 75 jaar een borstkankerrisico van 35% tot 55%. De gemiddelde diagnose leeftijd van *CHEK2* c.1100delC-geassocieerde mammacarcinoom is circa 50 jaar. Het carcinoom is in >80% ER positief
- Borstkankerpatiënten die heterozygoot zijn voor de *CHEK2* c.1100delC mutatie hebben een ongeveer twee keer zo hoog risico op contralateraal mammacarcinoom ten opzichte van borstkankerpatiënten zonder deze mutatie
- In een klein aantal families is homozygotie voor *CHEK2* c.1100delC mutatie aangetoond. Homozygotie geeft een nog hoger risico op (dubbelzijdig) mammacarcinoom en multipole primaire tumoren. Het geschatte lifetime risico op borstkanker voor een homozygote vrouw is met 60-80% vergelijkbaar met dat voor *BRCA*

Beleid

DNA-diagnostiek:

- *CHEK2* c.1100delC diagnostiek als de mammacarcinoom patiënt en/of de familie aan de criteria voor *BRCA* DNA-diagnostiek voldoet (zie Mammacarcinoom, blz 10)
- *CHEK2* diagnostiek wordt niet ingezet bij patiënten met alleen ovariumcarcinoom
- Gemodificeerde cascade screening: In *CHEK2* c.1100delC families komen vrouwelijke eerstegraads verwanten van borstkankerpatiënten met de *CHEK2* mutatie in aanmerking voor dragerschaponderzoek, en wel:
 - Alleen vrouwen voor wie de testuitslag consequenties kan hebben voor het controle advies en/of
 - Personen van wie de uitslag uitsluitel kan geven over de familiale herkomst
 - Dit beleid staat ter discussie, zie meest recente richtlijn Mammacarcinoom

NB: Gezien de (kleine) ‘a priori’ kans op homozygotie (1 op 400) wordt een partner (man) alleen getest als zijn familie belast is met mammacarcinoom.

Periodiek onderzoek mammae:

- Patiënten met mammacarcinoom met een *CHEK2* c.1100delC mutatie vanwege verhoogd risico op contralateraal mammacarcinoom: tot 60-jarige leeftijd, dan wel tot 10 jaar na de primaire diagnose (in geval van 1ste borstkanker >50 jaar)
- Gezonde heterozygote draagsters uit *CHEK2* c.1100delC mutatiefamilies: jaarlijks lichamelijk onderzoek en mammografie van 35 tot 60 jaar, conform het screeningsadvies voor vrouwen uit de sterk verhoogde risicocategorie (relatief risico 3-4) (www.oncoline.nl)
- Gezonde vrouwen uit families met de *CHEK2* mutatie die zelf de *CHEK2* c.1100delC mutatie niet blijken te hebben: advies bepaald op basis van de familiale belasting
- Voor vrouwen die homozygoot zijn voor de *CHEK2* c.1100delC mutatie gelden dezelfde adviezen en preventieve opties ten aanzien van mammacarcinoom als voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters

Algemeen:

- Omdat er nog onvoldoende gegevens zijn over de toegevoegde waarde van een preventieve contralaterale mastectomie bij heterozygote draagsters, wordt dit niet geaviseerd. Bovendien krijgen veel patiënten adjuvante hormonale therapie, hetgeen ook leidt tot risicoreductie
- Omdat er nog geen prospectieve gegevens beschikbaar zijn over kankerrisico's en de effectiviteit van preventief onderzoek bij *CHEK2* c.1100delC, is het wenselijk dat borstkankerpatiënten en gezonde familieleden (wel of geen mutatiedraagsters) uit *CHEK2* mutatiefamilies participeren in de landelijke Hebon-studie (www.hebon.nl)
- Besluitvorming ten aanzien van beleid en follow-up bij voorkeur in multidisciplinair verband (Polikliniek Familiaire Tumoren of gespecialiseerd centrum)

Literatuur

1. Adank MA, Hes FJ, van Zelst-Stams WA et al. *CHEK2*-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies. *NTvG* 2015; 159: A8910
2. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for *CHEK2* c.1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016;34:2750-60
3. Adank MA, Verhoef S, Oldenburg RA et al. Excess breast cancer risk in first degree relatives of *CHEK2* c.1100delC positive familial breast cancer cases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49:1993-9
4. Adank MA, Jonker MA, Kluijdt I et al. *CHEK2* c.1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet*. 2011 Dec;48:860-3

5. Li-Fraumeni Syndroom (LFS)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *TP53*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose als volgt worden gesteld:

Klassiek Li-Fraumeni syndroom (LFS)

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

Li-Fraumeni-like syndroom (LFL)

- Kanker op de kinderleeftijd of sarcoom, hersentumor of bijnierschorscarcinoom <45 jaar **plus**
- Sarcoom, mammacarcinoom, hersentumor, leukemie of bijnierschorscarcinoom 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
- 'De novo' mutaties zijn beschreven (7-24%)

Prevalentie:

- Zeldzaam, anno 2015 in Nederland 30-35 families bekend met een *TP53*-mutatie

Kliniek:

- Hoog risico op uiteenlopende typen maligne tumoren op de kinderleeftijd en
- jong-volwassen leeftijd; de meest voorkomende tumoren zijn mammacarcinoom, sarcoom, hersentumor en bijnierschorscarcinoom
- Kankerrisico's:
Lifetime risico (alle mutatiedragers): 78%

Tot 5 jaar: 22%

Tot 20 jaar: 41%

- Er is een verhoogd risico op multiple primaire tumoren (treedt op bij 40% van de mutatie dragers)
- Radiotherapie kan schadelijk zijn (tweede primaire tumor/multiple primaire tumoren). Om die reden is er een relative contra-indicatie voor radiotherapie

Genetische basis:

- *TP53*-gen

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie bij LFS 75%, bij LFL 40% en bij Chompret-criteria (zie verder) 29-35%

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Een *TP53*-mutatie in de familie
- Patiënten die voldoen aan de in 2015 gereviseerde Chompret-criteria:
 - Tumor uit LFS-spectrum (sarcoom, mammacarcinoom, hersentumor of bijnierschorscarcinoom) <46 jaar **plus** tumor uit LFS-spectrum (behalve mammacarcinoom als bij proband mammacarcinoom werd geconstateerd) < 56 jaar of multiple primaire tumoren bij een eerste- of tweedegraads verwant

OF

- Multiple primaire tumoren, waarvan er twee een sarcoom, hersentumor, mammacarcinoom of bijnierschorscarcinoom zijn, de eerste <46 jaar

OF

- Bijnierschorscarcinoom of choroid plexus carcinoom ongeacht de leeftijd

OF

- Rhabdomyosarcoom van embryonaal anaplastisch subtype op de kinderleeftijd

OF

- Mammacarcinoom <31 jaar (mutatiedetectiekans 3-8%)

Gezien de beperkte mogelijkheden van vroege opsporing en behandeling van tumoren bij *TP53*-mutatiedragers dient diagnostisch en presymptomatisch DNA-onderzoek zorgvuldig afgewogen te worden.

Periodiek onderzoek:

- Er zijn voor de meeste componenten van LFS (sarcoom, hersentumor) geen bewezen effectieve preventieve maatregelen. In Nederland wordt, naast de jaarlijkse algemene controle, in studieverband in het Antoni van Leeuwenhoek (poli interne geneeskunde) jaarlijks een total body MRI aangeboden aan *TP53*-mutatiedragers
- Gezien de mogelijkheid van vroege opsporing van mammacarcinoom wordt periodiek onderzoek, conform *BRCA1/2*-mutatiedragers, aanbevolen vanaf 20-25 jaar. Er is geen consensus over het verrichten van mammografie in combinatie met MRI of alleen MRI
- Voor kinderen die drager zijn of 50% kans hebben op dragerschap wordt geadviseerd jaarlijks een kinderoncoloog (met ervaring op het gebied van erfelijke tumoren) te bezoeken voor algemeen lichamelijk onderzoek en eventueel gericht aanvullend onderzoek. Een richtlijn is in voorbereiding en zal op de SKION website geplaatst worden wanneer deze definitief is (www.skion.nl)

Algemeen:

- Besluitvorming t.a.v. beleid en follow-up bij voorkeur in multidisciplinair verband (afdeling Klinische Genetica/Polikliniek Familiaire Tumoren)

Website

- www.li-fraumeni.nl

Literatuur

1. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S et al. Molecular basis of the Li- Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45: 535-538
2. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with *p53* germline mutations. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1250-1256
3. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220-235
4. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: e108-e109
5. McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A et al. Routine *TP53* testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer* 2012; 11: 607-613
6. Villani A, Tabori U, Schiffman J et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011;12(6): 559-67
7. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline *TP53* mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2014;35(6): 654-62
8. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2345-52

6. PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS)

Voorheen **Cowden syndroom en Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndroom (BRRS)**

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *PTEN*-gen
- Daarnaast kan op klinische gronden de diagnose worden gesteld bij aanwezigheid van 3 major criteria, waaronder in elk geval macrocefalie of Lhermitte-Duclos (cerebellair gangliocytoom) of gastro-intestinale hamartomen voor moeten komen of bij aanwezigheid van 2 major criteria en 3 minor criteria

Major criteria

- Mammacarcinoom
- Lhermitte-Duclos
- Schildklier carcinoom (folliculair)
- Macrocefalie (>97 percentiel: vrouw >58.5 cm; man >61.5 cm)
- Endometriumcarcinoom
- Multipele mucocutane lesies: ≥ 3 trichilemmomen (minstens 1 histologisch bewezen), acrale keratosen (≥ 3 palmoplantaire keratotische pits en/of acrale hyperkeratotische papels) of mucocutane neurinomen (≥ 3), multipele (≥ 3) orale papillomen (tong en gingiva), met biopsie aangetoond OF door dermatoloog vastgesteld
- Gastrointestinale hamartomen ≥ 3 (inclusief ganglioneuromen, geen hyperplastische poliepen)
- Maculaire pigmentatie van de glans penis

Minor criteria

- Een aan autisme verwante contactstoornis
- Benigne mammopathologie, bestaande uit multipele en bilaterale fibroadenomen, hamartomen, tubulaire adenomen, intraductale papillomen
- Lipomen ≥ 3
- Glycogene acanthose van de slokdarm
- Colonicarcinoom

- Benigne structurele schildklierafwijkingen (o.a. adenomen of multinodulair struma)
- Mentale retardatie (IQ <75)
- Vasculaire afwijkingen (inclusief multipele intracraniële veneuze anomalieën)
- Niercelcarcinoom
- Schildkliercarcinoom (papillair of folliculaire variant van papillair)
- Testiculaire lipomatose

Kenmerken

- Overervingspatroon:
- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- Prevalentie: 1 op 200.000

Kliniek:

- Op kinderleeftijd ontwikkelingsachterstand en macrocefalie
- Meerderheid van patiënten ontwikkelen benigne aandoening van huid, schildklier, colon en/of mamma
- Verhoogd risico op carcinoom, met name van mamma en schildklier
- Hamartomateuze poliepen in gehele tractus digestivus en verhoogd risico op coloncarcinoom

Genetische basis:

- Mutatie in *PTEN*-gen

Beleid

- Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

Tabel 1. Indicatie voor verwijzing

Volwassenen
Familiair vastgestelde <i>PTEN</i> -mutatie
≥2 major criteria, waarvan 1 macrocefalie
≥3 major criteria ongeacht welke
1 major en ≥3 minor criteria
≥4 minor criteria
Lhermitte Duclos
≥2 bewezen trichilemmomen
Autisme en macrocefalie
Extreme macrocefalie (man >63 cm, vrouw >60 cm)
Glycogene acanthose van de slokdarm
Gastro-intestinale hamartomen of ganglioneuromen
Schildkliercarcinoom <20 jaar
Endometriumcarcinoom <30 jaar

Kinderen
Macrocefalie en 1 of meer van de volgende verschijnselen: <ul style="list-style-type: none">- autisme of ontwikkelingsachterstand- verschijnselen van de huid; lipomen, trichilemmomen, orale papillomen, maculaire pigmentatie van de glans penis- vasculaire anomalieën- gastro-intestinale poliepen- kanker op kinderleeftijd; schildklier en testiculaire/ovariële kiemceltumoren

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek in de regel vanaf volwassen leeftijd of bij klinische verdenking op PHTS op jongere leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Er wordt geadviseerd om de ontwikkeling van kinderen met PHTS (minimaal) jaarlijks met doelgerichte anamnese en lichamelijk onderzoek te vervolgen vanaf de leeftijd van diagnose. Hierbij dient men alert te zijn op de andere verschijnselen die kunnen voorkomen bij PHTS en waar nodig te behandelen
- Surveillance bij volwassen patiënten met PHTS dient bij voorkeur te worden uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum
- Surveillance protocol:

Mammae (voor vrouwen)

- Van 25 tot 60 jaar: jaarlijks lichamelijk onderzoek en MRI van de mammae
- Van 30 tot 60 jaar: jaarlijks mammografie
- Vanaf 60 jaar kan o.b.v. de beoordeelbaarheid van het mammo-gram gekozen worden voor tweejaarlijkse screening via BOB, of jaarlijkse mammografie

Schildklier

- <18 jaar:
 - Vanaf moment van diagnose jaarlijks palpatie van de schildklier door kinderarts of kinderneuroloog. Bij palpabele afwijkingen wordt geadviseerd te verwijzen naar (kinder) endocrinoloog
- ≥18 jaar:
 - Jaarlijks palpatie van de schildklier
 - 1 x per 1-2 jaar echografie van de schildklier i.v.m. monitoren schildkiernodi (aspect en groei)
 - Jaarlijks bepalen van het serum TSH-gehalte

Colon

- Vanaf 40 jaar 1x per 5 jaar coloscopie of frequenter afhankelijk van de bevindingen

Endometrium

- Vanaf 30-jarige leeftijd bespreken van voor- en nadelen van surveillance van het endometrium (d.w.z. jaarlijkse surveillance met echografie en endometriumbiopsie)

Websites

- www.pten.nl
- www.kinderneurologie.eu

Literatuur

1. Voor de meest *up to date* informatie:
www.oncoline.nl/pten-hamartoom-tumor-syndroom
2. Tan MH, Mester JL, Ngeow J et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. Clin Cancer Res 2012; 18: 400-7
3. Bubián V, Bonnet F, Brouste V et al. French Cowden Disease Network. High cumulative risks of cancer in patients with *PTEN* hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013; 50: 255-63
4. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in *PTEN* hamartoma tumor syndrome. Fam Cancer 2014; 13: 57-63
5. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract 2010; 8: 6
6. Pilarski R, Burt R, Kohlman W et al. Cowden Syndrome and the *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1607-16

7. Familiair Colorectaal Carcinoom

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Van familiair colorectaal carcinoom wordt gesproken als er een verhoogde kans (relatief risico ≥ 3 , cumulatief risico $>10\%$) is op colorectaal carcinoom voor naaste verwanten van patiënten (zie tabel 1)
- Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor het Lynch syndroom, een erfelijk polyposis syndroom of een andere bekende aanleg voor darmpoliepen/darmkanker

Kenmerken

Prevalentie:

- Familiair voorkomen van colorectaal carcinoom wordt gezien bij 15-20% van patiënten. Circa 2-6% van personen uit de algemene bevolking heeft een klinisch relevant verhoogd risico (relatief risico ≥ 3)

Kliniek:

Risico voor familieleden:

- Het risico op colorectaal carcinoom is afhankelijk van het aantal verwanten met colorectaal carcinoom, de graad van verwantschap en de leeftijd van diagnose. De volgende relatieve risico's worden in de praktijk gehanteerd:

Tabel 1. Relatief risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij belaste familieanamnese

Aantal eerstegraads verwanten met CRC en leeftijd diagnose	Relatieve risico
Eén eerstegraads verwant met CRC 50-70 jaar	2
Eén eerstegraads verwant met CRC met diagnose <50 jaar	3
Eén eerstegraads familielid met CRC 50-70 jaar en één tweedegraads verwant met CRC <70 jaar*	3
Twee of meer eerstegraads verwanten met CRC 50-70 jaar*	4
Twee of meer eerstegraads verwanten waarvan één met CRC <50 jaar*	6

* in dezelfde tak van de familie

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie beleid bij verdenking Lynch syndroom (zie pag. 31)

Periodiek onderzoek:

- Algemeen:
 - Geïndiceerd bij ten minste driemaal verhoogd risico op colorectaal carcinoom (zie tabel) of “lifetime” risico >10%
 - Geïndiceerd bij personen bij wie via klinisch genetisch onderzoek erfelijk CRC zoveel mogelijk is uitgesloten en de diagnose familiair CRC is gesteld
 - Coloscopie 1x per 5 jaar vanaf 45 jaar tot 75 jaar afhankelijk van de vitaliteit van de betrokkene
 - Bij vaststellen van adenomen, follow-up volgens richtlijn surveillance coloscopie (www.mdl.nl)
- Bij personen >70 jaar met 2 eerstegraads verwanten met CRC <70 jaar (in dezelfde tak van de familie), kan eenmalige coloscopie worden verricht
- Voor personen met 2 eerstegraads verwanten met CRC tussen 70 en 80 jaar (in dezelfde tak van de familie) wordt éénmaal coloscopie op de leeftijd van 65 jaar geadviseerd

- Voor personen met 2 eerstegraads verwanten met CRC, waarvan één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar (in dezelfde tak van de familie) wordt éénmaal coloscopie op de leeftijd van 45 jaar geadviseerd
- Personen met 1 eerstegraads verwant met CRC >50 jaar komen niet in aanmerking voor surveillance

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en Kwaliteits instituut voor de Gezondheidszorg CBO. www.oncoline.nl
2. De Jonge AE, Vasen HF. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 367-370
3. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 114-124
4. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-227
5. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005; 331: 1047
6. Meshner D, Dove-Edwin I, Sasieni P et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 939-947
7. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011; 60: 73-76
8. Hennink SD, Van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *JCO* 2015; 33: 4188-93

8. Lynch Syndroom

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in één van de DNA mismatch repair genen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* of *PMS2*)
- Vaststelling uitschakeling *MSH2* als gevolg van deletie in 3' exonen van het *EPCAM*-gen
- Er is waarschijnlijk sprake van Lynch syndroom bij patiënten met in de tumor (colorectaal carcinoom (CRC), endometrium-carcinoom (EC)) moleculair genetische kenmerken van een defect in de mismatch-repair (MMR) genen*, maar geen aantoonbare kiembaan mutatie in één van de MMR-genen

* microsatelliet instabiliteit (MSI) en geen immunohistochemische (IHC) expressie van een of meer MMR-eiwitten, waarbij hypermethylering van de *MLH1*-promotor en biallelische somatische mutaties in de MMR-genen als oorzaak zijn uitgesloten.

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 1-5% van alle gevallen van CRC

Kliniek:

- Lifetime risico op CRC op de leeftijd van 70 jaar: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* : 25-70%; *PMS2* : 5-35%
- Het risico op CRC is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen
- Gemiddelde leeftijd diagnose CRC is circa 45 jaar; hogere gemiddelde leeftijd bij *MSH6*-mutatiedragers en bij *PMS2*-mutatiedragers (circa 50-55 jaar)
- 60% van de colorectale tumoren zijn gelokaliseerd in het proximale deel van het colon
- In 18% van de gevallen treden multipele primaire colontumoren op; kans op 2e colontumor: 22-32%

- Lifetime risico op EC op de leeftijd van 70 jaar: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* : 15-55%; *PMS2* : 5-35%
- Carcinoom van maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgkliercarcinoom: licht verhoogd risico (1-15%)

Genetische basis:

- DNA mismatch repair (MMR) genen: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* en *PMS2*
- Uitschakeling *MSH2*-gen door deletie in 3' exonen van het *EPCAM*-gen
- Door uitval van de mismatch repairfunctie accumuleren mutaties in microsatellieten van het tumor-DNA (d.i. microsatelliet instabiliteit (MSI))

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar polikliniek Klinisch Genetica voor counselling en DNA-diagnostiek:

1. Personen met CRC of EC bij diagnose jonger dan 70 jaar:
Met uitslag IHC/MSI van CRC of EC:
 - <40 jaar met normale of met afwijkende IHC/MSI uitslag (altijd verwijzen)
 - <70 jaar met afwijkende IHC/MSI (tenzij hypermethylering van de *MLH1* -promotor; dan niet verwijzen)
Zonder uitslag IHC/MSI van CRC of EC:
 - <50 jaar
 - <70 jaar en 2e primaire CRC of Lynch geassocieerd carcinoom* <70 jaar (bij dezelfde patiënt)
 - <70 jaar en eerstegraads familielid met CRC of Lynch syndroom geassocieerd carcinoom* <70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC <50 jaar óf EC <50 jaar
 - <70 jaar en tenminste twee (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of Lynch geassocieerd carcinoom, allen <70 jaar

* Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten zijn carcinoom van colon, endometrium, maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgklier carcinoom.

Recent (<3 maanden) gediagnosticeerde tumoren worden via de pathologie getest op IHC afwijkingen van mismatch repair-eiwitten/ MSI; indien aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie (afwijkende IHC van mismatch repair-eiwitten en/of MSI zonder hypermethylering van de *MLH1*-promotor) verwijzen naar de klinisch geneticus.

Niet-recent (>3 maanden) gediagnosticeerde tumoren, IHC of MSI testen eventueel in overleg met de klinisch geneticus.

2. Personen zonder CRC of EC:

- Ook komen in aanmerking voor verwijzing personen zonder CRC/EC die een eerstegraads familielid (met CRC/EC) hebben met een indicatie voor verwijzing op basis van bovenstaande criteria; indien dit aangedane familielid zichzelf niet kan of wil laten verwijzen.

DNA-diagnostiek:

- Afhankelijk van de familieanamnese en de uitslag van IHC- en/of MSI-onderzoek mutatie-analyse MMR-genen
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd
- Mutatiedetectie is circa 3% bij personen met CRC vastgesteld vóór de leeftijd van 70 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van mutatie-dragers
- Colorectaal carcinoom: vanaf 25 jaar 1x per 2 jaar coloscopie
- Endometriumcarcinoom: vanaf 40 tot 60 jaar 1x per jaar gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie en microcurettagie (Pipel)
- Maagcarcinoom: éénmalig testen op *Helicobacter pylori* infectie en afhankelijk van de uitslag: eradicatie
- Overige tumoren: surveillance wordt niet aanbevolen

- Alleen bij aanwezigheid van talgklier carcinoemen verwijzen naar de dermatoloog voor surveillance

Risicoreducerende operaties:

- Overweeg bij patiënten met Lynch syndroom (<60 jaar) met door screening vastgesteld coloncarcinoom de mogelijkheid van (sub)totale colectomie en ileo-rectale anastomose vanwege verhoogd risico op tweede primaire colon tumor; bespreek de voor- en nadelen; post-operatieve follow-up van rest colorectum: 1x per 2 jaar
- Bespreek de mogelijkheid van profylactische hysterectomie en Risico Reducerende Salpingo-Oöphorectomie (RRSO) met vrouwelijke mutatie dragers >40 jaar zonder kinderwens

Website

- www.lynch-polyposis.nl

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en Intergraal Kankercentrum Nederland (IKNL) www.oncoline.nl
2. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome. *Gut* 2013; 62: 812-23
3. Van Lier MG, Leenen CH, Wagner A et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012; 226: 764-74
4. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA et al. Somatic mutations in *MLH1* and *MSH2* are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 643-646.e8
5. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Risks of Lynch syndrome cancers for *MSH6* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 193-201
6. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in *EPCAM* deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 49-55

7. Engel JC, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-1
8. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al. Lynch syndrome caused by germline *PMS2* mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015; 33: 319-25

9. Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van bi-allelische mutaties in één van de MMR-genen
- Verdenking op CMMRD: bij een score >3 punten (zie tabel 1)

Tabel 1. Criteria opgesteld door het Europese consortium Care for CMMRD1. Indicatie voor diagnostiek naar CMMRD bij een patiënt met kanker bij een score van ≥ 3 punten

Maligniteit / voorstadium van kanker:	
Een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum* op een leeftijd <25 jaar	3 punten
Multipel adenomen in de darm <25 jaar en afwezigheid van APC/MUTYH mutatie(s) of een enkel hooggradig dysplastisch adenoom <25 jaar	3 punten
WHO graad III of IV glioom <25 jaar	2 punten
T cel NHL of sPNET** <18 jaar	2 punten
Elke maligniteit <18 jaar	1 punt
Additionele kenmerken:	
Klinische kenmerken van NF1 en/of ≥ 2 gehyperpigmenteerde en/of gehypopigmenteerde huid laesies met doorsnede >1 cm	2 punten
Diagnose Lynch syndroom bij een eerste- of tweede-grads familielid	2 punten
Een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum* voor de leeftijd van 60 jaar bij een eerste-, tweede- of derdegrads familielid	1 punt
Een broer of zus met een maligniteit uit het Lynch syndroom spectrum*, een hooggradig glioom, sPNET of NHL	2 punten
Een broer of zus met elk type kanker op de kinderleeftijd	1 punt
Multipel pilomatrixomen*** in de patiënt	2 punten

Eén pilomatrixoom in de patiënt	1 punt
Agenesie van het corpus callosum of niet-therapie-geïnduceerde cavernomen in de patiënt	1 punt
Consanguine ouders	1 punt
Deficiëntie/laag gehalte IgG2/4 en/of IgA	1 punt

- * Carcinoom van colon, endometrium, maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgkliercarcinoom
- ** sPNET: supratentoriële primitief neuroectodermale tumor
- *** Een pilomatrixoom is een benigne nodus (dermaal, subcutaan) uitgaande van de haarmatrix

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

- Zeldzaam

Kliniek:

- Zeer hoog risico op ontwikkeling van een hersentumor meestal <10 jaar
- Zeer hoog risico op een tumor in de tractus digestivus (vooral colorectaal carcinoom maar ook dunnedarm carcinoom) meestal >10 en <30 jaar
- Hoog risico op ontwikkeling van een hematologische maligniteit (vnl. Non-Hodgkin lymfoom en leukemie) meestal <10 jaar
- Verhoogd risico op Lynch syndroom geassocieerde tumoren zoals endometriumcarcinoom en urineweg tumoren, op jongvolwassen leeftijd
- Huidkenmerken:
 - Café-au-lait maculae die vaak grillige randen hebben en verschillende intensiteiten van pigmentatie kunnen bevatten en zich daarmee onderscheiden van de café-au-lait maculae van Neurofibromatose type 1
 - Hypopigmentaties, axillaire freckling, neurofibromen en Lisch noduli zijn ook beschreven

- Overige kenmerken(zeldzaam):
 - Agenesie van het corpus callosum en heterotopie van de grijze stof
 - Immundeficiëntie: IgA-deficiëntie, IgG2/4-deficiëntie
 - Lupus erythematosus
 - Multipele pilomatrixomas
 - Multiple cavernomen
- Verhoogde kans op multipele tumoren (synchroon en meta-chroon)

Genetische basis:

- Homozygote of compound heterozygote mutaties in één van de DNA mismatch repair (MMR) genen: *MLH1*, *MSH2* (ook *EPCAM* deleties), *MSH6* en *PMS2*
- Frequentste oorzaken zijn mutaties in *PMS2*, ~50%

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie tabel 1

DNA-diagnostiek:

- Bij patiënten met verdenking op CMMRD op basis van genoemde criteria: immunohistochemie (IHC) van de MMR-eiwitten op tumormateriaal en normaal weefsel
- Afhankelijk van de IHC-uitslag, sequentieanalyse van de MMR-genen. Bij zeer sterke klinische verdenking (bijvoorbeeld (atypische) café-au-lait maculae bij kind met kanker typisch voor CMMRD), ook sequentieanalyse van de MMR-genen bij normale immunohistochemie uitslag, te beginnen met *PMS2*
- In geval van een hematologische maligniteit is IHC niet mogelijk, dan IHC eventueel op ander beschikbaar solide weefsel of een huidbiopt, of direct overgaan op analyse van de MMR-genen, te beginnen met *PMS2*
- MSI-analyse is een weinig sensitieve test voor met name hersentumoren bij CMMRD
- Indien mutaties bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek na counseling door een klinisch geneticus met ondersteuning van een psychosociale hulpverlener

Periodiek onderzoek:

- Zie tabel 2
- In research verband en na grondig bespreken van voor- en nadelen

Algemeen:

- Beleid en follow-up mutatiedragers in multidisciplinair verband (Kinderoncologie, kinder MDL arts, Klinische Genetica)

Tabel 2. Surveillance protocol opgesteld door het Europese consortium 'Care for CMMRD' 2

TYPE KANKER	START LEEFTIJD	PROCEDURE / INTERVAL
Hersentumoren	Vanaf 2 jaar	MRI, 1x /6-12 maand*
Dunnedarm kanker	Vanaf 10 jaar	VCE, gastroduodenoscopie**; 1x /jaar
Colorectaal carcinoom	Vanaf 8 jaar	Ileocoloscopie; 1x/jaar;
NHL/andere lymfomen	Vanaf 1 jaar	Klinisch onderzoek 1x /6 maanden Optioneel: abdominale echo 1x /6 maanden***
Leukemie	Vanaf 1 jaar	Bloedbeeld 1x /6 maanden***
Lynch syndroom geassocieerde tumoren	Vanaf 20 jaar	Gynaecologisch onderzoek, transvaginale echo, pipelle curettage (1x /jaar), Urine cytologie, dipstick (1x /jaar)

* Nederlandse taakgroep Kinderneuro-oncologie adviseert 1x/6 maanden

** Tegelijk met coloscopie onder narcose

*** In Europese richtlijn opgenomen, maar nut wordt zeer betwijfeld door Nederlandse taakgroep Kinderoncogenetica en dit deel van de screening zou achterwegen gelaten kunnen worden

Literatuur

1. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). J Med Genet 2014; 51: 355-65
2. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium 'Care for CMMR-D' (C4CMMR-D). J Med Genet 2014; 51: 283-93

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

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het APC-gen
- Op klinische gronden kunnen twee typen worden onderscheiden
 - Klassieke FAP: >100 adenomateuze poliepen in colon en rectum
 - Attenuated FAP (AFAP): minder adenomateuze poliepen in colon en rectum (meestal 10-100); ontwikkeling op hogere leeftijd; NB soms binnen een familie, patiënten met FAP en met AFAP

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- 1% van alle gevallen van colorectaal carcinoom (CRC)

Kliniek:

- Klassieke FAP: adenomateuze poliepen ontstaan op een leeftijd tussen 10 en 30 jaar; bij 70-80% zijn de poliepen gelokaliseerd in het linker colon en rectum; indien geen profylactische operatie wordt verricht, ontstaat in bijna 100% van de gevallen CRC gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar
- AFAP: het cumulatieve risico op CRC is ongeveer 70% op 80-jarige leeftijd; de gemiddelde leeftijd van diagnose van adenomen is 44 jaar en van CRC 56 jaar; de adenomen zijn voornamelijk gelokaliseerd in het rechter colon

Andere afwijkingen:

- Poliepen in maag, vooral fundic gland poliepen (25-60%), soms adenomen (antrum)
- Duodenum: adenomateuze poliepen (35-90%), duodenum-carcinoom (5-10%)
- Desmoidtumoren (15%)

- Osteomen (75-90%), congenitale hypertrofie van het retina pigment epitheel (CHRPE) (60-90%), epidermoïd cysten (50%), schildklier carcinoom (vooral bij vrouwen; risico onbekend), hepatoblastoom (op kinderleeftijd; <1%), hersentumoren (<1%), zelden tumoren van pancreas, galwegen en bijnieren

Genetische basis:

- *APC*-gen; 15-25% van FAP patiënten heeft een de novo mutatie (ouders niet aangedaan), bij 25% daarvan somatisch mozaïcisme (*APC*-mutatie aanwezig in een deel van de lichaamscellen)
- Bij AFAP bevindt de *APC*-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen

Beleid

- Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek:
- Nieuwe patiënten indien zij voldoen aan één van de volgende criteria:
 - Cumulatief ≥ 10 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <60 jaar
 - Cumulatief >20 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <70 jaar
- Familieleden van *APC*-mutatiedragers

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Detectie van mutatie in *APC*-gen in circa 80% van families met klassieke FAP
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij eerstegraads familieleden vanaf 10-12 jaar bij FAP en vanaf 18 jaar bij AFAP

Periodiek onderzoek:

- Bij mutatiedragers en eerstegraads familieleden van mutatiedragers:
 - Sigmoidoscopie 1x per 2 jaar vanaf 10-12 jaar
 - Gastroduodenoscopie vanaf 25-30 jaar, frequentie 1x per 6 maanden tot 5 jaar, afhankelijk van Spigelmanclassificatie (zie tabel 1 en 2)

- Bij AFAP:
 - Coloscopie 1x per 2 jaar vanaf 18 jaar
 - Gastroduodenoscopie vanaf 25-30 jaar, frequentie 1x per 6 maanden tot 5 jaar, afhankelijk van bevindingen (zie tabel 1 en 2)

Tabel 1. Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman

criterium	1 punt	2 punten	3 punten
Aantal poliepen	1-4	5-20	>20
Max. grootte poliepen	1-4 mm	5-10 mm	>10 mm
Histologie	tubulair	tubulovilleus	villeus
Dysplasie	laaggradig	laaggradig	hooggradig

Spigelman classificatie op basis van totaal aantal punten:

- 1-4 punten: stadium I
- 5-6 punten: stadium II
- 7-8 punten: stadium III
- 9-12 punten: stadium IV

Tabel 2. Surveillance intervallen voor follow-up van het duodenum bij FAP

Spigelman stadium	Interval
I (of 0:geen poliepen)	5 jaar
II	3 jaar
III	1 jaar
IV	6 maanden, overweeg behandeling

Behandeling en follow-up:

- De zorg voor polyposis patiënten dient in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

- Colorectale polyposis

Colectomie met ileorectale anastomose (IRA) of procto-colectomie met ileoanale anastomose en aanleggen pouch (IPAA):

- Tijdstip operatie hangt af van aantal, grootte en mate van dysplasie van poliepen; bij klassieke FAP meestal tussen 15 en 25 jaar
- Colectomie (bij voorkeur laparoscopisch) is geïndiceerd bij alle patiënten met adenomateuze polyposis bij wie het aantal en de grootte van de adenomen adequate surveillance onmogelijk maken
- Keuze van type operatie hangt af van aantal adenomen in het rectum, leeftijd en kinderwens van patiënt, de aanwezigheid van een al dan niet gemetastaseerd rectaal carcinoom, de anale sfincterfunctie en de voorkeur van de patiënt
- Meer dan 20 adenomen in het rectum, grote poliepen (>5mm), tapijtvorming van poliepen, en hooggradige dysplasie vormen een goede indicatie voor een IPAA
- Het cumulatieve risico op rectumcarcinoom na een IRA is 24% na 30 jaar follow-up
- In het algemeen geldt dat IPAA bij klassieke FAP de aangewezen behandeling is; bij attenuated FAP wordt een IRA aanbevolen
- Follow-up van rectum/pouch: 1x per 6-12 maanden na IRA en IPAA wegens kans op ontwikkeling van nieuwe adenomen of carcinoom
- Het risico op poliepen en carcinoom in het ileum bij patiënten met een eindstandig ileostoma is laag; derhalve wordt surveillance niet geadviseerd (met als uitzondering van patiënten met een continent ileostoma)

- Duodenale polyposis:
 - Behandeling van duodenale polyposis (endoscopisch of chirurgisch) moet worden overwogen bij patiënten met Spigelman-stadium IV, een hooggradig dysplastisch adenoom of een groeiend papiladenoom
 - Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie; na deze operaties is regelmatige follow-up van aan- en afvoerende lis noodzakelijk (frequentie afhankelijk van bevindingen, zie tabel 2)
 - Chemopreventie met behulp van COX-2 remmers kan bij ernstige duodenale polyposis worden overwogen

Website

- www.lynch-polyposis.nl

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL www.oncoline.nl
2. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713
3. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127: 444-451
4. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD et al. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 659-663
5. Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ et al. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 225-30
6. Van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H et al. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: a nationwide retrospective cohort study. *Surgery* 2012; 151: 681-90

7. Steinhagen E, Guillem JG, Chang G et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 304-8
8. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37-42

11. *MUTYH*-geassocieerde Polyposis (MAP)

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van bi-allelische mutaties in het *MUTYH*-gen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

- Algemene populatie:
 - Heterozygote *MUTYH*-mutatiedragers: 2%
 - Bi-allelische mutatiedragers: ~1:10.000

Kliniek:

- Meestal 10 tot een paar honderd adenomateuze poliepen in colon en rectum
- Adenomateuze poliepen ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 48 jaar (spreiding 20-60 jaar)
- Mogelijk versnelde progressie adenoom naar CRC
- 60% van MAP-patiënten heeft CRC ten tijde van de diagnose
- Risico op colorectaal carcinoom 60-70%
- Bij 64% van MAP-geassocieerde CRC wordt een specifieke *KRAS*-mutatie (c.34G >T in codon 12) vastgesteld
- Verschijnselen buiten het colon: duodenumadenomen (17%) en duodenumcarcinoom (4%); licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en talgklieradenomen

Genetische basis:

- Mutatie in beide allelen van het *MUTYH*-gen

DNA-diagnostiek:

- Detectie van bi-allelische mutaties:
 - Bij 5-10% van patiënten met 10-100 adenomen
 - Bij 0,4% van ongeselecteerde CRC patiënten
 - Bij 1,5% van patiënten met CRC <50 jaar

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Nieuwe patiënten en families indien zij voldoen aan één van de volgende criteria:
 - FAP zonder aangetoonde *APC*-mutatie
 - Cumulatief ≥ 10 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <60 jaar
 - Cumulatief > 20 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <70 jaar
 - Minder dan 10 adenomen bij jonge patiënten als dat aantal voor hun leeftijd opvallend hoog is
- Bij familieleden van index-patiënt
 - Broers en zussen: 25% kans op bi-allelische mutatie
 - Partner: onderzoek naar dragerschap i.v.m. kans op bi-allelische mutatie bij de kinderen

Periodiek onderzoek:

- Bij personen met bi-allelische *MUTYH*-mutaties
- Coloscopie 1x/2 jaar vanaf 18 jaar (hetzelfde als AFAP-advies), bij veel poliepen vaker
- Gastroduodenoscopie: 1x/5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen (Spigelman classificatie pag. 42)
- Heterozygote mutatie dragers hebben een 1 à 2x verhoogd risico op CRC; geen indicatie voor periodiek onderzoek

Behandeling:

- De behandeling is vergelijkbaar met de behandeling bij AFAP patiënten
- Patiënten met slechts enkele poliepen kunnen middels coloscopie en polypectomie worden vervolgd
- Colectomie is geïndiceerd bij patiënten bij wie het aantal en de grootte van de poliepen adequate surveillance onmogelijk maken
- Bij de meeste patiënten is een subtotaal colectomie (IRA) een goede optie

Websites

- www.lynch-polyposis.nl
- www.atlasgeneticsoncology.org//Kprones/MYHpolypID10121.html
- www.insight-group.org/

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL. www.oncoline.nl
2. 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
3. Nielsen M, Franken PF, Reinards THCM et al. Multiplicity in polyp count and extra-colonic manifestations in 40 Dutch *MYH*-associated polyposis coli (MAP) patiënten. *J Med Genet* 2005; 42: e54
4. Nielsen M, Joerink-van de Beld M, Jones N et al. Analysis of *MUTYH* genotypes and colorectal phenotypes with *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 136: 471-6
5. Jones N, Vogt S, Nielsen M et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in *MUTYH*. *Gastroenterology* 2009; 137: 489-94
6. Vogt S, Jones N, Christian D et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1976-85. e1-10
7. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-- carcinoma progression in *MUTYH*-associated polyposis? *Gut* 2012; 61: 734-8
8. Win AK, Dowty JG, Cleary SP et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014; 146: 1208-11.e1-5

12. Adenomateuze Polyposis e.c.i.

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Cumulatief ≥ 10 colorectale adenomen <60 jaar of
- Cumulatief ≥ 20 colorectale adenomen <70 jaar
- Geen mutatie vastgesteld in *APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1* en eventueel andere relevante (zeldzame) genen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Meestal sporadische patiënten

Prevalentie:

- Onbekend

Kliniek:

- Bij aanwezigheid van fenotypische kenmerken geassocieerd met FAP/AFAP bij een patiënt met 10-100 adenomen (bijv. duodenum adenomen, multipele “fundic gland” poliepen in de maag, retinapigmentaties en osteomen in de kaak) wordt de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijker
- Bij patiënt met multipele colorectale adenomen <20 jaar dient CMMRD (Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie) overwogen te worden
- Verhoogd risico op colorectale adenomen en CRC bij eerste-graads familieleden

Genetische basis:

- Onbekend

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek:

- Aanwezigheid van een advanced adenoom <40 jaar
- Cumulatief ≥ 10 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <60 jaar
- Cumulatief ≥ 20 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <70 jaar
- Bij jonge patiënten met <10 colorectale adenomen, overleg met de klinisch geneticus

Periodiek onderzoek en behandeling:

- Op grond van het cumulatief aantal colorectale adenomen kunnen 3 groepen worden onderscheiden: (1) >100; (2) 20-100 en (3) 10-20
- In onderstaande tabellen worden de surveillance adviezen voor elke groep samengevat zowel voor de patiënt zelf als voor hun eerstegraads familieleden
- Surveillance van FAP bij kinderen moet in een gespecialiseerd centrum plaatsvinden. De eerste scopie vanaf 10-12 jaar. Als er geen poliepen gevonden worden, pas na 3 jaar herhalen. Worden er wel poliepen gevonden, dan afhankelijk van het aantal adenomen binnen 1-2 jaar herhalen
- Wanneer bij de eerstegraads familieleden geen adenomen bij opeenvolgende scopieën worden vastgesteld, wordt de kans op predispositie voor adenomateuze polyposis kleiner; daarom kan de frequentie van endoscopieën >50 jaar verlaagd worden en de surveillance uiteindelijk gestaakt

Tabel 1. Surveillance aanbevolen bij patiënt zelf en hun eerste-graads familieleden

Groep	Kenmerken patiënt	Aanbeveling patiënt zelf
Groep 1	<ul style="list-style-type: none"> • FAP • >100 adenomen (cumulatief) 	Controle zoals FAP
Groep 2	<ul style="list-style-type: none"> • 20-100 adenomen (cumulatief) 	Coloscopie 1x /3 jaar Gastroduodenoscopie frequentie baseren op Spigelman classificatie
Groep 3	<ul style="list-style-type: none"> • 10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) • familieanamneses negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom 	<ul style="list-style-type: none"> • <55 jaar bij diagnose: 1x /3 jaar coloscopie en eenmalig gastroscopie bij diagnose • ≥55 jaar bij diagnose: volgens richtlijn coloscopie surveillance

Groep	Kenmerken patiënt	Aanbeveling eerstegraads familieleden
Groep 1	<ul style="list-style-type: none"> FAP >100 adenomen (cumulatief) 	Controle zoals FAP* Gastroscopie indien bij coloscopie meer dan 20 adenomen
Groep 2	<ul style="list-style-type: none"> 20-100 adenomen (cumulatief) 	Coloscopie 1x /3 jaar vanaf 45 jaar** Gastroscopie alleen indien bij coloscopie >20 adenomen
Groep 3a	<ul style="list-style-type: none"> 10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom <55 jaar bij diagnose 	Coloscopie 1x /5 jaar vanaf 45 jaar**
Groep 3b	<ul style="list-style-type: none"> 10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom ≥55 jaar bij diagnose 	Bevolkingsonderzoek

* Indien >50 jaar kan volstaan worden met éénmalig coloscopie

** Bij ouders van de patiënt kan volstaan worden met éénmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen

NB: Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan overwogen worden om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL www.oncoline.nl
2. Hes FJ, Ruano D, Nieuwenhuis M et al. Colorectal cancer risk variants on 11q23 and 15q13 are associated with unexplained adenomatous polyposis. *J Med Genet* 2014; 51: 55-60
3. Elsayed FA, Kets CM, Ruano D et al. Germline variants in *POLE* are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1080-4
4. Palles C, Cazier JB, Howarth KM et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013; 45: 136-44
5. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 668-71

13. Serrated Polyposis Syndroom (SPS)

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Cumulatief ≥ 20 geserreerde poliepen verspreid in het colon, of
- Cumulatief ≥ 5 geserreerde poliepen proximaal van sigmoid en waarvan tenminste twee > 1 cm

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Meestal sporadische patiënten
- In de literatuur ook enkele families beschreven zowel met aanwijzingen voor autosomaal dominante als voor recessieve overerving

Prevalentie:

- Onbekend

Kliniek:

- Indeling geserreerde poliepen: hyperplastische poliepen, sessiel serrated adenomen/poliepen en traditionele serrated adenomen
- Divers beeld variërend van enkele grote geserreerde poliepen in het rechter deel van het colon tot vele kleine geserreerde poliepjes gelijkmatig verdeeld over het hele colon
- Naast de geserreerde poliepen komen ook vaak “gewone” adenomen voor
- Verhoogd risico op CRC; hoogte risico onbekend
- Eerstegraads verwanten hebben ook een verhoogd risico op CRC

Genetische basis:

- Onbekend

Beleid

DNA-diagnostiek:

- *MUTYH* en afhankelijk van aanwezigheid verschillende soorten intestinale poliepen: mutatie-analyse van *PTEN*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11*, en evt. *ENG*-genen

Periodiek onderzoek en behandeling:

- Patiënten met SPS:
 - Coloscopie 1x per 1-2 jaar, afhankelijk aantal poliepen bij laatste scopie
 - Alle adenomen en alle serrated poliepen ≥ 3 mm (zowel proximaal als distaal) verwijderen
 - Overweeg chirurgische resectie (bijv subtotale colectomie) indien endoscopische poliepectomieën niet mogelijk (bijv wegens te veel poliepen)
- Eerstegraads verwanten van patiënten met SPS:
 - Coloscopie met interval van 5 jaar vanaf 45-jarige leeftijd of vanaf 5 jaar voor jongste leeftijd van diagnose. Na 2-3 maal een coloscopie zonder afwijkingen, kan overwogen worden om vanaf een leeftijd van 60 jaar te stoppen met de surveillance

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL www.oncoline.nl
2. World Health Organization classification of tumours of the digestive system. 2010 4th ed. Lyon, France, F.T. Bosman
3. Rex DK, Ahnen DJ, Baron J et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315–29
4. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 858–71
5. Jasperson KW, Kanth P, Kirchoff AC et al. Serrated polyposis: colonic phenotype, extracolonic features, and familial risk in a large cohort. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56: 1211-6
6. Clendenning M, Young JP, Walsh MD et al. Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes *BMPR1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *MUTYH* and *GREM1* Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome. *PLoS One* 2013; 8(6): e66705
7. Hazewinkel Y, Koornstra JJ, Boparai KS et al. Yield of Screening Colonoscopy in First-degree Relatives of Patients With Serrated Polyposis Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2014; 49:407-12

8. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patiënts with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094-100
9. Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Eeden S et al. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2014; 147: 88-95

14. Juveniele Polyposis Syndroom (JPS)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose gesteld worden bij:
 - ≥ 5 juveniele poliepen in het colorectum of
 - Meerdere juveniele poliepen in het bovenste en onderste deel van het maagdarmkanaal of
 - ≥ 1 juveniele poliep(en) met een positieve familieanamnese voor juveniele polyposis

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam. Geschat voorkomen 1 op 16.000 tot 1 op 100.000. In Nederland ongeveer 30 families bekend met JPS op basis van een mutatie in het *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen

Kliniek:

- Juveniele poliepen kunnen aanwezig zijn in de maag, dunne darm, colon en/of rectum, ook andere histologische typen komen voor zoals inflammatoire, hamartomateuze, geserreerde en adenomateuze poliepen
- De meeste patiënten met JPS ontwikkelen enkele poliepen vóór het 20ste levensjaar
- Het aantal poliepen kan sterk variëren, ook bij personen uit dezelfde familie
- De kans op maligne ontaarding van de poliepen is verhoogd; de kans op CRC bij patiënten met JPS wordt geschat op 38-64%; de kans op maagkanker bij *SMAD4* wordt geschat op circa 10%
- Bij 76-81% van de *SMAD4* patiënten kan minstens één van de verschijnselen van Hereditaire Hemorragische Teleangiectasia (HHT) vastgesteld worden, zoals hemorragische teleangiëctasieën of een pulmonale arterioveneuze malformatie

- *SMAD4*-mutatiedragers hebben een verhoogde kans (9-38%) op verwijdingen van de thoracale aortawortel

Genetische basis:

- *SMAD4*- of *BMPR1A*-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor JPS
- Patiënten met twee of meer juveniele poliepen in de tractus digestivus
- Patiënten met juveniele poliepen en HHT verschijnselen/epistaxis (of in de familie)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie (*SMAD4*- of *BMPR1A*-gen) bij JPS is ongeveer 50%, de helft van de families heeft een mutatie in het *SMAD4*-gen en de andere helft in het *BMPR1A*-gen
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek voor *SMAD4*-gen mutaties vanaf 3 à 6 jaar of zodra er bloedneuzen zijn (niet evidence-based), in verband met kans op HHT, en voor *BMPR1A*-gen mutaties vanaf 15 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij mutaties dragers (voor zowel *SMAD4* als *BMPR1A*) en eerstegraads verwanten:
- Vanaf 15 jaar coloscopie en gastroduodenoscopie 1x per 3 jaar, zolang er geen poliepen zijn. Bij de aanwezigheid van poliepen 1x per jaar coloscopie en gastroduodenoscopie
- Daarnaast kan 1x per 3 jaar onderzoek van de dunne darm worden overwogen (op basis van Amerikaanse Gastroenterologie richtlijn; is expert opinion advies; in Nederlandse cohort 1x dunnedarmkanker bij 60 mutatiedragers)

Voor *SMAD4*-gen mutatiedragers en eerstegraads verwanten van patiënten met een gecombineerd JPS-HHT beeld:

- Vanaf 3-jarige leeftijd screening voor HHT in een gespecialiseerd centrum*

- Vanaf 18-jarige leeftijd controle door cardioloog (wijde van de thoracale aorta) en eens in de 5 jaar zolang er geen afwijkingen zijn
- * *Gespecialiseerde HHT centra zijn het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein en het Martini Ziekenhuis in Groningen*

Literatuur

1. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17(44): 4839-44
2. Van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(4): 530-6
3. Ngeow J, Heald B, Rybicki LA et al. Prevalence of germline *PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11*, and *ENG* mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1402-9, 1409 e1-5
4. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56(7): 965-7
5. Wain KE, Ellington MS, McDonald J et al. Appreciating the broad clinical features of *SMAD4* mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med* 2014; 16(8): 588-93
6. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J et al. Overlapping spectra of *SMAD4* mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(2): 333-9
7. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(8): 886-92
8. Heald B, Rigelsky C, Moran R et al. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia due to *SMAD4*. *Am J Med Genet* 2015; 167A(8): 1758-62

15. Peutz-Jeghers Syndroom (PJS)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *STK11*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose gesteld worden bij:

A) Een positieve familie anamnese voor PJS, en

1. ≥ 1 histologisch bevestigde PJS poliepen (hamartomen), of
2. Karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen

B) Een negatieve familie anamnese voor PJS, en

1. ≥ 3 histologisch bevestigde PJS poliepen, of
2. ≥ 1 histologisch bevestigde PJS poliep(en) en karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant
- Bij ongeveer 50% van de patiënten is sprake van een de novo mutatie

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 70 families in Nederland

Kliniek:

- Typische pigmentvlekjes (lentigines) vooral op lippen en wangslimvlies, maar ook op vingertoppen (inclusief nagelbedden), tenen en zelden genitalia externa; ontstaan op kinderleeftijd en vervagen met toenemende leeftijd
- Hamartomen in de tractus digestivus (zelden in luchtwegen, KNO-gebied of urinewegen)
- Vanaf de kinderleeftijd kunnen hamartomen aanleiding geven tot klachten; buikpijn, acute buik door invaginatie/obstructie, rectaal bloedverlies, anemie en prolaps rectumpoliep. Het risico op invaginatie/obstructie is rond de 50% voor de leeftijd van 20 jaar

- Op de kinderleeftijd hormoon-producerende tumoren van testis en ovaria die aanleiding kunnen geven tot pubertas praecox (zeer zeldzaam)
- Op volwassen leeftijd bovendien verhoogde kans op zowel gastro-intestinale, als extra-gastro-intestinale maligniteiten. Cumulatieve kankerrisico op de leeftijd van 60-70 jaar: mamma 32-54%, colorectum 30-39%, maag 29%*, pancreas 11-36%, ovarium (epitheliaal en stroomaal) 21%*, dunne darm 13%*, long 7-17%, cervix: mucineus adenocarcinoom (adenoma malignum) 10%*, endometrium 9%*, testis tumoren 9%* en slokdarm 0,5%; cumulatief risico alle maligniteiten: 37-93%; gastro-intestinale maligniteiten (incl. pancreas): 38-66%

** op basis van de meta-analyse van Giardiello FM et al. ref. 9*

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Indien voldaan wordt aan de diagnostische criteria

DNA-diagnostiek:

- Indien alleen pigmentaties aanwezig zijn, kan afhankelijk van type pigmentaties/huid en leeftijd van de patiënt DNA-diagnostiek overwogen worden. Solitaire PJS-poliepen kunnen heel goed sporadisch zijn
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf 10 jaar

Periodiek onderzoek:

- Individuen met een klinische PJS diagnose en *STK11*-gen mutatiedragers
- Controle door de (kinder)MDL-arts
- Op de kinderleeftijd is het onderzoek vooral gericht op preventie van poliep-gerelateerde complicaties, op latere leeftijd op vroegdetectie van (pre)maligniteiten
- Follow-up bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum
- Waarde van periodiek onderzoek en onderstaande aanbevelingen onbekend

Tabel 1. Surveillance adviezen voor Nederlandse PJS patiënten (ref. 4,7)

Onderzoek*	Start leeftijd	Interval
Anamnese, lichamelijk onderzoek (incl. palpatie testes), Hb controle	10 jaar	1 jaar
Video-capsule-endoscopie (VCE) en/of MRI-enteroclyse**	10 jaar	2-3 jaar
Gastroduodenoscopie	20 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
Coloscopie	25-30 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
MRI & endo-echografie (EUS) pancreas	30 jaar	1 jaar (alleen in studieverband)
MRI mammae Mammografie & MRI	25 jaar 30 jaar	1 jaar 6 maanden***
Cervixcytologie, transvaginale echografie (evt pipelle), CA-125	25-30 jaar	1 jaar

* Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen

** Indien VCE poliepen toont is MRI-enteroclyse aan te bevelen om de exacte locatie en grootte van de poliepen te bepalen. Poliepen >1 cm in diameter zijn een indicatie voor dubbel-ballon enteroscopie (DBE) met poliepectomie

*** Mammografie en MRI halfjaarlijks om en om

Algemeen:

- Besluitvorming t.a.v. beleid en follow-up mutatie dragers bij voorkeur in multidisciplinair verband in een gespecialiseerd centrum

Website

- www.erfelijkheid.nl

Literatuur

1. Lim W, Olschwang S, Keller JJ et al. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126: 1788-10
2. Hearle N, Schumacher V, Menko FH et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3209-15
3. Mehenni H, Resta N, Park JG et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers. *Gut* 2006; 55: 984-90
4. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64
5. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011; 60: 141-7
6. Van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroent* 2010;106: 940-5
7. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86
8. Thakkar K, Fishman, Gilger MA et al. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 632-7
9. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53

16. Hereditair Diffuus Maagcarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *CDH1*-gen
- Mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom indien:
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom <40 jaar, of
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom en lobulair mammacarcinoom, of
 - Maagcarcinoom bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, waarvan ten minste één bewezen diffuus maagcarcinoom, of
 - Diffuus maagcarcinoom en lobulair mammacarcinoom bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, of
 - Persoon met bilateraal lobulair mammacarcinoom (eerste diagnose <50 jaar) of ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden met lobulair mammacarcinoom <50 jaar, of
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom en cleft lip/palate, of diffuus maagcarcinoom en cleft lip/palate bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, of
 - In situ zegelringcellen en/of pagetoide verspreiding van zegelringcellen in maagbipt

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Circa 1-3% van alle gevallen van maagcarcinoom

Kliniek:

- Jonge leeftijd diagnose (gemiddelde leeftijd 38 jaar)
- Cumulatief lifetime risico (80 jaar) op maagcarcinoom voor mutatiedragers is 70% voor mannen (range 60-80%) en 55% voor vrouwen (range 45-70%)
- Cumulatief lifetime risico (80 jaar) voor vrouwelijke mutatiedragers op (lobulair) mammacarcinoom is 40% (range 25-70%)

Genetische basis:

- *CDH1*-gen
- Zeldzaam *CTNNA1*-gen; weinig informatie over penetrantie en risico's

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Families die voldoen aan de criteria voor mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse *CDH1*, eventueel in weefsel van patiënt indien geen bloed beschikbaar
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf 18 jaar
- Mutatiedetectie: *CDH1* mutatie in circa 10-18% van de families met mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom
- Onvoldoende basis om het *CTNNA1*-gen standaard te testen

Periodiek onderzoek algemeen:

- Follow-up in gespecialiseerd centrum op het gebied van hereditair diffuus maagcarcinoom

Periodiek onderzoek maag in *CDH1* families:

- Bij dragers van *CDH1*-gen mutatie, met contra-indicatie (leeftijd, psychosociale omstandigheden) voor preventieve gastrectomie
- Bij personen met 50% kans op dragerschap van *CDH1*-gen mutatie, die nog geen voorspellend DNA-diagnostiek hebben laten verrichten
- *Helicobacter pylori* diagnostiek en zonodig eradicatie
- Vroegdetectie wordt bemoeilijkt door laat optreden mucosa afwijkingen
- Gastroscopie 1x per jaar, vanaf 20-25 jaar; sessie van 30 minuten met minutieuze inspectie tijdens insufflatie en desufflatie m.b.v. "white-light high definition" endoscoop en afname van 30 bipten: 6 antrum, 6 angulus/transitionele zone, 6 corpus, 6 fundus, 6 cardia en gerichte bipten bij afwijkingen

Periodiek onderzoek maag in non-*CDH1* families:

- De exacte plaats voor periodiek onderzoek in deze groep en de frequentie is niet geheel duidelijk, de nationale consensus is echter om bij de onderstaande groep surveillance in een gespecialiseerd centrum volgens bovenstaand endoscopieprotocol te overwegen
- Bij eerstegraads verwanten van personen met mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom en een familieanamnese met 2 personen met maagcarcinoom, waarvan 1 vastgesteld diffuus-type maagcarcinoom <50 jaar
- Periodiek onderzoek in families die voldoen aan andere diagnostische criteria uitsluitend na multidisciplinair overleg

Periodiek onderzoek mammae:

- Bij draagsters *CDH1*-mutatie vanaf 30 jaar:
 - Jaarlijks MRI, mammografie en klinisch onderzoek, uit te voeren door een specialist op dit terrein

Behandeling

- Profylactische gastrectomie:
 - Adviseren bij dragerschap *CDH1*-mutatie op jong-volwassen leeftijd, bij voorkeur tussen 20-30 jaar
 - Wanneer maagkanker niet eerder in de familie is voorgekomen, is niet duidelijk of een risicoreducerende operatie geïndiceerd is; endoscopische surveillance wordt dan in ieder geval wel geadviseerd
- Profylactische mastectomie:
 - Wordt niet standaard geadviseerd maar kan voor sommige vrouwen een optie zijn

Website

- www.stichting-CDH1.nl

Literatuur

1. Kluijdt I, Siemerink E, Ausems M et al. *CDH1*-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012; 131: 367-76
2. Van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P et al. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients with a Germline Mutation in *CDH1*. *Gastroenterology* 2015;149:897-906
3. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361-374
4. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer syndrome; *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32

17. Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

A) Familiair Pancreascarcinoom (FPC)

Pancreascarcinoom (PC) bij:

- ≥ 2 eerstegraads verwanten
- ≥ 3 familieleden (1e of 2e graads verwantschap)
- ≥ 2 familieleden (1e of 2e graads verwantschap) waarbij ≥ 1 PC onder de leeftijd van 50 jaar is vastgesteld
- \geq één histologisch bevestigd PC in alle subcategorieën en geen aanwijzingen voor een (ander) bekend erfelijke tumorsyndroom

B) Erfelijke (tumor)syndromen met een $>10\%$ cumulatief lifetime risico op PC

- Draggers van een mutatie in *CDKN2A* (erfelijk melanoom), *PRSS1* (hereditaire pancreatitis) en *STK11* (Peutz-Jeghers syndroom) of
- Patiënten met een klinisch vastgesteld Peutz-Jeghers syndroom maar zonder aangetoonde mutatie (diagnostische criteria: zie Peutz-Jeghers syndroom)

C) Erfelijke tumorsyndromen met een onbekend of ($<10\%$) lifetime risico op FPC

- Draggers van een mutatie in *BRCA2*, *BRCA1*, *MLH1*, *MSH2*, *APC* of *TP53* in families met PC op willekeurige leeftijd bij ≥ 2 personen van wie \geq één histologisch bevestigd PC

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant bij categorie B en C

Prevalentie:

- $<5\%$ van alle pancreascarcinomen

Kliniek:

- Gemiddelde leeftijd PC bij FPC: 50-70 jaar, bij hereditaire pancreatitis 57 jaar, bij Peutz-Jeghers syndroom 40 jaar
- Life-time risk PC bij FPC: 10-30%, in hereditaire pancreatitis 30-70%, bij PJS 36%, bij *CDKN2A -p16 Leiden*-mutatie 15-20%

Genetische basis familiair pancreascarcinoom:

- Onbekend (zelden: *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*)

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie diagnostische criteria

DNA-diagnostiek:

- Groep A: *CDKN2A*-, *BRCA1*- en *BRCA2*-analyse bij indexpatiënten
- Groep B en C: analyse van genen betrokken bij specifiek syndroom
- Indien geen DNA uit lymfocyten beschikbaar, analyse in tumorweefsel
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij familieleden

Periodiek onderzoek:

- Na klinisch genetisch onderzoek en alleen in studieverband in gespecialiseerd centrum
- Jaarlijkse endo-echografie (EUS) en/of jaarlijks MRI-onderzoek
- Bij eerstegraads verwanten van indexpatiënten met PC in FPC-families en bij mutatiedragers in groep B en C, met een uitzondering voor *PRSS1*-mutatiedragers (geen periodiek onderzoek geïndiceerd i.v.m. slechte kwaliteit van beeldvorming in deze groep) en *APC*-mutatiedragers (te laag life-time risk)
- Vanaf 50 jaar of vanaf 10 jaar jonger dan het jongste familielid met PC (afhankelijk van welke van deze twee leeftijden eerder valt)

Profylactische maatregelen:

- Dringend advies om te stoppen met roken en het alcoholgebruik te matigen

Literatuur

1. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347
2. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638
3. De Snoo FA, Bishop DT, Bergman W et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7151-7157
4. Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711-719
5. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. *BRCA2* germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 214-221
6. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-1264
7. Harinck F, Konings IC, Kluijt I et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut* 2016; 65:1505-1513
8. Vasen HF, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *JCO* 2016; 34: 2010-9

18. Familiair Prostaatkarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Prostaatkarcinoom vastgesteld bij ≥ 3 naaste familieleden (eerste- of tweedegraads verwanten van elkaar)
- Prostaatkarcinoom vastgesteld bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads verwanten, met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger
- Prostaatkarcinoom vastgesteld in 3 opeenvolgende generaties, binnen 1 tak van de familie

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Genetisch heterogeen
- Waarschijnlijk is een substantieel gedeelte van de families te wijten aan clustering van prostaatkanker van multifactoriële origine. De clustering kan puur toeval zijn of het resultaat van overdiagnostiek

Prevalentie:

- 5-10% van alle gevallen van prostaatkanker
- In Nederland ongeveer 300 families bekend

Kliniek:

- Jongere leeftijd bij diagnose prostaatkarcinoom in vergelijking met niet-hereditair (sporadisch) prostaatkarcinoom (3-4 jaar jonger t.o.v. gemiddelde leeftijd diagnose van 66 jaar)
- Geen verschil met sporadische patiënten m.b.t. pre-operatief serum prostaatspecifiek antigeen (PSA) en pathologisch stadium; geen duidelijk verhoogd risico op andere tumoren

Genetische basis:

- Ongeveer 20 genloci (o.a. *RNASEL*, *ELAC2*), echter diagnostiek hiernaar is nog niet mogelijk, met name vanwege de zeer lage prevalentie van deze mutaties
- *BRCA2*-mutaties verhogen het risico op prostaatkanker maar lijken niet een frequente oorzaak te zijn van Familiair Prostaatkarcinoom

- Ook een mutatie in het *HOXB13* gen (rs138213197) verhoogt het risico. In Nederland is de allel frequentie in de populatie 0,2%. Onder patiënten ongeveer een factor 7 tot 9 hoger
- Er is inmiddels een groot aantal single nucleotide polymorfismen (SNPs) ontdekt (> 100), die samenhangen met prostaatkanker in de algemene populatie. Deze SNPs verklaren ongeveer eenzelfde gedeelte van het verhoogde risico in families met Familiair Prostaatscarcinoom

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Het lijkt voorsnog niet efficiënt om te testen op hoogpenetrante mutaties. In sommige centra wordt bij hoogrisicofamilies getest op *BRCA2*-mutaties en/of de *HOXB13* variant (rs138213197). De mutatiedetectiekans is echter klein indien geen andere aanwijzingen voor een specifiek tumorsyndroom bestaan

Periodiek onderzoek:

- Families die voldoen aan de criteria voor families met Familiair Prostaatscarcinoom dienen eerst beoordeeld te worden op de aard van de tumoren en de wijze van diagnostiek. Als er sprake is van een clustering van overwegend patiënten met laag-risico tumoren (Gleason score ≤ 6 ; cT-stadium $\leq T2a$; PSA ≤ 10 ng/ml) die werden gediagnosticeerd op basis van PSA screening dan wordt een terughoudend beleid aanbevolen (ter voorkoming van overdiagnostiek). In alle andere gevallen wordt screening middels PSA geadviseerd
- Bij eerstegraads verwanten van patiënten uit families met Familiair Prostaatscarcinoom
- Vanaf 50 jaar (of als de jongste diagnose leeftijd in de familie <50 jaar is, vanaf 5 jaar voor die jongste leeftijd) tot 75-jarige leeftijd
- Bepaling PSA 1x per 2 jaar; bij verhoogde PSA-waarde (>3 ng/ml) verwijzing naar uroloog voor echogeleide of mpMRI-geleide bipten

Literatuur

1. Kiemeney LA, Broeders MJ, Pelger M et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008; 122: 871-6
2. Teerlink CC, Thibodeau SN, MacDonnell SK et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. *Hum Genet* 2013; 133: 347-56
3. Bancroft EK, Page EC, Castro E et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014; 66: 489-99
4. Ewing CM, Ray AM, Lange EM et al. Germline mutations in *HOXB13* and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141-9
5. Cremers RG, Galesloot TE, Aben KK et al. Known susceptibility SNPs show a similar association with “hereditary” prostate cancer. *Prostate* 2015; 75(5): 474-83
6. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW et al. Screening for Familial and Hereditary Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2015; 138: 2579-91
7. Benafif S, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer. *Br Med Bull* 2016:1-15

19. Erfelijk en Familiair Melanoom

Expert opinion en Richtlijn 2012

Diagnostische criteria

- Erfelijk melanoom: vaststelling van een mutatie in het *CDKN2A*-gen
- Familiair melanoom
 - Familie met 3 verwanten met invasief melanoom waarvan 2 eerstegraads verwanten (de aangedane personen moeten eerste- of tweedegraads verwanten zijn)
 - Familie met 2 eerstegraads verwanten met invasief melanoom van wie 1 verwant met multipele melanomen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 10% van alle melanomen komt voor in een familiale setting, daarvan is 30-40% erfelijk

Kliniek:

- Lifetime risico op melanoom circa 70%
- Jonge leeftijd diagnose melanoom: gemiddelde leeftijd 39 jaar
- Verhoogd risico op multipele melanomen (30-40%)
- Verhoogd risico op pancreascarcinoom (15-20%) en mogelijk longcarcinoom en hoofdhals tumoren in families geassocieerd met *CDKN2A* (*p16-Leiden*)-mutatie
- Mogelijk verhoogd risico op pancreascarcinoom en hoofdhals tumoren bij dragers van *CDKN2A*-mutatie anders dan de *p16-Leiden*-mutatie

Genetische basis:

- *CDKN2A* (codeert voor de twee eiwitten p16 en p14ARF)
- 90% van alle *CDKN2A*-mutaties in Nederland betreft een 19bp deletie in exon 2 (*p16-Leiden*-mutatie)
- Andere betrokken genen: *CDK4*, *BAP1*, *POT1*, *TERT*, *TERF2IP*, *ACD* en *MITF*

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Familiair melanoom (zie diagnostische criteria)
- Families die voldoen aan de volgende criteria:
 - Families met 2 eerstegraads verwanten met een invasief melanoom
 - Familie met 2 eerste- of tweedegraads verwanten met invasief melanoom en een eerste- of tweedegraads verwant met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant in de familie)
 - Persoon met ≥ 3 melanomen
 - Persoon met melanoom vastgesteld <18 jaar
 - Patiënt met melanoom en pancreascarcinoom

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij indexpatiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jong volwassen leeftijd
- Mutatiedetectie *CDKN2A* in 40% van de families en *CDK4* in <1% van de families met drie of meer melanomen; nog geen betrouwbare cijfers over detectiegraad beschikbaar voor andere genen

Periodiek onderzoek bij dragers van een *CDKN2A*-mutatie:

- Inspectie huid door dermatoloog vanaf 12 jaar, 2x per jaar; instructie voor regelmatig zelfonderzoek (met hulp van derden)
- Eventueel periodiek onderzoek (>45-50 jaar) van de pancreas in studieverband (zie Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom op pag. 68)

Periodiek onderzoek bij familieleden van *CDKN2A*-mutatiedragers:

- Bij eerstegraads verwanten: inspectie huid door dermatoloog 2x per jaar vanaf 12 jaar; instructie voor regelmatig zelfonderzoek (met behulp van partner); periodiek onderzoek kan worden gestaakt als de *CDKN2A*-mutatie is uitgesloten
- Bij tweedegraads verwanten: periodiek onderzoek van de huid 1x per jaar vanaf 20 jaar (of in overleg met de patiënt, instructie voor zelfonderzoek); periodiek onderzoek kan worden gestaakt als de *CDKN2A*-mutatie is uitgesloten
- Bij verwanten die de in de familie voorkomende *CDKN2A*-mutatie niet dragen, wordt eenmalige inspectie van de huid, op het voorkomen van meerdere dysplastische naevi en andere risicofactoren voor melanoom, door een dermatoloog geadviseerd

Periodiek onderzoek bij familiair melanoom (geen *CDKN2A*-mutatie):

- Inspectie huid door dermatoloog 1x per jaar vanaf 12 jaar bij melanoompatiënten en bij eerstegraads verwanten van melanoompatiënten

Algemeen (*CDKN2A*-mutatiedragers):

- Instructie over belang zelfonderzoek van de huid
- Adviseren om niet te roken i.v.m. verhoogd risico pancreascarcinoom en tumoren bovenste luchtwegen
- Instructie om bij klachten van de mondholte (zweren), heesheid en andere klachten van de bovenste luchtwegen in vroeg stadium contact met de huisarts op te nemen

Website

- www.melanoom.nl

Literatuur

1. IKNL Melanoom (2012): screening bij genetisch verhoogd risico op melanoom. www.richtlijndatabase.nl
2. De Snoo FA, Bishop DT, Bergman W et al. Increased risk of cancer other than melanoma in *CDKN2A* founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7151-7
3. Potjer TP, Kranenburg HE, Bergman W et al. Prospective risk of cancer and the influence of tobacco use in carriers of the p16-Leiden germline variant. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 711-4
4. Van der Rhee JI, Krijnen P, Gruis NA et al. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in *CDKN2A*. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 281-8
5. Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet* 2016;53:1-14
6. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). Features associated with germline *CDKN2A* mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007; 44: 99-106
7. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 677.e1-14

20. Familiair Testiscarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- ≥ 2 verwanten met testiscarcinoom (literatuur geeft geen beperking aan graad van verwantschap, meestal gaat het om twee aangedane broers, minder vaak om een aangedane vader en zoon)

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Onbekend

Prevalentie:

- Ongeveer 1-3% van de patiënten met testiscarcinoom heeft een positieve familieanamnese voor testiscarcinoom
- Families met meer dan 2 aangedane verwanten zijn zeldzaam

Kliniek:

- Broers van een patiënt hebben een relatief risico van 8 tot 10 op testiscarcinoom (life time risk: circa 2-4%)
- Zonen van een aangedane vader hebben een relatief risico van 4 tot 6
- Vaders van een aangedane zoon hebben een relatief risico van ongeveer 2
- In families met clustering van testiscarcinoom komen andere tumortypen niet significant vaker voor

Genetische basis:

- Familiair testiscarcinoom is genetisch heterogeen
- Verschillende genmutaties en genloci geassocieerd met testiscarcinoom zijn beschreven, maar tot nu toe zijn geen hoog penetrante mutaties gevonden

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Geen

Periodiek onderzoek:

- Geen consensus over periodieke controles
- Het nut van testezelfonderzoek of controle door een arts is niet bewezen. In geval van familiale belasting valt maandelijks testiszelfonderzoek te overwegen (zie referentie 4), eventueel na instructie door huisarts, vanaf 15-60 jaar

Literatuur

1. Greene MH, Mai PL, Loud JT et al. Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) - overview of a multidisciplinary etiologic study. *Andrology* 2015; 3: 47-58
2. McMaster ML, Heimdal KR, Loud JT et al. Nontesticular cancers in relatives of testicular germ cell tumor (TGCT) patients from multiple-case TGCT families. *Cancer Med* 2015; 4: 1069-78
3. Rovito MJ, Leone JE, Cavayero CT. "Off-Label" Usage of Testicular Self-Examination (TSE): Benefits Beyond Cancer Detection. *Am J Mens Health* 2015 May 19
4. Techniek van zaadbalkzelfonderzoek: American Cancer Society www.cancer.org/cancer/testicularcancer/moreinformation/doihavetesticularcancer/do-i-have-testicular-cancer-self-exam
www.zaadbalkanker.nl/zaadbalkanker/zelfonderzoek

21. Multipele Endocriene Neoplasie Type 1 (MEN1)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *MEN1*-gen
- Combinatie van hyperplasie of adenomen van de bijnierschors, neuroendocriene tumoren van pancreas, tumoren van de hypofyse-voorkwab, bijnierschors-adenomen en neuroendocriene tumoren (NET) uitgaand van de maag, longen of thymus
- Internationaal wordt van het MEN1 syndroom gesproken indien
 - Een patiënt ≥ 2 primaire MEN1-geassocieerde endocriene tumoren heeft (bijnierschorsadenoom, hypofyse adenoom en/of pancreas NET), of
 - Eén primaire MEN1-geassocieerde endocriene tumor (bijnierschorsadenoom, hypofyse adenoom of pancreas NET) heeft en een eerstegraads familielid met het MEN1 syndroom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, 2-3 per 100.000 pasgeborenen

Kliniek:

- De frequentie van voorkomen van de verschillende tumoren: zie tabel 1 op pag. 81
- Vrouwen die een *MEN1*-gen mutatie dragen hebben een 2,5-3x verhoogde kans op mammacarcinoom
- Niet-endocriene MEN1 manifestaties zijn: lipomen, collage-nomen en angiofibromen
- Belangrijkste doodsoorzaak: neuroendocriene tumoren van de pancreas en de thymus

Genetische basis:

- *MEN1*-gen mutatie, de novo 10%, cave mozaïcisme

Tabel 1. Belangrijkste endocriene tumoren bij MEN1 syndroom

Tumoren/ hyperplasie van	% patiënten met tumor/ hyperplasie	Overproductie van:	Klinische verschijnselen
Bijschildklieren	90%	Parathormoon	Hypercalciëmie Nierstenen
Pancreas/ duodenum	30-70%	Gastrine Insuline	Syndroom van Zollinger-Ellison (peptische ulcera, diarree) Hypoglycaemie
Hypofyse	30-40%	Prolactine Groeihormoon ACTH	Galactorroe Hypogonadisme Acromegalie Ziekte van Cushing

Overige endocriene tumoren: neuroendocriene tumoren in thymus (2%), longen (2%), maag (10%), bijnierschors tumoren (40%)

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten met klinische diagnose MEN1 syndroom
- Eerstegraads verwanten van *MEN1*-mutatiedragers
- Patiënten bij wie het MEN1 syndroom wordt vermoed op grond van:
 - Eén bijschildkliertumor ≤ 30 jaar
 - Meerdere (synchrone) bijschildkliertumoren ≤ 40 jaar
 - Nieuwe bijschildkliertumor als er eerder een bijschildkliertumor operatief verwijderd is
 - Gastrine producerend neuro-endocriene tumor ongeacht leeftijd
 - Meerdere neuro-endocriene tumoren in de pancreas ongeacht de leeftijd
 - Twee verschillende niet-klassieke MEN1-tumoren (neuro-endocriene tumoren in thymus, longen, maag en bijnierschors tumoren)

- MEN1-gerelateerde tumor, in combinatie met een positieve familieanamnese voor MEN1-gerelateerde tumoren

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Als aan de diagnostische criteria wordt voldaan is de mutatiedetectie: >90%
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf de leeftijd van 5 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten met de klinische diagnose MEN1 syndroom en personen met een aangetoonde mutatie in het *MEN1*-gen, eventueel bij 50% risico dragers:
 - Vanaf 5 jaar: minimaal jaarlijks controle kinderendocrinoloog en bepaling van geïoniseerd calcium, nuchter glucose, prolactine, IGF-1 en op indicatie bepaling van diverse hormonen (bijv. PTH, gastrine, prolactine, glucagon, insuline, C-peptide, pancreas polypeptide)
 - Op 12-jarige leeftijd: eenmalig MRI hypofyse en MRI pancreas/bijnieren
 - Vanaf 15 jaar:
 - » Minimaal jaarlijks controle (anamnese en lichamelijk onderzoek) door internist-endocrinoloog
 - » Minimaal 2x per jaar controle bij patiënten met een onbehandelde MEN1 gerelateerde afwijking door internist-endocrinoloog
 - » Jaarlijks laboratoriumonderzoek op: geïoniseerd calcium (of calcium en albumine); gastrine (nuchter en indien mogelijk 2 weken na staken protonpompremmers want gastrine kan foutief verhoogd zijn bij gebruik van protonpompremmers); alleen bij lage verdenking op gastrinoom i.v.m. kans op maagbloeding); glucose (nuchter); prolactine; IGF-I
 - » Eenmaal per 2 jaar MRI/CT pancreas en bijnieren (bij afwijkingen jaarlijks); 1 keer per 2-3 jaar MRI hypofyse; 1 keer per 3 jaar MRI/CT thorax
 - » Multidisciplinair overleg (MDO): alle patiënten met nieuwe afwijkingen of patiënten met verandering van een bekende afwijking

- Bij vrouwen vanaf 35 jaar tot 50 jaar: controles van de mammae door een specialist (jaarlijks controles mammae en 1x per jaar een mammografie). Na het 50e jaar via bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom (expert opinion van klinische genetici, met de bedoeling dit beleid op termijn te evalueren)

Algemeen:

- Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

Website

- www.belangengroepmen.nl

Literatuur

1. De Laat, JM, Dekkers OM, Pieterman CR et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3288-3296
2. De Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3325-3333
3. De Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4143-4151
4. De Laat JM, Tham E, Pieterman CR et al. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies* 2012; 167: 181-187
5. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR et al. International Breast Cancer in MEN1 Study Group. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 2014; 371: 583-584
6. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): Its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 575-581

7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011

22. Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 (MEN2)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *RET*-proto-oncogen
- Er zijn drie subtypen beschreven: MEN2A, MEN2B en Familiair MTC (FMTC) In onderstaande tabel worden de verschillen tussen deze subtypen beschreven

Tabel 1. Classificatie MEN2

Subtype	Medullair Schildklier Carcinoom	Feo-chromocytoom	Bijschildklieradenoom
MEN2A	95%	50%	20-30%
MEN2B	100%	50%	Zeldzaam
FMTC	100%	0%	0%

Geassocieerde afwijkingen:

- **MEN2A:** Cutane Lichen Amyloidosis (CLA). Zeldzaam, kan aan medullair schildklier carcinoom (MTC) voorafgaan. De relatie met de ziekte van Hirschsprung (HD) staat ter discussie (patiënten met MEN2A en HD hebben puntmutaties in exon 10)
- **MEN2B:** mucosale neurinomen mond/keelholte (tong), faciale kenmerken (prominente lippen, submucosale afwijkingen, extra rode lippen), neurinomen ooglid, verdikte corneazenuwen. 40% diffuse ganglioneuromatose gastro-intestinaal. Buikklasten, megacolon, obstipatie, diarree ook op jonge leeftijd, uitblijvende meconium. 75% marfanoïde habitus, spierdystrofie, spierzwakte
- **FMTC:** geen geassocieerde afwijkingen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 50 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Variabel
- Indien de patiënt niet bekend is met een *RET*-mutatie, is MTC meestal de eerste manifestatie en wordt dan vaak in een vergevorderd stadium vastgesteld tussen 40- en 50-jarige leeftijd bij MEN2A, en op de tienerleeftijd bij MEN2B. Bij periodiek onderzoek wordt MTC soms al op de kinderleeftijd vastgesteld
- Eventueel klachten passende bij feochromocytoom
- Eventueel klachten passende bij hyperparathyreoïdie
- Klinisch beloop bij MEN2 is sterk afhankelijk van welke specifieke mutatie er gevonden is

Genetische basis:

- *RET*-proto-oncogen (exonen 8, 10, 11, 13 t/m 16), de novo mutatie <5% bij MEN2A, het merendeel bij MEN2B. FMTC-mutaties niet bekend. Er is discussie of FMTC wel een aparte entiteit is, of een mild fenotype van MEN2A

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie van MEN2: ~98% (indien er sprake is van alleen MTC dan wordt er in 1-7% een *RET*-mutatie gevonden)

Genotype-fenotype associaties bij MEN2:

- De klinische uiting van het syndroom hangt sterk af van de *RET*-mutatie
- Risicofactoren is belangrijk voor de timing van de profylactische totale thyreoïdectomie

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij elke patiënt met (sporadisch) MTC (ongeacht leeftijd) en alle patiënten die aan de diagnostische criteria voldoen indien geen MTC is vastgesteld

- Overweeg mutatie-analyse bij sporadisch feochromocytoom (zie ook criteria bij feochromocytoom op pag. 91), recidiverende of multiple bijschildklieradenomen, patiënten met CLA en bij familiair HD
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij familieleden van de mutatie drager

Kliniek:

Algemeen:

- MEN2 is een complex en variabel ziektebeeld. De inzichten in genotype-fenotype, periodieke controle en inzichten in de multidisciplinaire behandeling (onder andere timing chirurgie, gebruik van eventuele ‘targeted therapy’ bij gemetastaseerde ziekte) veranderen snel. Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen derhalve in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden
- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een feochromocytoom dient in ieder geval pre-operatief (endocrinologisch) onderzoek plaats te vinden en dient de patiënt medicamenteus op de operatie lege artis voorbereid te worden

Medullair schildklier carcinoom:

- Profylactische thyreoïdectomie; optimale leeftijd van operatie is mede afhankelijk van de specifieke *RET*-mutatie en de mate waarin deze geassocieerd is met agressiviteit van het medullaire schildklier carcinoom. Hierbij moet het risico op complicaties meegewogen worden

Tabel 2. Beleid t.a.v. profylactische thyreoïdectomie

Mutatie	Leeftijd profylactische thyreoïdectomie
<i>MEN2B</i> -mutatie	In het eerste levensjaar
<i>MEN2A</i> -mutatie	Afhankelijk van de mutatie
<i>FMTC</i> -mutatie	Afhankelijk van de mutatie

Feochromocytoom:

- Periodiek onderzoek naar feochromocytoom in principe vanaf 11 jaar of 16 jaar afhankelijk van de mutatie
- Jaarlijks consult (kinder)endocrinoloog waarbij bepaling in bloed of 24 uurs urine van (nor)metanefrine

Hyperparathyreoïdie:

- Periodiek onderzoek naar hyperparathyreoïdie vanaf 11 jaar of 16 jaar afhankelijk van de mutatie
- Jaarlijks bepaling van serum (geïoniseerd) calcium

Website

- www.belangengroepmen.nl

Literatuur

1. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 23-8
2. Richards ML. Thyroid cancer genetics: multiple endocrine neoplasia type 2, non-medullary familial thyroid cancer, and familial syndromes associated with thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 39-52
3. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 439-59
4. Moore SW, Zaahl MG. Multiple endocrine neoplasia syndromes, children, Hirschsprung's disease and *RET*. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 521-30
5. Lips CJM. www.uptodate.com
6. Krampitz GW, Norton JA. *RET* gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 1920-31
7. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. On behalf of American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610

8. Kluijfhout WP, van Beek DJ, Verrijn Stuart AA et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1108

23. Erfelijk Paraganglioom/Feochromocytoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in een van de ≥ 15 genen geassocieerd met paraganglioom/feochromocytoom
- Feochromocytoom als onderdeel van erfelijk tumorsyndroom MEN2A, VHL, NF1

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant
- Bij *SDHD*, *SDHAF2* en *MAX*: paternale imprinting waarbij de aandoening tot expressie komt bij overerving via de vader
- Bij *SDHA* en *SDHB* gereduceerde penetrantie

Prevalentie:

- Voor feochromocytomen is de geschatte incidentie 1-2 per 100.000 per jaar
- De prevalentie bij obducties ligt rond de 1 per 2300
- In Nederland circa 1000 *SDH*-mutatiedragers (2016)

Kliniek:

- Hoofd/hals paragangliomen: zwelling in de hals, slikklachten, heesheid, oorsuizen, duizeligheid, gehoorverlies vooral tussen de 20-40 jaar; ongeveer 40% asymptomatisch; vaak bilateraal/multipel (ongeveer 65%); soms catecholamine productie; kans op maligne ontwikkeling 5% bij *SDHD* en 10-20% bij *SDHB*
- Feochromocytoom; vooral bij *SDHB*-mutatiedragers: (paroxysmale) hypertensie, transpireren, hartkloppingen, bleek wegtrekken, hoofdpijn, onwel bevinden, vaak ook asymptomatisch
- Bij *SDHB*-mutatiedragers verhoogd risico op niercelcarcinoom
- Bij tumorsyndromen (VHL, MEN2a, NF1) staan andere uitingen van het tumorsyndroom vaak op de voorgrond

Genetische basis:

- ≥ 15 oorzakelijke genen bekend, waarvan de meeste zeldzaam tot uiterst zeldzaam zijn (*PHD2*, *KIF1B*, *HIF2A*, *FH*, *MDH2* en *PHD1*)
 - Tumorsyndromen (*VHL*, *MEN2A*, *NF1*)
 - *SDHD* : 2 founder mutaties in NL, 70-80% van de mutaties in NL
 - *SDHB* : 2 founder mutaties in NL, tientallen families
 - *SDHA* : 1 founder mutatie in NL, tientallen families
 - *SDHC* : zeldzaam
 - *SDHAF2* : één familie in Nederland en één in Spanje
 - *TMEM127* : zeldzaam
 - *MAX* : zeldzaam

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Bij alle patiënten met hoofd/hals of extra-adrenaal paraganglioom
- Bij feochromocytoom bij aanwijzingen voor tumorsyndroom, zoals: familiair, bilateraal, multacentrisch
- Bij schijnbaar sporadische patiënt met feochromocytoom <50 jaar of met maligne ontaard feochromocytoom

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie
 - Bij familiair voorkomen paraganglioom/feochromocytoom ~95%
 - Bij geïsoleerd paraganglioom ~30-40%
 - Bij geïsoleerd feochromocytoom <50 jaar 5-10%
- Vaak gen-paneldiagnostiek (*SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*, *RET*, *TMEM127*, *VHL*). Voorafgaand aan DNA-diagnostiek kan immunohistochemisch onderzoek (*SDHA* en *SDHB*) en biochemische typering richtinggevend zijn
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jonge leeftijd
- Periodiek onderzoek: afhankelijk van oorzakelijk gen (zie tabel 1)

Tabel 1. Periodiek onderzoek

<i>SDHD, SDHAF2, MAX</i>	Indien de mutatie van paternale herkomst is: Vanaf 18 jaar (of overweeg vanaf 5-10 jaar voor de vroegste manifestatie in de familie): <ul style="list-style-type: none">• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines en beeldvorming op indicatie
<i>SDHB</i>	Vanaf 10 jaar: <ul style="list-style-type: none">• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines• MRI abdomen en thorax op indicatie en in ieder geval iedere 3 jaar, inclusief diagnostiek naar niercelcarcinoom
<i>SDHA, SDHC, TMEM127</i>	Vanaf 18 jaar (of overweeg vanaf 5-10 jaar voor de vroegste manifestatie in de familie): <ul style="list-style-type: none">• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines en beeldvorming op indicatie
<i>RET</i>	Zie pag. 87
<i>VHL</i>	Zie pag. 95
<i>NF1</i>	Zie pag. 114

Behandeling:

- Hoofd/hals paraganglioom: afhankelijk van lokalisatie, klachten, groeisnelheid
- Feochromocytoom en extra-adrenaal paraganglioom: extirpatie

Algemeen:

- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een catecholamine producerend paraganglioom/feochromocytoom dient altijd pre-operatief endocrinologisch onderzoek plaats te vinden bij mutatie dragers
- Periodiek onderzoek en behandeling in een gespecialiseerd centrum

Website

- www.glomustumoren.nl

Literatuur

1. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38: 7-41
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-42
3. Van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ et al. Risk of malignant paraganglioma in *SDHB*-mutation and *SDHD*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet* 2012; 49: 768-76
4. van der Kleij-Corssmit EP, Havekes B, Vriends AH et al. Feochromocytomen en paragangliomen: implicaties van nieuwe inzichten voor diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 489-93
5. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenbury E et al. Tumour Risks and Genotype-Phenotype-Proteotype Analysis in 358 Patiënts with Germline Mutations in *SDHB* and *SDHD*. *Hum Mutat* 2010;31:41-51

24. Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *VHL*-gen
- Typische *VHL*-geassocieerde tumoren zijn hemangioblastomen van de retina, cerebellum en myelum, feochromocytomen, niercelcarcinomen, tumoren van de saccus endolymphaticus en multipele pancreascysten
- Op klinische gronden kan de diagnose VHL worden gesteld:
 - Bij een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese (tenminste een eerstegraads verwant met een typische VHL-tumor)
 - Bij een patiënt met een negatieve familieanamnese met ≥ 2 hemangioblastomen, of een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, met hoge penetrantie (circa 100% bij 60 jaar)

Prevalentie:

- 2-3 op 100.000

Kliniek:

- Combinatie van: hemangioblastoom in retina (40-60%) en cerebellum en myelum (55-60%), niercelcarcinoom (20-40%), feochromocytoom (0-20%), cysten in nieren/pancreas en epididymis/ligamentum latum uteri (15-55%), neuroendocriene 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

Genetische basis:

- *VHL*-gen, variabele expressie, de novo 20%, cave mozaïcisme

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie diagnostische criteria

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in >95% van de families
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jonge leeftijd (5 jaar)
- Overweeg somatische mutatie-analyse in tumorweefsel indien geen *VHL*-mutatie in lymfocyten-DNA aangetoond wordt

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, eerstegraads verwanten van patiënten en mutatiedragers
- Vanaf 5 jaar: 1x per jaar oogheelkundig onderzoek
- Vanaf 5 jaar tevens: 1x per jaar anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, bepaling in bloed van creatinine en (nor)metanefrine (metanefrines in bloed is 1e keus, alternatief is meting van metanefrines in 24-uurs urine) gezien kans op feochromocytoom op jongere leeftijd, bij klachten of klinische suspectie eerder
- Vanaf 15 jaar tevens: 1x per 2 jaar MRI cerebellum/myelum en bovenbuik (cave gebruik gadolium bij nierfunctiestoornis), bij MRI-afwijkingen eventueel frequenter onderzoek, in bovenbuik kunnen MRI en echo jaarlijks worden afgewisseld bij verdenking neuro-endocriene tumor ook met endo-echografie (EUS)
- Baseline audiogram (bij kinderen op 15-jarige leeftijd), op indicatie MRI binnenoor, audiogram (gehoorverlies, tinnitus)
- Op indicatie neurologisch onderzoek
- Op indicatie echo scrotum bij mannen in fertiele leeftijd
- Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

Website

- www.vonhippellindau.nl

Literatuur

1. Hes FJ, Los M, Luijt van der RB. Van gen naar ziekte; de ziekte van Von Hippel-Lindau. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1364-7
2. Hes FJ, Luijt van der 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
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361: 2059-67
4. Ong KR, Woodward ER, Killick P et al. Genotype-phenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. Human Mutation 2007; 28: 143-9
5. Kruizinga RC, Sluiter WJ, de Vries EG et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. Endocr Relat Cancer 2013; 21: 63-71
6. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011; 19(6): 617-623
7. Frantzen C, Klasson TD, Links TP et al. Von Hippel-Lindau syndrome. Gene Reviews www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/

25. Birt-Hogg-Dubé Syndroom (BHD)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Volgens internationale criteria kan de diagnose gesteld worden bij patiënten die voldoen aan één major of twee minor criteria:

Major criteria

1. Mutatie in *FLCN*-gen
2. >5 fibrofolliculomen, waarvan ≥ 1 histologisch bevestigd

Minor criteria

1. Bilateraal basaal gelegen longcysten zonder bekende oorzaak met of zonder spontane pneumothorax
2. Niercelcarcinoom op jonge leeftijd (<50 jaar) en/of multifocaal/ bilateraal niercelcarcinoom en/of niercelcarcinoom met een gemengd chromofoob-oncocytair histologisch beeld
3. Een eerstegraads familielid met BHD

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant met hoge penetrantie

Prevalentie:

- In Nederland zijn ongeveer 150 families bekend

Kliniek:

- Algemeen
 - Sterk variabele expressie
- Huid
 - Multipele fibrofolliculomen ontstaan meestal tussen 20- en 30-jarige leeftijd en zijn pathognomonisch voor BHD
- Longen
 - Patiënten met een spontane pneumothorax hebben een kans van 5-10% op BHD. Een spontane pneumothorax alléén, is geen indicatie voor DNA-diagnostiek *FLCN*
 - De kans op spontane pneumothorax bij BHD is circa 30% (10-50%)

- De aandoening treedt meestal pas op volwassen leeftijd op
- De meeste volwassen BHD patiënten hebben multipele basaal gelegen longcysten (alleen zichtbaar op een CT thorax)
- Nieren
 - De kans op niercelcarcinoom bij BHD bedraagt circa 15% (5-25%)
 - De meeste niercelcarcinomen ontstaan tussen 35 en 55 jaar

Genetische basis:

- Mutaties in het *FLCN* (folliculine)-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Multipele fibrofolliculomen
- Niercelcarcinoom met een of meer van de volgende kenmerken: leeftijd van diagnose <50 jaar, multifocaal of bilateraal carcinoom, gemengd chromofoob/ oncocytaire histologisch beeld; een positieve familie-anamnese voor kenmerken van BHD
- Spontane pneumothorax indien in combinatie met fibrofolliculomen of basaal gelegen longcysten op CT thorax, of in combinatie met niercelcarcinoom of met een positieve familie-anamnese voor kenmerken van BHD

DNA-diagnostiek:

- Een *FLCN*-mutatie wordt gevonden bij ongeveer 90% van de patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor BHD
- Mutatie detectie bij patiënten met kenmerken van erfelijke niercelcarcinoom: 4%
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek en behandeling:

- Huid: eventueel behandeling fibrofolliculomen om cosmetische redenen
- Longen: controles op longafwijkingen alleen in studieverband. De behandeling van een pneumothorax veroorzaakt door BHD kan hetzelfde zijn als voor niet-erfelijke pneumothorax. Er kan echter ook een operatieve behandeling worden overwogen, waarmee het risico op een recidief kleiner wordt
- Nieren:
 - Jaarlijks beeldvormend onderzoek van de nieren met afwisselend MRI en echografie vanaf de leeftijd van 20 jaar
 - Indien een niercelcarcinoom wordt gevonden, geldt de “3 cm regel” waarbij partiële nefrectomie in aanmerking komt als de tumor een grootte van 3 cm heeft bereikt
 - Voor iedere patiënt met een niertumor dient de groei te worden gemonitord bij voorkeur d.m.v. MRI
- Colon:
 - Mogelijk associatie BHD en colorectaal carcinoom
 - Overweeg coloscopie 1x per 5 jaar vanaf 45 jaar bij *FLCN*-mutatiedragers uit families, waarin colorectaal carcinoom bij een BHD patiënt is voorgekomen
- Leefregels:
 - Niet roken wegens de long- en nierpathologie
 - Bij frequent vliegen en/of duiken consult longarts

Website

- www.bhdsyndrome.org

Literatuur

1. Benusiglio PR, Giraud S, Deveaux S et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 163
2. Houweling AC, Gijzen LM, Jonker MA et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 *FLCN* mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer* 2011; 105: 1912-1919
3. Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y et al. The prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome among patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur J Respiriol* 2015; 45: 1191-4
4. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJP et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 45-49
5. Maffé A, Toschi B, Circo G et al. Constitutional *FLCN* mutations in patients with suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome ascertained for non-cutaneous manifestations. *Clin Genet* 2011; 79: 345-354
6. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1199-1206
7. Metwalli AR, Linehan WM. Nephron-sparing surgery for multifocal and hereditary tumors. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 466-473
8. Stamatakis L, Metwalli AR, Middleton LA et al. Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer. *Fam Cancer* 2013; 12: 397-402

26. Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *TSC1*- of *TSC2*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose TSC gesteld worden bij aanwezigheid van 2 major criteria of 1 major en 2 minor criteria; vermoedelijk TSC bij 1 major en 1 minor kenmerk

Major criteria

- ≥ 3 angiofibromen in het gelaat (80-90%) of voorhoofd plaque (20%)
- ≥ 2 niet-traumatische (peri-)unguale fibromen (20-50%)
- ≥ 3 hypomelanotische maculae (90%)
- Chagrijn plek/bindweefselnevus (20-80%)
- Multipеле nodulaire retina hamartomen ($>50\%$, bij 15% bilateraal)
- Corticale tubers (80%)
- Subependymale noduli (80%)
- Subependymale reuscel astrocytoom (5-10%)
- Cardiale rhabdomyomen (40-70%)
- Lymphangioliomyomatosis (LAM) longen (2-49% bij vrouwen)
- Renale angiomyolipomen (40-80%)

Minor criteria

- Tandglazuurputjes (50-70%)
- Radiaire migratie lijnen in cerebrale witte stof
- Gingiva fibromen (45%)
- Hamartomen buiten de nier (23%)
- Achromatische retina plek
- Multipеле niercysten (20%)

Kenmerken

Overervingpatroon:

- Autosomaal dominant, hoge penetrantie (tot 100%), de *novo* 75%, cave mozaïcisme

Prevalentie:

- 1 per 10.000 -30.000
- In Nederland: 1000-1500 patiënten

Kliniek:

- Er is een grote variabele expressie in ernst en ontstaan van de symptomen genoemd bij de major en minor criteria. Tevens kunnen andere symptomen/aandoeningen voorkomen: epilepsie (80-90%), ontwikkelingsstoornissen (60%), waaronder mentale retardatie (50%), autisme en aan autisme verwante stoornissen (25-50%), ADHD (50%), overige gedrags- en psychiatrische stoornissen, waaronder agressief gedrag (25-30%), slaapstoornissen, stemmingsstoornissen, niercelcarinomen (2-5%), neuroendocriene tumoren, extra-renale angiomyolipomen en multifocale micronodulaire pneumocyten hyperplasia (40-58%). Tekenen van verhoogde intracranieële druk waaronder hoofdpijn en visusstoornissen (3%)

DNA-onderzoek:

- 2 genen: geen evidente geno-fenotype correlatie, behoudens in ernst (*TSC2* > *TSC1*)
- *TSC1* (hamartine, 25%)
- *TSC2* (tuberine, 75%)
- Contiguous gene deletion syndrome *TSC2-PKD1*

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten/families die voldoen aan de diagnose TSC of met een verdenking op TSC

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in ruim 90% van de families die aan de diagnostische criteria voldoen

Periodiek onderzoek:

- Openbare Richtlijn onder downloads, zie link: www.stsn.nl

Behandeling (in gespecialiseerd centrum/UMC):

- Wijzen op de mogelijkheid van aanmelding bij het TSC Expertise centrum in Sophia- of Wilhelmina Kinderziekenhuis, of het UMCU of Erasmus MC voor volwassenen
- Overweeg bij renale angiomyolipomen embolisatie of medicamenteuze therapie met mTORC1 remmers (alleen geregistreerd voor volwassenen)
- Overweeg bij groeiende asymptotische reuscelastrocytomen chirurgische verwijdering of medicamenteuze therapie met mTORC1 remmers
- Informeer de ouders over de uitingvormen van epilepsie en overweeg bij medicamenteus onbehandelbare epilepsie de mogelijkheid van epilepsiechirurgie. Onderzoek naar het effect van mTORC1 remmers wordt verricht
- Volg de intellectuele en de sociaal-emotionele ontwikkeling van alle TSC-kinderen (d.m.v. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders TAND vragenlijst)
- Informeer de ouders over ontwikkelingsgerelateerde problematiek. Indien epileptische aanvallen het leren beïnvloedt kan LWOE (Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie) worden ingeschakeld. Bij ontwikkelingsachterstand, leer- en gedragsproblemen kan men de ouders verwijzen naar “maximal-effort exercise” (www.mee.nl)
- Behandeling van huidafwijkingen met zalf met mTORC1-remmers of lasertherapie
- Storende fibromen in de mondholte kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd
- Bij vrouwen met TSC dienen oestrogenen (OAC) en roken te worden vermeden i.v.m. verhoogd risico op LAM. Oophorectomie, progestiva en rapamycine kunnen als behandeling van LAM worden overwogen

Website

- www.stsn.nl

Literatuur

1. Curatolo EP. Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. London Mac Keith Press 2003
2. Gómez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous sclerosis, 3rd edition. New York-Oxford: Oxford University Press 1999
3. Krueger DA. Management of CNS-related disease manifestations in patients with tuberous sclerosis complex. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 618-33
4. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54
5. Geneesmiddelenbulletin, Gezichtsvelden geadviseerd bij vigabatrine. *Geneesmiddelenbulletin* 1998; 32: 25-6
6. Krueger DA, Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-65
7. Openbare Concept Richtlijn Tubereuze Sclerose Complex. *Tijdschrift Neurologie en Neurochirurgie* 2015; 116: 1: 3-36

27. Erfelijke Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (HLRCC)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststellen mutatie in *FH*-gen
- De diagnose is waarschijnlijk als aan het major criterium wordt voldaan
- Er is klinisch vermoedelijk sprake van de ziekte als 2 minor criteria aanwezig zijn bij een patiënt of bij 2 eerstegraadsverwanten van elkaar. Daarbij is het voorkomen van uterusmyomen bij een tweedegraads paternaal familielid ook relevant

Major criterium

- Multipele cutane piloleiomyomen, waarvan ≥ 1 histologisch bevestigd

Minor criteria

- Chirurgische behandeling wegens ernstig symptomatische uterusmyomen <40 jaar
- Type 2 papillair niercelcarcinoom of verzamelbuisniercelcarcinoom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant met hoge penetrantie

Prevalentie:

- Zeldzaam, in Nederland zijn ongeveer 50 families bekend

Kliniek:

- Het klinisch beeld is sterk variabel
- De huidverschijnselen zijn soms uitgebreid; bij andere patiënten zijn er slechts enkele huidlaesies
- De cutane leiomyomen kunnen leiden tot klachten van pijn bij aanraking of koude en zijn benigne aandoeningen
- Uterusmyomen treden op jonge leeftijd op, zijn vaak groot, talrijk en symptomatisch. Bij veel vrouwen is al op jonge leeftijd myomectomie of hysterectomie verricht (gemiddelde leeftijd 30-35 jaar)
- De kans op leiomyosarcoom van de huid en uterus is uiterst gering
- De kans op niercelcarcinoom bij HLRCC wordt geschat op 15%; de gemiddelde leeftijd van diagnose is 41 jaar. Bij 7% wordt de diagnose voor de leeftijd van 20 jaar gesteld
- De niercelcarcinomen bij HLRCC zijn vaak type 2 papillaire niercelcarcinomen; dit type nierkanker toont een agressief biologisch gedrag

Genetische basis:

- Mutatie in het *FH*-gen
- Bi-allele *FH*-mutaties leiden tot fumarasedeficiëntie, een ernstige en meestal letale stofwisselingsziekte op de kinderleeftijd

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Waarschijnlijk of vermoedelijk HLRCC op basis van de diagnostische criteria
- Niercelcarcinoom op jonge leeftijd (≤ 50 jaar) en alle patiënten met type 2 papillair of verzamelbuisniercelcarcinoom
- Familiair voorkomen van ernstig symptomatische uterusmyomen op jonge leeftijd (< 40 jaar)

DNA-diagnostiek:

- *FH*-mutatiedetectie >95% van de patiënten en families die voldoen aan de diagnostische criteria
- Alleen in speciale omstandigheden (consanguïniteit en het voorkomen van (verschijnselen van) HLRCC bij de partner) komt ook de partner in aanmerking voor *FH* DNA-diagnostiek gezien de kans op autosomaal recessieve fumarase-deficiëntie

Periodiek onderzoek:

- Huid: bij klachten behandeling en controle
- Uterus:
 - Gynaecologisch consult voor voorlichting omtrent klinische verschijnselen van uterusmyomen inclusief verminderde fertiliteit (rond 20 jaar)
 - De waarde van jaarlijks gynaecologische controles staat niet vast
- Nieren:
 - Jaarlijks MRI van de nieren vanaf de leeftijd van 16 jaar. Ruimte voor overleg in individuele families, desgewenst eerder starten met controles, bijvoorbeeld vanaf 10 jaar
- Overig:
 - Recent zijn *FH*-mutaties gevonden bij patiënten met feochromocytoom
 - Bij bijna 8% van de patiënten met HLRCC is nodulaire bijnierhyperplasie gevonden

Behandeling:

- Huid: behandeling alleen bij klachten
- Uterus: afhankelijk van klachten:
 - Myomectomie, hysterectomie, medicamenteuze behandeling
- Nieren:
 - Bij niercelcarcinoom is wegens het agressieve biologisch gedrag van deze tumoren prompte chirurgische behandeling aangewezen, de “3-cm-regel” is hier **niet** van toepassing
 - De chirurgische ingreep is uitgebreider dan bij andere erfelijke niercelcarcinomen: bij HLRCC wordt ruime excisie verricht en dient retroperitoneale lymfadenectomie te worden overwogen
 - Behandeling vindt plaats volgens de richtlijnen voor niet-helderceelig niercelcarcinoom of binnen trials gericht op HLRCC

Website

- www.hlrccinfo.org

Literatuur

1. Badeloe S, Frank J. Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomas. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 545-551
2. Bayley J-P, Launonen V, Tomlinson IP. The FH mutation database: an online database of fumarate hydratase mutations involved in the MCUL (HLRCC) tumor syndrome and congenital fumarase deficiency. *BMC Med Genet* 2008; 9: 20
3. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011; 10: 397-411
4. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS et al. *Fam Cancer* 2014; 13: 637-644
5. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: 319-323
6. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Int. J. Nephrol. Renovasc Dis* 2014; 7: 253-260

7. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011; 79: 49-59
8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–1489

28. Erfelijk en Familiair Niercelcarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

Familiair niercelcarcinoom

- Niercelcarcinoom bij ≥ 2 eerstegraadsfamilieleden < 70 jaar, ongeacht het type niercelcarcinoom

Erfelijke (tumor)syndromen met een cumulatief $> 10\%$ lifetime risico op niercelcarcinoom

- Birt-Hogg-Dubé syndroom, erfelijk paraganglioom/feochromocytoom (*SDHB*), hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom (*FH*), papillair niercelcarcinoom type 1 (*MET*), ziekte van von Hippel Lindau (*VHL*)

Erfelijke tumorsyndromen met een onbekend of $< 10\%$ lifetime risico op niercelcarcinoom

- Onder andere: *PTEN* Hamartoom tumor syndroom, erfelijk paraganglioom/feochromocytoom (*SDHA/C/D*), familiair melanoom en niercelcarcinoom (*MITF*), *BAP1* erfelijk tumor-predispositie syndroom, tubereuze sclerose complex (*TSC1/2*), translocaties met betrokkenheid van chromosoom 3

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant bij erfelijke tumorsyndromen met een verhoogd risico op niercelcarcinoom
- *SDHD*: genomie imprinting waarbij de aandoening uitsluitend tot expressie komt bij overerving via de vader

Prevalentie:

- Naar schatting is 2-8% van de niercelcarcinomen onderdeel van een erfelijk tumorsyndroom
- Het is niet bekend hoe vaak niercelcarcinoom familiair voorkomt

Kliniek:

- Gemiddelde leeftijd sporadisch niercelcarcinoom: ongeveer 64 jaar
- Gemiddelde leeftijd erfelijk niercelcarcinoom: ongeveer 40 jaar
- Er is een grote overlap tussen de diagnose leeftijd bij sporadische en erfelijke niercelcarcinoom
- Type niercelcarcinoom en risico:
 - Birt-Hogg-Dubé syndroom: typisch gemixt chromofoob/oncocytair, maar alle subtypen kunnen optreden. Lifetime risico 15%
 - Hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom: papillair niercelcarcinoom type 2. Lifetime risico 15%
 - Von Hippel Lindau syndroom: heldercellig niercelcarcinoom. Lifetime risico 20-40%

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Niercelcarcinoom bij ≥ 2 eerstegraads verwanten <70 jaar
- Niercelcarcinoom <45 jaar
- Niercelcarcinoom en een andere vorm van kanker, waarbij de eerste tumor is opgetreden <60 jaar
- Bilateraal of multifocaal niercelcarcinoom, ongeacht de leeftijd
- Niercelcarcinoom en minimaal één ander kenmerk passend bij de hiervoor genoemde erfelijke tumorsyndromen

DNA-diagnostiek:

- Bij specifieke aanwijzingen voor één van de erfelijke tumorsyndromen: gerichte DNA-diagnostiek
- In alle andere gevallen uitgebreidere diagnostiek, bij voorkeur door middel van een genpanel (minimaal gericht op *FLCN*, *SDHB*, *FH*, *MET* en *VHL*)

Periodiek onderzoek:

- Bij erfelijke tumorsyndromen (op basis van de diagnostische criteria of DNA-diagnostiek) volgens de desbetreffende bestaande richtlijnen
- Wanneer er bij DNA-onderzoek geen afwijkingen zijn gevonden, is er geen bewijs in de literatuur dat periodiek onderzoek bij familieleden zinvol is

Leefregels:

- Niet roken

Literatuur

1. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: clinical, pathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: e1-e18
2. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol* 2014; 32: 431-7
3. Gupta S, Kang HC, Ganeshan DM et al. Diagnostic approach to hereditary renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 1031-41
4. Clague J, Lin J, Cassidy A et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers* 2009; 18: 801-7
5. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* 2004; 172 (4Pt1): 1256-61
6. Potrony M, Puig-Butille JA, Aguilera P et al. Prevalence of *MITF* p.E318K in patients with melanoma independent of the presence *CDKN2A* causative mutations. *JAMA Dermatol* 2015; 9: 1-8
7. Woodward ER, Skytte AB, Cruger DG et al. Population-based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer* 2010 Jan; 49: 52-8
8. Zbar B, Glenn G, Merino M et al. Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *J Urol* 2007; 177: 461-5

29. Neurofibromatosis Type 1 (NF1)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *NF1*-gen
- Klinische diagnose bij ≥ 2 van volgende criteria
 - ≥ 6 cafe-au-lait maculae (CALM) van 0,5 cm voor puberteit en 1,5 cm na puberteit
 - >2 (sub)cutane neurofibromen of ≥ 1 plexiform neurofibromen
 - Sproeten (freckling) in de oksels of liezen
 - Opticus glioom
 - ≥ 2 Lisch noduli
 - Specifieke botlaesies (zoals pseudo-arthrose, dysplasie os sphenoidale)
 - Een eerstegraads familielid met NF1

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Incidentie:

- Ongeveer 1: 2500 geboortes

Penetrantie:

- Vrijwel 100% rond het 6e jaar

Kliniek:

- CALM ontstaan meestal in de eerste 2 levensjaren, zijn soms al bij de geboorte aanwezig en in 80% in het eerste levensjaar. Dermale neurofibromen ontstaan meestal na het 7e jaar (meestal in late adolescentie), plexiforme neurofibromen zijn vaak al bij geboorte aanwezig en kunnen maligne onttaarden, ook andere zenuwstelseltumoren kunnen voorkomen
- Opticus gliomen kunnen ontstaan voor het 9e jaar Lisch noduli ontstaan vanaf 3 jaar en zijn veelal voor het 10e jaar aanwezig (bij 5 jaar 50%, bij 15 jaar 75% en bij 25 jaar 90%)
- Cognitieve, leer- en gedragsproblemen komen voor bij 30-60% van de kinderen met NF1

- Er is een verhoogde kans op (cardio)vasculaire problemen, hypertensie kan duiden op een nierarterie stenose (2%) of op een feochromocytoom (1%)
- Op volwassen leeftijd is er voor vrouwen met NF1 een verhoogd risico op mammacarcinoom, ongeveer 4x hoger dan bevolkingsrisico

Genetische basis:

- *NF1*-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Bij klinische verdenking NF1

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie 85-95%, ongeveer 50% de novo, cave mozaïcisme
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek van familieleden en prenataal DNA-onderzoek mogelijk
- Differentiaal diagnose
 - Mutaties in het *SPRED1*-gen veroorzaken een NF1-like fenotype met CALM en freckling, maar zonder neurofibromen en andere NF1-geassocieerde verschijnselen
 - Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD), geassocieerd met een sterk verhoogd risico op ontwikkeling tumoren op de kindereleeftijd en CALM

Periodiek onderzoek bij patiënten en mutatiedragers t/m 16 jaar:

- Jaarlijkse controle bij voorkeur door een team van kinderarts, neuroloog, dermatoloog en oogarts (tensie, lengte, schedel-omtrek, oogafwijkingen, huidonderzoek, neurologische ontwikkeling en skeletafwijkingen)

Periodiek onderzoek na het 16e jaar:

- Op geleide van symptomen controle door neuroloog/neurochirurg/internist
- Instructies ten aanzien van verschijnselen die duiden op maligne ontaarding

- Jaarlijks bloeddruk meting via de huisarts i.v.m. hypertensie bij nierarterie-stenose of een feochromocytoom
- Bij vrouwen vanaf 35 tot 50 jaar: regelmatige controle van de mammae door een mammacarcinoomspecialist (jaarlijkse controle van de mammae en 1x per jaar een mammografie). Na het 50e jaar via het bevolkingsonderzoek naar mamma-carcinoom

Websites

- www.neurofibromatose.nl
- www.ikhebdat.nl/content/nf-1-neurofibromatose-type-1

Literatuur

1. Williams VC, Lucas J, Babcock MA et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33
2. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet neurol* 2007; 6: 340-51
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with NF1. *J Med Genet* 2007;44:81-8
4. Evans DG. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet* 2012; 158A: 3054-5
5. Seminog O, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015; 112:1546-8

30. Neurofibromatosis Type 2 (NF2)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *NF2*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose NF2 gesteld worden door gebruik te maken van een puntensysteem (de Baser criteria)
 - Zekere diagnose NF2: ≥ 6 punten
 - Mogelijke diagnose NF2: 4 of 5 punten

Tabel 1. Aantal punten op basis van aanwezigheid specifiek kenmerk

criterium	Aanwezig op < 30ste levensjaar	Aanwezig > 30ste levensjaar
Eerstegraads familielid met NF2 volgens deze criteria	2	2
Unilateraal vestibulair schwannoom	2	1*
Tweede vestibulair schwannoom	4	3*
Eén meningioom	2	1
Tweede meningioom (geen extra punten voor meer dan 2 meningiomen)	2	1
Cutaan schwannoom (≥ 1)	2	1
Hersenzenuwtumor (≥ 1) (excl. vestibulair schwannoom)	2	1
Mononeuropathie	2	1
Cataract	2	0

* Er worden geen punten gegeven voor vestibulair schwannoom als de patiënt ≥ 70 jaar is bij diagnose

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Incidentie:

- Ongeveer 1 op 33.000 geboortes

Kliniek:

- Historisch gekoppeld aan NF1, maar betreft andere aandoening
- Het is een zeldzame aanleg voor bilaterale vestibulair schwannomen en andere benigne neurologische tumoren (vooral meningeomen, ependymomen en schwannomen)
- De klassieke presentatie is een jongvolwassene met gehoorverlies ten gevolge van een brughoektumor. De gemiddelde leeftijd waarop de tumoren zich uiten ligt tussen de 18 en 24 jaar. Bij ongeveer 10% van de patiënten openbaart de aandoening zich voor het 10e levensjaar. Een veel latere presentatie (>30 jaar) met een milder beloop is ook mogelijk
- Een unilateraal vestibulair schwannoom <30e jaar kan de eerste uiting zijn van NF2
- Mononeuropathie op de kinderleeftijd kan het presenterend symptoom zijn (bijv. van de N. Facialis)
- Bij volwassenen is een subcapsulair cataract een frequente bevinding, meestal zonder visusbeperking

Genetische basis:

- *NF2*-gen mutatie
- 50% de novo, hiervan is éénderde mozaïek

Beleid

Indicatie voor verwijzing klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten met een zekere of mogelijke klinische diagnose NF2
- Patiënten met een unilateraal vestibulair schwannoom vóór het 30e levensjaar

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie bij klinisch zeker NF2 tot 95%
- Bij patiënten die de eerste zijn in de familie (de novo) is bij één derde sprake van een mozaïek *NF2* en is de mutatiedetectiekans in bloed laag. Bij mozaïek *NF2* kan de mutatie opgespoord worden in DNA uit ingevroren tumorweefsel van tenminste twee verschillende tumoren
- Bij operatie laagdrempelig tumormateriaal invriezen, wegens hoge kans op mozaïcisme, zodat DNA-onderzoek ook op tumormateriaal verricht kan worden
- Bij kinderen van een aangedane ouder met bekende mutatie: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf 10-12-jarige leeftijd
- Indien de ouder voldoet aan de klinische kenmerken voor NF2 of bij verdenking op NF2 zonder bekende mutatie (mogelijk mozaïek *NF2*), dan alsnog verwijzing naar de klinische genetica van de kinderen, voor adviezen periodieke screening en in sommige gevallen ook DNA-onderzoek

Differentiaal diagnose:

- Schwannomatosis (mutaties in o.a. *SMARCB1* of *LTZR1*-gen). Hierbij treden meestal geen vestibulair schwannomen op, indien dit wel het geval dan vaak unilateraal

Periodiek onderzoek bij patiënten en eerstegraads familieleden:

- Jaarlijks MRI hersenen vanaf 10-12 jaar
- Jaarlijks audiologisch onderzoek vanaf 10-12 jaar
- Jaarlijks neurologisch onderzoek vanaf 10-12 jaar
- Eenmaal per 2-3 jaar: MRI wervelkolom vanaf 10-12 jaar; elke 2-3 jaar
- Eenmalig oogheelkundig onderzoek (bij kinderen jaarlijks vanaf het eerste levensjaar tot het 10e jaar)

Website

- www.neurofibromatose.nl

Literatuur

1. Baser ME, Friedman JM, Joe H et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis. *Genet Med* 2011; 13: 576-81
2. Evans DG. Neurofibromatosis 2. 1998 Oct 14 [Updated 2011 Aug 18]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/
3. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009; 373: 1974-86

31. Retinoblastoom (Rb)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *RB1*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose gesteld worden

Kenmerken

Indien erfelijk, overerving:

- Autosomaal dominant met meestal hoge penetrantie; expressie en penetrantie afhankelijk van de mutatie

Prevalentie:

- 1:17.000 tot 18.000 (levend)geborenen

Kliniek:

60% van patiënten:

- Niet-erfelijke vorm: Rb blijft beperkt tot één oog, geen aangedane familieleden, gemiddelde diagnose leeftijd van 24 maanden

40% van patiënten:

- Erfelijke vorm: uni- of bilateraal, meer aangedane familieleden (10% van patiënten) of de novo mutatie. Tumorontwikkeling kan al beginnen voor de geboorte;
 - Verhoogde kans op andere primaire tumoren (cumulatief risico 28% 40 jaar na diagnose Rb), nog verder verhoogd na behandeling met radiotherapie (met name als dit plaats vindt in het eerste levensjaar)
 - (Osteo)sarcomen en melanomen en boven de 40 jaar ook epitheliale tumoren zoals blaaskanker, longkanker en borstkanker
 - Ongeveer 5% kans op een pineoblastoom ("trilateraal Rb") in de eerste 5 levensjaren. Dit is een tumor in de pinealis regio met histopathologisch grote overeenkomst met Rb

Genetische basis:

- Mutatie in het *RB1*-gen

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie *RB1*-gen bij familiair of bilateraal Rb >90%
- Bij unilateraal, niet-familiair Rb wordt gestart met mutatiedetectie van tumormateriaal (als enucleatie plaatsvindt) en in tweede instantie DNA onderzoek in bloed
- Als geen enucleatie heeft plaatsgevonden of als er geen ingevroren materiaal van de tumor beschikbaar is: mutatiedetectie *RB1*-gen in bloed
- Ongeveer 15% van de unilaterale, niet familiaire Rb heeft een mutatie in het *RB1*-gen, waarbij >90% met huidige technieken kan worden aangetoond; restkans op erfelijke vorm van Rb na DNA-onderzoek zonder mutatie in *RB1*-gen: 1-1,5%
- Cave mozaïcisme, bij minimaal 10% van de novo mutaties. De kans op *RB1*-mutatie voor siblings bij een de novo mutatie is 2-3% vanwege kiemcelmozaïcisme

Kliniek:

- Behandeling vindt plaats door een multidisciplinair team in het Retinoblastoom Centrum Nederland in het VUmc
- Levenslange oogheelkundige controles bij dit centrum, frequentie mede afhankelijk van mutatiestatus en behandeling
- Voor patiënten met erfelijk Rb is er de mogelijkheid van oncologische controles, met laagdrempelige toegang bij klachten en educatie over tweede primaire tumoren
- Oogheelkundige controles van eerstegraads verwanten (kinderen en siblings) vanaf kort na de geboorte tot de leeftijd van 4 jaar, tenzij met zekerheid is uitgesloten dat het kind drager is van de familiale mutatie, of dat het twee andere risico *RB1*-allelen draagt dan de aangedane sibling (koppelingsonderzoek)
- Start- en stopleeftijd, frequentie, manier van onderzoek (d.w.z. wel of geen narcose) volgens schema Rb-oogartsen, afhankelijk van hoogte van risico op Rb

Website

- www.retinoblastoom.nl

Literatuur

1. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [Updated 2013 Mar 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) University of Washington 1993-2015
2. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 2014; 158(5): 875-91
3. Marees T, Moll AC, Imhof SM et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2008 Dec; 100(24): 1771-9
4. Dommering CJ, Mol BM, Moll AC et al. *RB1* mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patiënts. J Med Genet 2014; 51(6): 366-74
5. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K et al. Detection of mosaic *RB1* mutations in families with retinoblastoma. Hum Mutat 2009; 30(5): 842-51

32. Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Als een paar bij de counseling aangeeft de geboorte van een kind met een erfelijk tumorsyndroom te willen voorkomen, zijn er een aantal opties. Keuzehulp op internet rondom kinderwens bij kanker kunnen het paar helpen bij hun keuze. Enkele tientallen dragers van een erfelijke aanleg voor een tumorsyndroom kiest jaarlijks voor preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Bij PGD wordt na een IVF-procedure in een vroeg embryonaal stadium één of enkele cel(len) getest op de erfelijke aanleg, waarna een embryo zonder erfelijke aanleg teruggeplaatst wordt in de baarmoeder.

Organisatie:

- PGD Nederland is een samenwerkingsverband tussen het Maastricht UMC+, de vergunninghouder voor PGD en de afdelingen gynaecologie van het UMC Utrecht, het UMC Groningen en het AMC in Amsterdam
- De genetische analyse vindt plaats in Maastricht
- De IVF behandeling en begeleiding kunnen in Maastricht of in een van de geliëerde UMC's plaatsvinden (transport PGD)

Ziektebeelden die in aanmerking komen voor PGD:

- Op dit moment is PGD voor de volgende aandoeningen al verricht: Erfelijke borst- en eierstokkanker (*BRCA1/2*), Erfelijk melanoom (*CDKN2A*), Familiaire Adenomateuze Polyposis (*APC*), Hereditair Diffuus Maagcarcinoom (*CDH1*), Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom (*FH*), Li-Fraumeni syndroom (*TP53*), Lynch syndroom, Multipele Endocriene Neoplasie type 1 en 2, Neurofibromatose type 1 en 2, Erfelijke paragangliomen (*SDHB*), Peutz-Jeghers syndroom (*STK11*), Hamartoom tumor syndroom *PTEN* (PHTS), Tubereuze Sclerose Complex type 1 en 2 (*TSC1/2*), Von Hippel-Lindau syndroom (*VHL*). Erfelijke borst- en eierstokkanker is de meest voorkomende indicatie voor PGD
- Voor andere tumorsyndromen toetst de werkgroep PGD in het Maastricht UMC of de betreffende aandoening binnen de grenzen ligt van wat ethisch en maatschappelijk aanvaardbaar is. Als er sprake is van een nieuwe indicatie zal die voorgelegd worden aan de landelijke indicatiecommissie PGD

Aandachtspunt bij PGD voor erfelijk tumorsyndroom

- Gezondheid en het tumorrisico van de aanstaande ouders
- Als de vrouw een sterk verhoogd risico heeft op kanker of al kanker heeft gehad is multidisciplinaire evaluatie voor de start van de IVF/PGD behandeling nodig

Verwijzing

- Patiënten met een erfelijke aanleg en interesse in PGD, kunnen zich laten verwijzen door huisarts of specialist voor een informatief gesprek in een van de deelnemende centra
- Bij vragen kan contact op worden genomen met: Prof. C.E.M. de Die-Smulders, MUMC

Meer informatie is te vinden via de website www.pgdnederland.nl

33. Index Tumoren naar Erfelijk Tumorsyndroom

Tumor	Syndroom (DD)
Angiofibromen	<ul style="list-style-type: none"> • Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Angiomyolipomen	<ul style="list-style-type: none"> • Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Bijschildklieradenoom	<ul style="list-style-type: none"> • Multipele Endocriene Neoplasie Type 1 en 2
Bijnierschorsadenoom	<ul style="list-style-type: none"> • Multipele Endocriene Neoplasie Type 1
Bijnierschorscarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Li-Fraumeni Syndroom
Choroid plexus carcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Li-Fraumeni Syndroom
Colorectaal carcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom • Familiäre Adenomeuze Polyposis • <i>MUTYH</i>-geassocieerde Polyposis • Peutz-Jeghers syndroom • Adenomeuze Polyposis e.c.i • Serrated Polyposis Syndroom • Juvenile Polyposis Syndroom • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom • Familiair Colorectaal Carcinoom • Birt-Hogg-Dubé Syndroom • Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie
Corticale tuber	<ul style="list-style-type: none"> • Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Dunnedarmcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom • Peutz-Jeghers Syndroom • Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie • Juvenile Polyposis Syndroom
Duodenumcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Familiäre Adenomeuze Polyposis • <i>MUTYH</i>-geassocieerde Polyposis • Juvenile Polyposis Syndroom • Adenomeuze Polyposis eci
Duodenale adenomen	<ul style="list-style-type: none"> • Familiäre Adenomeuze Polyposis • <i>MUTYH</i>-geassocieerde Polyposis • Juvenile Polyposis Syndroom • Adenomeuze Polyposis eci
Endolymphatische zak tumor	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Endometrium carcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom • Peutz-Jeghers Syndroom • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom

Tumor	Syndroom (DD)
Ependymoom	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis Type 2
Epidermoidcysten	<ul style="list-style-type: none"> • Familiaire Adenomeuze Polyposis
Epididymis cysten	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Feochromocytoom	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau • Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 • Erfelijke Paraganglioom/Feochromocytoom • Neurofibromatosis Type 1
Fibrofolliculomen	<ul style="list-style-type: none"> • Birt-Hogg-Dubé Syndroom
Galwegcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom
Gangliocytoom	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom
Gastrinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Multipele Endocriene Neoplasie Type 1
Gliale tumor	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis Type 1 en 2 • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom • Li-Fraumeni Syndroom • Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie
Glomus tumor	<ul style="list-style-type: none"> • Erfelijke Paraganglioom/Feochromocytoom
Hamartomen	<ul style="list-style-type: none"> • Peutz-Jeghers Syndroom • Juvenile Polyposis Syndroom
Hamartomeuze poliepen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom
Hemangioblastoom craniospinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Hemangioblastoom retinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Hypofyse adenoom	<ul style="list-style-type: none"> • Multipele Endocriene Neoplasie Type 1
Insulinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Multipele Endocriene Neoplasie Type 1
Keratoacantoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom • <i>MUTYH</i>-geassocieerde Polyposis
Leukemie	<ul style="list-style-type: none"> • Li-Fraumeni Syndroom • Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie
Ligamentum latum cysten	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Longcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Erfelijk Melanoom • Peutz-Jeghers Syndroom

Tumor	Syndroom (DD)
Longcysten	<ul style="list-style-type: none"> • Birt-Hogg-Dubé Syndroom
Maagcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Erfelich Diffuus Maagcarcinoom • Lynch Syndroom • Peutz-Jeghers Syndroom • Juvenile Polyposis Syndroom
Mammacarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1/2</i>-geassocieerd Mammacarcinoom • <i>CHEK2</i>-geassocieerd Mammacarcinoom • Li-Fraumeni Syndroom • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom • Peutz-Jeghers Syndroom • Erfelich Diffuus Maagcarcinoom (lobulair mammacarcinoom) • Multipel Endocriene Neoplasie Type 1 • Neurofibromatose Type 1
Medulloblastoom	<ul style="list-style-type: none"> • Li-Fraumeni Syndroom • Familiaal Adenomatous Polyposis (Turcot) • Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie
Meningioom cranieel/spinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatose Type 2
Neurofibroom	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatose Type 1 en 2
Niercelcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau • Erfelich Paranglioom/Feochromocytoom (<i>SDHB</i>) • Birt-Hogg-Dubé Syndroom • <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom • Erfelich Leiomyomatose en Niercelcarcinoom
Niercysten	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel Lindau • Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2 • Birt-Hogg-Dubé Syndroom
Nierpyelumcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • Lynch Syndroom
Opticus glioom	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatose Type 1
Osteomen	<ul style="list-style-type: none"> • Familiaal Adenomatous Polyposis
Ovariumcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1/2</i>- geassocieerd Ovariumcarcinoom • Lynch Syndroom • Peutz-Jeghers Syndroom
Pancreascysten	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel-Lindau
Pancreas, neuro-endocriene tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekte van Von Hippel Lindau • Multipel Endocriene Neoplasie Type 1

Tumor	Syndroom (DD)
Pancreascarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> Erfelijke Melanoom (<i>CDKN2A/p16-Leiden</i>) <i>BRCA2</i>-geassocieerd Mammacarcinoom Lynch Syndroom Peutz-Jeghers Syndroom Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom
Paraganglioom	<ul style="list-style-type: none"> Erfelijk Paraganglioom/Feochromocytoom Ziekte van Von Hippel-Lindau
Prolactinoom	<ul style="list-style-type: none"> Multipele Endocriene Neoplasie Type 1
Prostaatafcarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> Hereditair Mamma-/ovariumcarcinoom (<i>BRCA2</i>) Familiair Prostaatafcarcinoom
Retinale hamartomen	<ul style="list-style-type: none"> Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Rhabdomyomen, cardiaal	<ul style="list-style-type: none"> Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Sarcoom	<ul style="list-style-type: none"> Li-Fraumeni Syndroom
Schildklierarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 Familiaire Adenomateuze Polyposis <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom
Schwannoom, nn.cran/spinaal	<ul style="list-style-type: none"> Neurofibromatosis Type 2
Subependymaal giant cel astrocytuum (SEGA)	<ul style="list-style-type: none"> Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Subependymale nodulus (SEN)	<ul style="list-style-type: none"> Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Talgkliertumor	<ul style="list-style-type: none"> Lynch Syndroom (Muir-Torre) <i>MUTYH</i>-geassocieerd Polyposis
Testistumoren	<ul style="list-style-type: none"> Familiair Testiscarcinoom Peutz-Jeghers syndroom
Trichodiscomen	<ul style="list-style-type: none"> Birt-Hogg-Dubé Syndroom
Trichilemmomen	<ul style="list-style-type: none"> <i>PTEN</i> Hamartoom Tumor Syndroom
Tubacarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> <i>BRCA1/2</i>-geassocieerd Mamma/Ovariumcarcinoom
Tuber	<ul style="list-style-type: none"> Tubereuze Sclerose Complex Type 1 en 2
Uretercarcinoom	<ul style="list-style-type: none"> Lynch Syndroom
Vestibulair schwannoom	<ul style="list-style-type: none"> Neurofibromatosis Type 2

34. Dankbetuiging

In onderstaande tabel worden de auteurs van de update en de verantwoordelijke editors per ziektebeeld vermeld. De editors willen hun dank uitspreken aan allen die een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van deze uitgave. Speciale dank gaat uit naar J.C. Oosterwijk, M.G.E.M. Ausems en L.E. van der Kolk voor het kritisch doorlezen van de laatste versie.

Aandoening	Auteur(s) update	Editor
Mamma en/of ovariumcarcinoom	C.J. van Asperen C.M. Kets	F.J. Hes
<i>BRCA1/2</i> -geassocieerd Mamma/Ovariumcarcinoom	C.J. van Asperen C.M. Kets, J.C. Oosterwijk	F. J. Hes
<i>CHEK2</i> -geassocieerd mammacarcinoom	M.A. Adank J.C. Oosterwijk	F. J. Hes
Li-Fraumeni syndroom	M.W. Ruijs	F.J. Hes
<i>PTEN</i> Hamartoom tumor syndroom (PHTS)	C.M. Kets namens werkgroep	H.F.A. Vasen
Familiair colorectaal carcinoom	H.F.A. Vasen N. Hoogerbrugge	H.F.A. Vasen
Lynch syndroom	H.F.A. Vasen N. Hoogerbrugge	H.F.A. Vasen
Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD)	H.F.A. Vasen J.L. Loeffen M.C. Jongmans	H.F.A. Vasen
Familiaire Adenomeuze Polyposis (<i>APC</i>)	H.F.A. Vasen E. Dekker	H.F.A. Vasen
Familiaire Adenomeuze Polyposis (<i>MUTYH</i> . MAP)	H.F.A. Vasen E. Dekker	H.F.A. Vasen
Adenomeuze Polyposis e.c.i.	H.F.A. Vasen F.J. Hes	H.F.A. Vasen
Serrated polyposis syndroom (SPS)	H.F.A. Vasen E. Dekker	H.F.A. Vasen
Juvenile polyposis syndroom (JPS)	C.M. Aalfs F. A. M. Duijkers	M.M. de Jong

Aandoening	Auteur (s) update	Editor
Peutz-Jeghers syndroom	A. Wagner M. E. van Leerdam	M.M. de Jong
Hereditair Diffuus Maagcarcinoom	M. Ausems N. Hoogerbrugge J. van Dieren	M.M. de Jong
Familiair/erfelijk Pancreascarcinoom	H.F.A. Vasen M.J. Bruno A.Wagner	H.F.A. Vasen
Familiair Prostaatacarcinoom	L.A.L.M. Kiemeney C.J. van Asperen R.G. Cremers	M.M. de Jong
Erfelijk en familiair melanoom	F.J. Hes, H.F.A. Vasen R. van Doorn W. Bergman F.H. Menko T.P. Potjer	H.F.A. Vasen
Familiair Testiscarcinoom	R.H. Sijmons	M.M. de Jong
Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	G.D. Valk	H.F.A. Vasen
Multipele Endocriene Neoplasie Type 2	B. Havekes B.P. van Nesselrooij G.D. Valk	H.F.A. Vasen
Paraganglioom/ Feochromocytoom	F.J. Hes, B.P. van Nesselrooij namens de landelijke werkgroep richtlijn hoofd-hals paragangliomen	F.J. Hes
De ziekte van Von Hippel- Lindau (VHL)	F.J. Hes, T.P. Links namens de VHL- werkgroep	F.J. Hes
Birt-Hogg-Dubé syndroom (BHD)	F.H. Menko	M.M. de Jong

Aandoening	Auteur (s) update	Editor
Tubereuze Sclerose Complex (TSC)	J.A. Kievit F.E. Jansen B.A. Zonnenberg	M.M. de Jong
Hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom	F. H. Menko namens werkgroep	M.M. de Jong
Familiaal en Hereditair Niercelcarcinoom	C. M. Aalfs R.J.A. van Moorselaar I. van Beek	M.M. de Jong
Neurofibromatosis type 1 (NF1)	A. Wagner Y. van Bever M. van Vliet	F.J. Hes
Neurofibromatosis type 2 (NF2)	S.A. Lesnik-Oberstein C.J. Dommering	F.J. Hes
Retinoblastoom	C.J. Dommering	M.M. de Jong

35. Poliklinieken Klinische Genetica

Afdelingen klinische genetica zijn verbonden aan de universitair medische centra en het AVL-NKI met als doelstellingen:

- Patiëntenzorg
 - Familieonderzoek
 - Informatie verstrekken over erfelijkheid van de aandoening
 - Risico-inschatting
 - Diagnostisch genoomonderzoek i.s.m. behandelend specialist
 - Advies voor periodiek onderzoek en preventieve chirurgie
 - Psychosociale begeleiding rond erfelijkheidsonderzoek en besluitvorming
 - Multidisciplinair overleg, veelal in het kader van gespecialiseerde centra van zeldzame aandoeningen
- Onderwijs aan studenten, A(N)IOS, huisartsen en medisch specialisten
- Wetenschappelijk onderzoek

Werkwijze:

Coördinatie van het erfelijkheidsonderzoek vindt plaats door de klinisch geneticus, de genetisch consulent en/of de A(N)IOS, waarbij conclusie en adviezen tot stand komen, vaak in multidisciplinair verband.

- Eerste risico-inschatting en informatie op basis van anamnese en gedetailleerde familieanamnese en eventueel lichamelijk onderzoek; indicatie/mogelijkheid DNA-diagnostiek; voorlopig advies periodiek onderzoek
- Begeleiding, eventueel ook door een psychosociaal hulpverlener, bij onder meer presymptomatisch DNA-diagnostiek, DNA-diagnostiek bij kinderen, besluitvorming omtrent preventieve opties en keuze omtrent kinderwens
- Verificatie anamnestiche gegevens; PA-revisie; DNA-diagnostiek
- Definitieve risico-inschatting en advies voor periodiek onderzoek/preventieve opties; informeren van familieleden
- Verwijzing naar specialist(en) voor follow-up en behandeling
- Schriftelijk verslag aan patiënt, huisarts en betrokken specialisten, eventueel een brief voor familieleden

- Indien van toepassing, aanmelding registratie Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET)

DNA-diagnostiek:

- Zie core-genenlijst www.vkgl.nl

Achtergronden:

DNA-onderzoek kan diagnostisch worden verricht bij patiënten met een tumor en presymptomatisch, d.w.z. bij gezonde verwanten nadat in de familie bij de patiënt een pathogene mutatie is aangetoond.

Presymptomatische DNA-diagnostiek wordt alleen op aanvraag van de klinische genetica verricht. Hoewel in toenemende mate diagnostische testen worden aangevraagd door de behandelend specialist, zijn er verschillende argumenten om ook diagnostische testen te laten plaatsvinden na verwijzing voor klinisch-genetisch onderzoek, zoals:

- *Klinische en genetische heterogeniteit*. Voorbeeld: adeno-mateuze polyposis kan worden veroorzaakt door onder andere mutaties in het *APC*-gen en door mutaties in het *MUTYH*-gen
- *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 eierstokkanker
- *Fenokopieën (niet-erfelijke ziekten in een familie met erfelijke aanleg)*. Voorbeeld: een patiënt met borstkanker heeft geen *BRCA1*- of *2*-mutatie terwijl vervolgens bij haar zuster met borst- kanker wel een *BRCA1*- of *2*-mutatie wordt gevonden
- *Variants of unknown significance (VUS)*. Van bepaalde DNA-varianten is het onzeker of zij pathogeen zijn. De beoordeling ervan berust onder meer op cosegregatie, functioneel onderzoek, aanvullend moleculair genetisch onderzoek
- *Psychosociale belasting*. Voorbeeld: het aantonen van erfelijke aanleg voor een patiënte die eerder borstkanker had, betekent een verhoogde kans op een tweede mammacarcinoom en op eierstokkanker, en een verhoogde kans op tumoren voor verwanten

- Bespreken consequenties voor verzekeringen. Over het algemeen vallen de consequenties mee, zie: www.erfelijkheid.nl/special/verzekeren

Aanbevelingen DNA-diagnostiek voor de klinische praktijk

Bij verdenking op een erfelijk tumorsyndroom wordt aanbevolen om te verwijzen naar de Klinische Genetica/Polikliniek Familiaire tumoren of om te overleggen met de klinisch geneticus. De techniek van DNA-diagnostiek is aan het veranderen. Door de komst van next generation sequencing (NGS), worden steeds vaker meerdere genen tegelijkertijd geanalyseerd, in de vorm van gen-panels, whole exome sequencing (WES) of whole genome sequencing (WGS). Hierbij is goede counseling vooraf van de adviesvrager belangrijk om hem/haar voor te bereiden op de mogelijkheden en beperkingen van NGS, alsmede op bevindingen van varianten met gereduceerde penetrantie of die waarvan de betekenis niet duidelijk is (VUS) en van gendefecten die aandoeningen veroorzaken buiten de diagnostische vraagstelling.

Verdenking op erfelijk tumorsyndroom

Verdenking op 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.

Patiëntgegevens:

- Een patiënt met een voor een erfelijk tumorsyndroom kenmerkend klinisch beeld bijvoorbeeld:
 - Een patiënt met adenomateuze polyposis (>100 adenomen) in het colorectum
 - Een patiënt met hamartomateuze poliepen in het maag-darmkanaal en pigmentaties op de lippen (Peutz-Jeghers syndroom)
- 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 multipole primaire tumoren, enkele voorbeelden:
 - Een patiënte met mammacarcinoom <40 jaar

- Een patiënte met mammacarcinoom triple negatief <60 jaar
- Een patiënte met ovariumcarcinoom (ongeacht leeftijd)
- Een patiënt met colorectaal of endometriumcarcinoom <50 jaar
- Een patiënt met niercelcarcinoom <50 jaar
- Een patiënt met feochromocytoom <50 jaar
- Alle patiënten met medullair schildkliercarcinoom

Familiegegevens

- 2 eerstegraads verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, waarvan één patiënt <50 jaar bij diagnose
- Indien \geq drie naaste verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, waarvan een patiënt <50 jaar bij diagnose is dit als regel een erfelijk tumorsyndroom
- In twijfelgevallen wordt geadviseerd telefonisch contact op te nemen met de klinisch geneticus
- Voor adressen Afdelingen Klinische Genetica/Poliklinieken Familiaire Tumoren, zie pag. 140

Literatuur:

1. Menko FH, Ligtenberg MJL, Brouwer T, Hahn DEE en Ausems MGEM. DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren. Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:295-8

36. Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO)

De Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) is de wetenschappelijke vereniging 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:
www.vkgn.org

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.

Bestuur WKO:

- Voorzitter Dr. M.G.E.M. Ausems
- Secretaris Dr. L.E. van der Kolk

Voor informatie over de WKO:

- Secretaris l.vd.kolk@nki.nl
- Voorzitter M.G.E.M.Ausems@umcutrecht.nl

**37. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET);
Landelijk Registratie Centrum 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 periodiek 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
- Het ontwikkelen van voorlichtingsmateriaal voor patiënten en hun familieleden
- Het ontwikkelen van richtlijnen voor beleid

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
- Informeren van specialisten indien beleid bij een bepaald syndroom wordt gewijzigd

Ad 3.

- Beschikbaar stellen van anonieme gegevens voor wetenschappelijk onderzoek

Toelichting:

In Nederland bestaat sinds 1985 een 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 de familieleden, is door het registratiecentrum een follow-up systeem opgezet. Vanuit het centrum worden de behandelend specialisten eraan herinnerd dat een bepaald familielid weer gecontroleerd moet worden. De uitslagen van het onderzoek 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 door het land wonen. Vanuit de Poliklinieken Erfelijke Tumoren of door de specialist die het periodieke onderzoek verricht, worden de personen met een verhoogd risico bij de StOET aangemeld.

Ziektebeelden waarvoor registratie bestaat:

- Familiaire Adenomateuze Polyposis
- *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP)
- Lynch Syndroom
- Erfelijk Melanoom
- Familiair Prostaatcarcinoom
- Peutz-Jeghers Syndroom
- De ziekte van Von Hippel-Lindau

Privacy-regelment:

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 jurist en patiënten zitting hebben. Iedere geregistreerde kan bij vragen, onzekerheden en/of klachten een beroep doen op deze commissie.

Aanmelding van families:

- Website: www.stoet.nl
- Emailadres: info@stoet.nl
- Telefonisch: 071-5261955
- Schriftelijk:
Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
Rijnsburgerweg 10
Poortgebouw Zuid
2333 AA Leiden

38. 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
Website: www.nki.nl

- **Afdeling Klinische Genetica,**

Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam
Tel. 020-5665110/5281
Website: www.amc.nl

- **Polikliniek Familiaire Tumoren/ Klinische Genetica**

Receptie D. VU Medisch Centrum
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel. 020-4440150
Website: www.vumc.nl/afdelingen/klinischegenetica/

- **Afdeling Klinische Genetica**

Universitair Medisch Centrum Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Tel. 050-3617229
Website: www.umcgenetica.nl

- **Afdeling Klinische Genetica**

Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel. 071-5268033
Website: www.lumc.nl/klingen

- **Afdeling Klinisch Genetica**

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 1475

6201 BL Maastricht

Tel. 043-3875855

Website: www.mumc.nl/patienten-en-bezoekers/specialisme/klinische-genetica/over-klinische-genetica

- **Polikliniek Familiäre Tumoren**

Universitair Medisch Centrum St Radboud

849 sectie Klinische Genetica

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Tel. 024-3613946

Websites: www.humangenetics.nl www.umcn.nl/verwijspft

- **Afdeling Klinische Genetica**

Erasmus Medisch Centrum

Dr Molewaterplein 50

3015 GE Rotterdam

Tel. 010-7036915

Website: www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/

- **Afdeling Genetica**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85090

3508 AB Utrecht

Tel. 088-7553800

Website: www.umcutrecht.nl/subsite/erfelijkheid

Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding

KWF kankerbestrijding

Hulp- en informatietelefoon: 06-0226622 (gratis)

Website: www.kwf.nl

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntorganisaties (NFK)

Website: www.nfk.nl (dossier erfelijkheid)

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Website: www.vsop.nl

Erfocentrum

Het erfocentrum is een landelijk centrum voor publieksvoorlichting over erfelijke ziekten en aangeboren aandoeningen; met ook informatie over verzekeren en erfelijkheid.

Websites: www.erfocentrum.nl

www.erfelijkheid.nl

www.ikhebdan.nl (voor kinderen)
