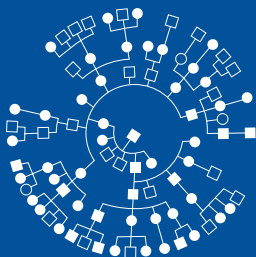


ERFELIJKE TUMOREN

RICHTLIJNEN VOOR
DIAGNOSTIEK EN PREVENTIE

2010



STICHTING OPSPORING ERFELIJKE TUMOREN



VERENIGING
KLINISCHE GENETICA
NEDERLAND

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

Copyright © 2010: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica

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

Inhoud	pagina
• Inleiding	4
• Familiair Mamma-/Ovariumcarcinoom	6
• Hereditair Mamma-/Ovariumcarcinoom	11
• Li-Fraumeni Syndroom	16
• Cowden Syndroom	20
• Lynch Syndroom	23
• Familiair Colorectaal Carcinoom	29
• Familiaire Adenomateuze Polyposis (APC)	33
• Familiaire Adenomateuze Polyposis (MUTYH)	39
• Hyperplastische Polyposis	42
• Peutz-Jeghers Syndroom	45
• Familiair/Hereditair Diffuus Maagcarcinoom	50
• Familiair/Hereditair Maagcarcinoom: overige vormen	52
• Familiair/Hereditair Pancreascarcinoom	55
• Hereditair Prostaatacarcinoom	59
• Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom	61
• Familiair Testiscarcinoom	65
• Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	67
• Multipele Endocriene Neoplasie Type 2	71
• Familiair Paraganglioom/Glomustumor/ Feochromocytoom	75
• Ziekte van Von Hippel-Lindau	79
• Birt-Hogg-Dubé Syndroom (BHD)	82
• Tubereuze Sclerose Complex (TSC)	86
• Neurofibromatosis Type 1 (NF1)	90
• Neurofibromatosis Type 2 (NF2)	93
• Index tumoren naar erfelijk tumorsyndroom	96
• Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren	101
• Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren	105
• Vereniging Klinische Genetica Nederland/ Werkgroep Klinische Oncogenetica	108
• Belangrijke adressen	109

Inleiding

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

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

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

Door de snel toenemende kennis op het gebied van erfelijke tumoren zijn de diagnostische mogelijkheden, risicoprofielen

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

Opgemerkt dient te worden dat de waarde van vele richtlijnen voor periodiek onderzoek nog niet is aangetoond; de waarde van vele van deze programma's wordt thans geëvalueerd. Deze algemene richtlijnen dienen ter oriëntatie. In het individuele geval zal het eigen afdelingsbeleid, de omstandigheden van de individuele patiënt en de eventueel ter beschikking komende nieuwere inzichten het beleid van de betrokken artsen mede bepalen. De richtlijnen zijn samengesteld met de inbreng van velen die betrokken zijn bij de zorg voor families met erfelijke tumoren. Het is de bedoeling om dit richtlijnenboekje elke 4 à 5 jaar te herzien. De opstellers van de richtlijnen houden zich aanbevolen voor commentaren en suggesties. Via www.oncoline.nl kan eventueel de actuele stand van zaken betreffende tumorspecifieke richtlijnen geraadpleegd worden.

Prof. Dr H.F.A. Vasen, internist, namens de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en de landelijke werkgroepen erfelijke tumoren
Dr F.J. Hes, 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

Familiair Mamma-/Ovariumcarcinoom

Prevalentie:

- Ongeveer 15% van alle mammacarcinoompatiënten heeft een eerste- of tweedegraads familielid met mammacarcinoom. Slechts 5-10% van alle gevallen wordt veroorzaakt door mutaties in hoog penetrante autosomaal dominant overervende genen.

Risico voor familieleden:

- Het risico op mammacarcinoom is afhankelijk van het aantal verwanten met mammacarcinoom, de graad van verwantschap en de leeftijd waarop de diagnose gesteld is (zie CBO-richtlijn mammacarcinoom 2008).
- Bij een relatief risico op basis van de familiale belasting van meer dan 2 is er een indicatie voor periodiek onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (BOB).
- In tabel 1 kan men situaties aflezen waarvoor dit geldt. In deze situaties komt een gezonde vrouw in aanmerking voor extra surveillance.

Tabel 1. Indicaties voor surveillance buiten het bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen, met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Het relatief risico is in deze situaties meer dan 2.

Mammacarcinoom bij vrouwen in familie:

- Eén eerste- en één tweedegraads verwant met gemiddelde leeftijd van diagnose vóór het 50^e jaar
- Twee eerstegraads verwanten met leeftijd van diagnose vóór het 60^e jaar
- Drie of meer eerste- of tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, ongeacht de leeftijd

Bilateraal of multifocaal mammacarcinoom:

- Bij eerstegraads verwant, waarvan eerste tumor vóór het 50^e jaar is vastgesteld.

Mamma- en ovariumcarcinoom:

- Eén eerste- of tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd en één eerste- of tweedegraadsverwant met mammacarcinoom met leeftijd van diagnose vóór het 60^e jaar (waarvan ten minste één eerstegraads)

Voor de wijze van surveillance: zie blz 9.

Indicatie voor verwijzing naar klinisch geneticus:

Tabel 2. Indicaties voor verwijzing naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren indien één van de volgende situaties aanwezig is. Bij twijfel is altijd telefonisch overleg mogelijk (zie blz. 109).

Mammacarcinoom	Ovarium-/tubacarcinoom
<ul style="list-style-type: none"> Eén patiënt met mammacarcinoom <35 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Ovarium-/tubacarcinoom <50 jaar en histologisch epitheliale tumor (o.a. sereus carcinoom)
<ul style="list-style-type: none"> Bilateraal mammacarcinoom met eerste tumor <50 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Ovarium-/tubacarcinoom en mammacarcinoom in dezelfde tak van de familie of bij één patiënte, waarvan 1 <50 jaar
<ul style="list-style-type: none"> Mammacarcinoom <40 jaar en tumor hormoon-receptor triple negatief 	<ul style="list-style-type: none"> Twee eerstegraads of één eerste- en één tweedegraads verwant met ovarium-/tubacarcinoom
<ul style="list-style-type: none"> Mammacarcinoom <50 jaar en ovariumcarcinoom in dezelfde tak van de familie 	
<ul style="list-style-type: none"> Broer of vader met mammacarcinoom en in dezelfde tak van de familie ook mammacarcinoom of ovariumcarcinoom bij een vrouw 	
<ul style="list-style-type: none"> Twee of meer eerstegraads verwanten met mammacarcinoom gediagnosticeerd voor het <50 jaar 	
<ul style="list-style-type: none"> Drie of meer eerste- en tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, waarvan ten minste één tumor <50^e jaar is vastgesteld 	
<ul style="list-style-type: none"> Mamma- of ovariumcarcinoom <50 jaar en prostaatkanker <60 jaar in dezelfde tak van de familie 	

Wees alert op combinatie mammacarcinoom in familie en Joodse voorouders. Vrouwen met Joodse voorouders hebben een 5-10 maal verhoogde kans om drager van een *BRCA1/2* mutatie te zijn.

Beleid:

Periodiek onderzoek mammae (zie ook tabel 1):

- Bij een relatief risico van 2-3 (matig verhoogd) is het advies:
 - vanaf 40 tot 50 jaar jaarlijks een mammografie, aan te vragen door de huisarts
 - vanaf 50 tot 75 jaar deelname aan bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- Bij een relatief risico van 3-4 (sterk verhoogd) is het advies:
 - vanaf 35-60 jaar, jaarlijks een mammografie en klinisch borstonderzoek, uit te voeren door een specialist op dit terrein
 - vanaf 60-75 jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- Indien in de familie op bijzonder jonge leeftijd mammacarcinoom voorkomt kan overwogen worden om tussen 25 en 40 jaar reeds te starten met surveillance, geadviseerd wordt dit op vergelijkbare wijze te verrichten als bij mutatie-draagsters, dus geen mammografie voor het 30^e jaar.

Over het periodiek borstzelfonderzoek is bekend dat borstkanker die op deze wijze is ontdekt geen betere prognose heeft dan borstkanker die op een andere wijze is ontdekt. Maar kennis van het eigen lichaam kan echter wel een belangrijke functie hebben bij het herkennen van afwijkingen in de borst, waardoor de termijn tussen het eerste symptoom en de behandeling zo kort mogelijk is. De waarde van periodiek borstzelfonderzoek of borstonderzoek door arts voor vrouwen met een familiale belasting is nog niet goed bekend. Daarom wordt dit onderzoek wel in overweging gegeven bij familiale belasting en erfelijke aanleg.

Periodiek onderzoek adnexa*:

- RR's variëren tussen 7.2 en 24 voor vrouwen met meer dan één eerste- en/of tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom.
 - vanaf 35 jaar: jaarlijks gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie ovaria en bepaling CA125
 - over de eindleeftijd van het periodiek onderzoek bestaat geen consensus

* Door surveillance is er weinig kans om ovariumcarcinoom in een vroeg stadium op te sporen. Het alternatief is een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie. Een richtlijn is hierover in ontwikkeling door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. De voor- en nadelen van surveillance en het tijdstip van een risicoreducerende operatie dienen per patiënt afgewogen te worden, bij voorkeur na counseling door een gynaecoloog in een medisch expertise centrum.

Borstkanker Vereniging Nederland

Postbus 8065

3503 RB Utrecht

Tel. 030-2917222 secretariaat (10.00 tot 13.00 uur)

Tel. 030-2917220 lotgenoten contact

Websites: <http://www.borstkanker.nl>

<http://www.borstkankervereniging.nl>

E-mail: info@borstkankervereniging.nl

Websites

<http://www.brca.nl>

<http://www.kwfkankerbestrijding.nl>

Hereditair Mamma-/Ovariumcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

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

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

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

Kliniek:

- Mamma- en/of ovarium- en/of tubacarcinoom op relatief jonge leeftijd
- Lifetime risico op mammacarcinoom 60-80%
- Verhoogd risico op tweede primair mammacarcinoom (maximaal 60%)
- Verhoogd risico op ovarium- en tubacarcinoom: risico hoger bij *BRCA1*- (30-60%) dan bij *BRCA2*-mutatie (5-20%)
- Risico op mammacarcinoom bij de man in families met *BRCA2*-mutatie (risico circa 7%)
- Er zijn aanwijzingen dat er een verhoogd risico is op prostaatkanker. Naar de waarde van screening vindt momenteel verder onderzoek plaats.

Genetische basis:

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

DNA-diagnostiek:

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

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: vanaf jong volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek mammae:

- Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2*
- Niet-geteste vrouwen uit families met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie (d.w.z. vrouwen met een 50% risico op dragerschap)
- Vanaf 25 jaar: jaarlijks borstonderzoek door specialist en jaarlijks MRI en vanaf 30 jaar jaarlijks MRI en mammografie uit te voeren door een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met een multidisciplinair team
- Vanaf 60-75 jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek
- Maandelijks borstzelfonderzoek wordt in overweging gegeven (zie blz. 9).

Periodiek onderzoek adnexa:

- Vrouwen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2*
- Niet-geteste vrouwen uit families met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie (d.w.z. eerstegraads familieleden met een 50% risico op dragerschap)
- Vanaf 35 jaar: jaarlijks gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie ovaria en bepaling CA125
- Vrouwen met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie dienen geïnformeerd te worden dat door surveillance de kans klein is om ovariumcarcinoom in een vroeg stadium op te sporen, zodat zij de voor- en nadelen van surveillance en risicoreducerende operatie kunnen afwegen. Bewezen mutatiedraagsters komen in aanmerking voor profylactische bilaterale salpingo-oöphorectomie.

Risicoreducerende operaties:

- Bilaterale profylactische mastectomie:
 - overwogen bij mutatiedraagsters
 - vanaf 25-jarige leeftijd
 - restrisico op mammacarcinoom <5%
 - na profylactische chirurgie geen indicatie voor controle

- Profylactische bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO):
 - aanbieden aan mutatiedraagsters
 - vanaf 35-40 jaar bij *BRCA1* en vanaf 40-45 jaar bij *BRCA2*-mutatie
 - reërisico op coeloomcarcinoom circa 1-4%

Algemeen:

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

Borstkanker Vereniging Nederland

Postbus 8065

3503 RB Utrecht

Tel. 030-2917222 secretariaat (10.00 tot 13.00 uur)

Tel. 030-2917220 lotgenoten contact

Websites: <http://www.borstkanker.nl>

<http://www.borstkankervereniging.nl>

E-mail: info@borstkankervereniging.nl

Websites

<http://www.brca.nl>

<http://www.kwfkankerbestrijding.nl>

Literatuur:

1. Richtlijn Mammacarcinoom 2008. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC). Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Website: <http://www.oncoline.nl>
2. Zonderland HM, Tuut MK, den Heeten GJ, Asperen CJ, de Bock GH, Rutgers EJ, Westenend PJ, Smit GM, Benraadt J. Richtlijn Screening en Diagnostiek van het mammacarcinoom (herziening). Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:2336-9
3. De Bock GH, Beusmans GHMI, Hinloopen RJ, et al. NHG-standaard Diagnostiek van mammacarcinoom. Tweede herziening. Huisarts en Wetenschap 2008;51:598-609
4. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-1130
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-1333
6. Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ. Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? Breast Cancer Res Treat. 2009 May;115:381-90
7. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004 Jul 29;351:427-37
8. Vasen HFA, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJE, Rutgers E, Verheyen R, Oosterwijk J, Beex L. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutation. Eur J Cancer 2005;41:549-554
9. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, Burger CW, Brekelmans CT, Mourits MJ, de Bock GH, Gaarenstroom KN, van Boven HH, Mooij TM, Rookus MA. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. Br J Cancer. 2007 May 7;96:1335-42

10. Evans DG, Baildam AD, Anderson E, Brain A, Shenton A, Vasen HF, Eccles D, Lucassen A, Pichert G, Hamed H, Moller P, Maehle L, Morrison PJ, Stoppat-Lyonnet D, Gregory H, Smyth E, Niederacher D, Nestle-Krämling C, Campbell J, Hopwood P, Lalloo F, Howell A. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet.* 2009 Apr;46(4):254-8
11. Mitra AV, Bancroft EK, Eeles RA; IMPACT Steering Committee and Collaborators. A review of targeted screening for prostate cancer: introducing the IMPACT study. *BJU Int.* 2007;99:1350-5
12. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, Brooks KA, Cohen S, Tenenholz B, Desai D, Zandvakili I, Royer R, Li S, Narod SA. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86

Li-Fraumeni Syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

Klassiek Li-Fraumeni Syndroom (LFS):

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

Li-Fraumeni-like Syndroom (LFL):

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

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, anno 2009 in Nederland 24 families bekend met een pathogene *TP53* kiembaanmutatie.

Kliniek:

- Hoog risico op uiteenlopende typen maligne tumoren op de kinderleeftijd en jong-volwassen leeftijd; de meest voorkomende tumoren zijn sarcoom, hersentumor, borstkanker en bijnierschorskanker. Er is een verhoogde kans op multipale primaire tumoren.
- Radiotherapie kan schadelijk zijn (tweede primaire tumoren). Om die reden kan bij afweging van een behandelingsalternatief (zoals mamma-amputatie versus borstsparende procedure met radiotherapie) *TP53*-mutatie-analyse in geselecteerde gevallen (mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd (<36 jaar) of familiegegevens passend bij LFS/LFL) geïndiceerd zijn.

Genetische basis:

- *TP53*-gen (chromosoom 17)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie bij LFS: 75%, bij LFL: 40% en bij positieve Chompret-criteria 29-35%

Beleid:

DNA-diagnostiek komt in aanmerking bij:

- patiënten die voldoen aan de in 2009 gereviseerde Chompret criteria:
 - Tumor uit LFS-spectrum (sarcoom, borstkanker, hersentumor, bijnierschorskanker, leukemie of longkanker) < 46 jaar **plus**
 - Tumor uit LFS-spectrum (behalve borstkanker als bij proband borstkanker werd geconstateerd) < 56 jaar of multipele primaire tumoren bij een eerste- of tweede graads verwant **OF**
 - Multipele primaire tumoren, waarvan er twee een sarcoom, hersentumor, borstkanker of bijnierschorskanker zijn, de eerste <46 jaar **OF**
 - Bijnierschorskanker ongeacht leeftijd **OF**
 - Choroid plexus carcinoom ongeacht leeftijd
- Ter overweging:
 - sarcoom op de kinderleeftijd, mutatie detectiekans 3-9%
 - borstkanker <30 jaar, mutatie detectiekans 0-7%

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:

- Jaarlijkse algemene controle is optioneel. Voorlichting over vroege verschijnselen van kanker.
- Er zijn voor de meeste componenten van LFS (sarcoom, hersentumor) geen bewezen nuttige preventieve maatregelen.

- Gezien de mogelijkheid van vroege opsporing van mammapcarcinoom wordt periodiek onderzoek, conform *BRCA1/2*-mutatiedraagsters, aanbevolen vanaf 20-25 jaar. Mammografie is wellicht schadelijk door de stralenbelasting, er is geen consensus over het verrichten van mammografie in combinatie met MRI of alleen MRI.

Algemeen:

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

Belangengroep Li-Fraumeni families

Oosterhaven 29

1671 AB Medemblik

Tel: 0227-547700

Website: <http://www.li-fraumeni.nl>

Literatuur:

1. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ et al: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358-5362
2. 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
3. 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
4. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Jr., and Li FP: Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 606-611
5. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, and Bergerat JP: Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patiënt with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer* 2001; 96: 238-242
6. Kemp CJ, Wheldon T, and Balmain A: p53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. *Nat Genet* 1994; 8: 66-69

7. Moule RN, Jhavar SG, and Eeles RA: Genotype phenotype correlation in Li-Fraumeni syndrome kindreds and its implications for management. *Fam Cancer* 2006; 5: 129-133
8. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, and Strong LC: Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 975-983
9. Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J et al: Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1597-1603
10. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, and Boice JD, Jr.: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220-235
11. Elsamaloty H, Elzawawi MS, Mohammad S, and Herial N: Increasing accuracy of detection of breast cancer with 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1142-1148
12. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: e108-e109

Cowden Syndroom

Het Cowden Syndroom is onderdeel van het *PTEN*-hamartoma syndroom waartoe ook het Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndroom (BRRS) behoort.

Klinisch-diagnostische criteria:

Internationaal worden de volgende criteria voor het Cowden Syndroom gehanteerd:

- Pathognomonische afwijkingen:
 - Trichilemmomen in het gelaat, of
 - Papillomateuze papels, of
 - Acrale keratose, of
 - Cerebellair dysplastisch gangliocytoom (Lhermite-Duclos disease)
- Major criteria:
 - Mammacarcinoom
 - Non-medullair schildklier carcinoom
 - Macrocefalie (>97 percentiel)
 - Endometriumcarcinoom
- Minor criteria:
 - Gastro-intestinale hamartomateuze poliepen
 - Fibrocysteuze afwijkingen van de mamma
 - Lipomen
 - Fibromen
 - Tumoren of malformaties van de tractus urogenitalis (nier-celkanker)
 - Benigne schildklierafwijkingen (adenomen of multinodulair struma)
 - Mentale retardatie (IQ <75)
 - Fibroiden van de uterus

De diagnose Cowden Syndroom kan worden gesteld bij de aanwezigheid van:

- Pathognomonische mucocutane afwijkingen wanneer er (a) 6 papels in het gelaat zijn met ten minste drie trichilemmoma, of (b) papels in het gezicht en orale mucosale papillomatosis, of (c) orale mucosale papillomatosis en acrale keratosis, of (d) ten minste 6 palmoplantaire keratosen.

- Twee major criteria waarvan één macrocefalie moet zijn
- Een major en drie minor criteria
- Vier minor criteria

Bij een verwant van een persoon met Cowden Syndroom kan de diagnose worden gesteld bij de aanwezigheid van:

- Pathognomonisch criterium
- Een major criterium
- Voorgeschiedenis van Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndroom
- Twee minor criteria

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, penetrantie vrijwel 100%

Prevalentie:

- Prevalentie: 1 op 250.000

Kliniek:

- 80% van de patiënten presenteert zich met huidafwijkingen, vooral benigne tumoren van haarfollikels (trichilemmoma).
- Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel komen frequent voor o.a. cerebellaire gangliocytomatosis; macrocefalie wordt gezien bij 80%.
- Meerderheid van patiënten (75%) ontwikkelt benigne aandoening van schildklier of mamma.
- Verhoogd risico op carcinoom van schildklier (10%) en mamma (25-50%)
- Hamartomateuze poliepen in gehele tractus digestivus (60%); mogelijk verhoogd risico op coloncarcinoom.

Genetische basis:

- Kiembaanmutatie in *PTEN*-gen (chromosoom 10q23)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in circa 80% van families

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek in de regel vanaf volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Voor vrouwen halfjaarlijks borstonderzoek door specialist vanaf 25 jaar, jaarlijks MRI vanaf 25 jaar (of 5 jaar jonger dan de jongste patiënt) en mammografie vanaf 30 jaar
- Voor mannen en vrouwen: jaarlijks onderzoek op schildklier-afwijkingen vanaf 18 jaar (of 5 jaar jonger dan de jongste patiënt), inclusief palpatie van de schildklier, bloedonderzoek op TSH, T4 en eventueel echografisch onderzoek van de schildklier

Patiënten- en belangenorganisaties Cowden Syndroom

Website: <http://www.erfocentrum.nl>

Email: erfolijn@erfocentrum.nl

Literatuur:

1. A.Gammon, K.Jasperson, W.Kohlman, R.Burt. Hamartomatous polyposis syndromes. Best Practice Clinical Gastroenterology 2009
2. J LoPiccolo, MS Ballas, PA.Dennis. PTEN hamartomatous tumor syndromes (PHTS): Rare syndromes with great relevance to common cancers and targeted drug development. Crit Rev Oncol Hematol 2007;63:203-214
3. IR Schreiber, M.Baker, C.Amos, T.J.McGarrity. The hamartomatous polyposis syndromes: A clinical and molecular review Am J Gastroenterol 2005;100:476-90
4. R. Polarski. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. J. genet counsel 2009;18:13-27

Lynch Syndroom (vroeger Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC) genoemd)

Klinisch-diagnostische criteria:

1. Bewezen Lynch Syndroom:
 - a. Vaststelling van pathogene kiembaanmutatie in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* of *PMS2*
 - b. Vaststelling afschakeling *MSH2* als gevolg van deletie in 3' exonen van *EPCAM*-gen (voorheen *TACSTD1*-gen genoemd)
 - c. Vaststelling kiembaan hypermethylatie *MLH1* promotor

2. Vermoedelijk Lynch Syndroom:
 - a. patiënten met in de tumor (darmkanker, endometriumkanker) moleculair genetische kenmerken van een defect in de mismatch-repair genen (microsatellieten instabiliteit (MSI) en geen immuun histochemische expressie van MMR eiwitten waarbij hypermethylering van *MLH1* promotor als oorzaak is uitgesloten) maar geen aantoonbare kiembaanmutatie in één van de MMR-genen.

3. Verdenking Lynch Syndroom: indien voldaan wordt aan de volgende criteria:
 1. MIPA (MSI-analyse door Patholoog) criteria;
 - a. Patiënt met colorectaal carcinoom (CRC) of endometriumcarcinoom <50 jaar, of
 - b. Patiënt met synchrone of metachrone colorectale carcinomen onder de 70 jaar, of
 - c. Patiënt met CRC onder de 70 jaar met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een andere met Lynch Syndroom geassocieerde maligniteit (CRC, carcinoom van endometrium, maag, dunne darm, pancreas, galwegen, pyelum, ureter, ovarium, hersenen, talgkliercarcinoom (en talgklieradenoom)).

 2. (gereviseerde) Bethesda criteria:
 - a. Patiënt met CRC <50 jaar, of
 - b. Patiënt met synchrone of metachrone Lynch Syndroom-geassocieerde carcinomen, ongeacht leeftijd (CRC,

- carcinoom van endometrium, maag, dunne darm, pancreas, galwegen, pyelum, ureter, ovarium, hersenen, talgkliercarcinoom (en talgklieradenoom)), of
- c. Patiënt met CRC met MSI geassocieerde pathologie <60 jaar (aanwezigheid van tumor infiltrerende lymfocyten, “Crohn’s like lymfocyten reactie”, mucineuze/zegelring differentiatie of medullair groeipatroon), of
 - d. Patiënt met CRC en een eerstegraads familielid met een Lynch Syndroom-geassocieerde tumor (zie boven), bij één van beide gediagnosticeerd <50 jaar, of
 - e. Patiënt met CRC met twee of meer eerste- of tweede-graads familieleden met een Lynch-geassocieerde tumor, ongeacht de leeftijd (zie boven).

3. Amsterdam criteria:

- a. Histologisch bewezen CRC (Amsterdam criteria I) of carcinoom van colorectum, endometrium, dunne darm, ureter of nierbekken (Amsterdam criteria II) vastgesteld bij ten minste drie familieleden, waarvan één een eerste-graads familielid is van de andere twee, en
- b. Bij ten minste één van de drie patiënten is de diagnose gesteld <50 jaar, en
- c. Ten minste twee opeenvolgende generaties zijn aangedaan, en
- d. Familiäre Adenomeuze Polyposis is uitgesloten.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 1-5% van alle gevallen van colorectaal carcinoom

Kliniek:

- Lifetime risico op colorectaal carcinoom op de leeftijd van 70 jaar: 25-70%
- Gemiddelde leeftijd diagnose colorectaal carcinoom is circa 45 jaar; bij *MSH6*-dragers circa 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 2^e colontumor: 10-15% na 10 jaar; betere prognose Lynch Syndroom geassocieerd colorectaal carcinoom in vergelijking met niet-erfelijk colorectaal carcinoom.

Andere tumoren:

- Lifetime risico op endometriumcarcinoom op de leeftijd van 70 jaar: 25-70%
- Carcinoom van maag, dunne darm, pyelum, ureter, ovarium, hersenen, galwegen, pancreas en talgklieradenoom/carcinoom: licht verhoogd risico (<15%)

Genetische basis:

- DNA mismatch repair (MMR) genen: *MSH2* (chromosoom 2), *MLH1* (chromosoom 3), *MSH6* (chromosoom 2) en *PMS2* (chromosoom 7)
- Afschakeling *MSH2*-gen door deletie in 3' exonen van *EPCAM*-gen
- Door uitval van de mismatch repairfunctie accumuleren mutaties in microsatellieten van het tumor-DNA (d.i. microsatelliet instabiliteit (MSI))

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in 50-60% van families die voldoet aan de Amsterdam criteria en circa 10% in families die voldoet aan de MIPA of Bethesda criteria.

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Bij nieuw gediagnosticeerde tumoren microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse aan te vragen door de patholoog in gespecialiseerde centra als voldaan wordt aan de MIPA criteria.
- In andere gevallen microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse en/of immuunhistochemisch (IHC) onderzoek van MMR-eiwitten in tumorweefsel op initiatief van de klinisch geneticus in gespecialiseerde centra als voldaan wordt aan de Amsterdam of gereviseerde Bethesda criteria.

- Afhankelijk van uitslag van MSI- en IHC-onderzoek, mutatie-analyse MMR-genen door klinisch geneticus bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd.

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers
- Colorectaal carcinoom: vanaf 25 jaar 1x/2 jaar colonoscopie
- Endometriumcarcinoom: vanaf 35 jaar 1x/1-2 jaar gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie en overweeg microcurretage (Pipelle)
- Maagcarcinoom:
 - éénmalig testen op *Helicobacter pylori* infectie en afhankelijk van de uitslag: eradicatie
 - overweeg periodiek onderzoek, indien deze tumoren bij ten minste twee familieleden of bij één familielid op jonge leeftijd voorkomen, vanaf 30-35 jaar: gastroduodenoscopie 1x/1-2 jaar.
- Urinewegtumoren: overweeg periodiek onderzoek bij dragers van een *MSH2*-mutatie en indien deze tumoren bij ten minste twee familieleden of bij één familielid op jonge leeftijd voorkomen, vanaf 30-35 jaar: cytologisch onderzoek urine 1x/jaar.
- Bij families die voldoen aan Amsterdam criteria, maar waarbij geen MSI in de colorectale tumoren aanwezig blijkt: periodiek onderzoek als bij familiair colorectaal carcinoom, vanaf 45 jaar: 1x/6 jaar.

Risicoreducerende operaties:

- Bij jonge patiënten (<60 jr) met door screening gevonden colonicarcinoom: voorkeur voor subtotale colectomie en ileo-rectale anastomose vanwege verhoogd risico op tweede primaire colon tumor en (geringe) overlevingsvoordeel; post-operatieve follow-up van rest colorectum: 1x/2 jaar
- Bespreek de mogelijkheid van profylactische hysterectomie en bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) in het bijzonder in geval van laparotomie bij een bewezen mutatiedraagster en een voltooid gezin.

Vereniging HNPCC

Postbus 8152

3503 RD Utrecht

Tel. 030-2916090

Website: <http://www.hnpcc.nfk.nl>

E-mail: secretariaat@vereniginghnpcc.nl

Website

<http://www.insight-group.org>

Literatuur:

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2008. Vereniging Klinische Genetica en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, website: <http://www.oncoline.nl>
2. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-olyposis colorectal cancer) *J Med Genet* 2007; 44:353-362
3. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-117
4. Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH, Ruers TJ, Nagengast FM, Vasen HF, van Krieken JH, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patiënts. *Gut* 2005;54:97-102
5. Chen S, Wang W, Lee S et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479-1487
6. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Lynch syndrome cancer risks for MSH6 mutation carriers. *JNCI*, in press 2010
7. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, Myrhoj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449
8. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patiënts with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10: 400-8

9. Vasen HF , Abdirahman M, Brohet R et al. 1-2 Year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch Syndrome Gastroenterology 2010 in press
10. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2006;120:821-4
11. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, Slors JF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-1755
12. Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, Hermens RP, Blokx WA, Dubois SV, van der Linden H, Meijer JW, Mlynck-Kersjes ML, Hoogerbrugge N, Hebeda KM, van Krieken JH. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1246-51

Familiair Colorectaal Carcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

- Van familiair colorectaal carcinoom wordt gesproken als er een klinisch relevant verhoogde kans (relatief risico 3 of meer, cumulatief risico >10%) is op colorectaal carcinoom voor naaste verwanten van patiënten (zie tabel 1).
- Er zijn geen aanwijzingen voor Lynch Syndroom of Polyposis.

Prevalentie:

- Familiair voorkomen van colorectaal carcinoom wordt gezien bij 15-20% van patiënten. Circa 2% van personen (50-70 jaar) uit de algemene bevolking heeft een klinisch relevant verhoogd risico (relatief risico 3 of hoger).

Risico voor familieleden:

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

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

Aantal eerstegraads verwanten met CRC en leeftijd diagnose	Relatief risico	Cumulatief risico vanaf 40-jarige leeftijd*
Eén eerstegraads verwant met CRC 50-70 jaar	2	8.5%
Eén eerstegraads verwant met CRC met diagnose <50 jaar**	3	13.9%
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	18.5%
Twee of meer eerstegraads verwanten waarvan één met CRC <50 jaar**	6	?
Twee of meer eerstegraads verwanten met CRC <50 jaar**	?	30,1%

* gemiddeld risico in de algemene bevolking: 5%

** bij verdenking Lynch Syndroom (CRC<50 jaar of 3 eerstegraads verwanten met colorectaal carcinoom in familie) moleculair genetisch onderzoek ter uitsluiting van dit syndroom (zie blz. 109)

*** in dezelfde tak van de familie

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Zie beleid bij verdenking Lynch Syndroom (zie blz. 25)

Periodiek onderzoek:

- Algemeen:
 - Geïndiceerd bij ten minste driemaal verhoogd risico op colorectaal carcinoom of "lifetime" risico >10%
 - Colonoscopie 1x/6 jaar vanaf 45 jaar

- Bij vaststellen van 3 of meer adenomen of een adenoom >1cm controle scopie na 3 jaar; vervolgens frequentie van onderzoek volgens *richtlijn follow-up na polypectomie* (ref. 10)
- Periodiek onderzoek >75 jaar mede afhankelijk van klinische conditie van patiënt
- Voor individuen >70 jaar met 2 eerstegraads verwanten met colorectaal carcinoom kan een éénmalige colonoscopie worden verricht. Voor een individu met 2 eerstegraads verwanten met colorectaal carcinoom >70 jaar kan éénmaal colonoscopie op de leeftijd van 65 jaar worden overwogen
- Bij vermoedelijk Lynch Syndroom, op basis van tumoronderzoek (MSI aanwezig en geen hypermethylering van *MLH1*-promoter), periodiek onderzoek volgens het Lynch Syndroom schema, ook indien er niet wordt voldaan aan de Amsterdam criteria.
- Bij families die voldoen aan Amsterdam criteria maar waarbij geen MSI in de CRC aanwezig blijkt: periodiek onderzoek als bij familiair colorectaal carcinoom, 1x/6 jaar vanaf 45 jaar.

Algemeen:

- Bij verdenking Lynch Syndroom overleg/verwijzen naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren voor risico-inschatting en DNA-diagnostiek

Literatuur:

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2008. Vereniging Klinische Genetica en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, website: <http://www.oncoline.nl>
2. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932
3. De Jong 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
4. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, Hopper JL. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. J Clin Epidemiol 2006;59:114-124

5. 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
6. Lubbe SJ, Webb EL, Chandler IP, Houlston RS. Implications of familial colorectal cancer risk profiles and microsatellite instability status *J Clin Oncol* 2009; 27:2238-44
7. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. 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
8. Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P, Vasen HF, Thomas HJ. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1995-2000
9. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979-1985
10. Herziene richtlijn Follow-up na poliepectomie. ISBN 90-76906-28-9 © 2002, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Postbus 20064, 3502 LB Utrecht Website: <http://www.cbo.nl>

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

Klinisch-diagnostische criteria:

Klassieke FAP:

- >100 adenomateuze poliepen in colon en rectum

Atypische FAP:

- Laag aantal adenomateuze poliepen in colon en rectum (meestal 10-100); ontwikkeling op oudere 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

Kliniek:

- Klassieke FAP: adenomateuze poliepen ontstaan op een leeftijd tussen 10 en 30 jaar; indien geen profylactische operatie wordt verricht, ontstaat in bijna 100% van de gevallen colorectaal carcinoom; polyposis met of zonder colorectaal carcinoom wordt in deze gevallen meestal vastgesteld tussen 35- en 45-jarige leeftijd.
- Atypische FAP: het cumulatieve risico op colorectaal carcinoom is ongeveer 70% op 80-jarige leeftijd; de gemiddelde leeftijd van diagnose van adenomen is 45 jaar en colorectaal carcinoom 56 jaar.

Andere afwijkingen:

- Poliepen in maag, vooral fundic gland poliepen (25-60%), soms adenomen
- Poliepen in het duodenum: adenomateuze poliep (50-90%), duodenumcarcinoom (<5%)
- Desmoïdtumoren (15%)

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

Genetische basis:

- APC-gen (chromosoom 5); 15-20% van FAP patiënten heeft een *de novo* mutatie (ouders niet aangedaan), cave mozaïcisme (~4%).
- Bij atypische FAP bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen, of in exon 9.

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in circa 80% van families met klassieke FAP

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatische DNA-diagnostiek vanaf 10-12 jaar

Periodiek onderzoek :

- Bij patiënten, mutatiedragers en eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers:
 - Sigmoidoscopie 1x/2 jaar vanaf 10-12 jaar
 - Gastroduodenoscopie 1x/1-5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van Spigelmanclassificatie (zie Tabel 1 en 2)
- Bij atypische FAP: colonoscopie 1x/2 jaar vanaf 18-20 jaar en gastroduodenoscopie 1x/1-5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen (zie Tabel 1 en 2)
 - Surveillancecolonoscopieën worden bij voorkeur met chromo-endoscopieën verricht.
 - Gastroduodenoscopieën worden bij voorkeur met voor- en zijwaartskijkende endoscoop verricht.

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	mild/laag-gradig	matig/laag-gradig	ernstig/hoggradig

Spigelman classificatie op basis van totaal aantal punten:

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

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

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

Behandeling en follow-up:

- Colectomie met ileorectale anastomose (IRA) of procto-colectomie met ileopouchanale anastomose (IPAA)
 - Tijdstip operatie hangt af van aantal, grootte en mate van dysplasie van poliepen; meestal tussen 15 en 25 jaar.
 - Keuze van type operatie hangt af van aantal adenomen in 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.
 - Follow-up van rectum/pouch: 1x/6 maanden na ileorectale anastomose en 1x/12 maanden na ileopouchanale anastomose wegens kans op ontwikkeling van nieuwe adenomen of carcinoom.
- Behandeling van duodenale polyposis (endoscopisch of chirurgisch) moet worden overwogen bij patiënten met Spigelman-stadium IV, een hooggradig dysplastisch adenoom of een papiladenoom.
- De behandeling van duodenale polyposis dient plaats te vinden in een centrum met expertise in endoscopische behandeling van het duodenum en pancreas- en duodenumchirurgie.
- Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie; na deze operaties is regelmatige follow-up van aan- en afvoerende liss noodzakelijk (frequentie afhankelijk van bevindingen, zie Tabel 2).

Stichting Polyposis Contactgroep

Landelijk secretariaat:

Ria Kersten-de Beyer

Jan van Kanreden 11

2901 TA Capelle a/d IJssel

Tel. 010-4509386

Website: <http://www.ppc.nfk.nl>

E-mail: secretaris@ppc.nfkpv.nl

Literatuur:

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2008. Vereniging Klinische Genetica en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (website: <http://www.oncoline.nl>)
2. Bussey HJ. Familial Polyposis Coli. Baltimore and London: The John Hopkins University Press, 1975
3. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bulow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Jarvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhoi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-713
4. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, Kuwada SK, Neklason DW, DiSario JA, Lyon E, Hughes JP, Chey WY, White RL. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004;127:444-451
5. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, Vasen HF. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;53:381-386
6. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:153-161
7. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427-433
8. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RK, Clark SK. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:659-663
9. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636-641

10. Langers AM, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA, Bonsing BA, Hardwick JC, Vasen HF. Double balloon endoscopy for detection of small-bowel adenomas in familial adenomatous polyposis after pancreaticoduodenectomy according to Whipple. *Endoscopy* 2008;40:773-774

Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP)
MUTYH-geassocieerde Polyposis (MAP)

Klinisch-diagnostische criteria:

- Meestal 10-100 adenomateuze poliepen in colon en rectum en/of CRC

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

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

Kliniek:

- Adenomateuze poliepen ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 48 jaar (spreiding 21-70 jaar).
- Risico colorectaal carcinoom 60-70%, gemiddelde leeftijd 50 jaar
- Verschijnselen buiten het colon: duodenumadenomen (17%) en carcinoom (4%); licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en talgklieradenomen.

Genetische basis:

- Mutatie in beide allelen van het *MUTYH*-gen (voorheen *MYH*, op chromosoom 1)

DNA-diagnostiek:

- Detectie van bi-allelische mutaties:
 - bij 15-50% van de index-patiënten met 10-100 adenomen zonder *APC*-mutatie
 - bij 7-30% van de index-patiënten met >100 adenomateuze poliepen zonder *APC*-mutatie
 - Bij 0,5% van CRC patiënten (population-based CRC-series)
NB: 1/3 van deze CRC-patiënten met bi-allelische mutaties heeft (nog) geen poliepen

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Nieuwe patiënten en families indien zij voldoen aan één van de volgende richtlijnen:
 - een (familie)anamnese van FAP zonder aangetoonde APC-mutatie
 - ≥ 10 adenomen, met of zonder colorectaal carcinoom
 - ≥ 3 adenomen op jonge leeftijd (<30 jaar)
- Bij familieleden van index-patiënt
 - broers en zussen: 25% kans op bi-allelische mutatie
 - partner: onderzoek naar dragerschap overwegen i.v.m. kans op bi-allelische mutatie voor de kinderen

Periodiek onderzoek:

- Bij personen met bi-allelische mutatie
- Colonoscopie 1x/2 jaar vanaf 18-20 jaar (hetzelfde als AFAP-advies)
- Gastroduodenoscopie: 1x/5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen
- Heterozygote mutatiedragers hebben een 1 à 2x verhoogd risico op CRC; onvoldoende indicatie voor periodiek onderzoek.

Stichting Polyposis Contactgroep

Landelijk secretariaat:

Ria Kersten-de Beyer

Jan van Kanreden 11

2901 TA Capelle a/d IJssel

Tel. 010-4509386

Website : <http://www.ppc.nfk.nl>

E-mail: secretaris@ppc.nfkpv.nl

Websites:

<http://www.lovd.nl/mutyh>

<http://atlasgeneticsoncology.org//Kprones/MYHpolypID10121.html>

<http://www.insight-group.org>

Literatuur:

1. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-32
2. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11:2961-7
3. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9
4. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39-41
5. M Nielsen, PF Franken, THCM Reinards, et al. Multiplicity in polyp count and extra-colonic manifestations in 40 Dutch MYH-associated polyposis coli (MAP) patiënts. *J Med Genet* 2005, 2005;42:e54
6. Lubbe SJ, di Bernardino MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical Implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol* 2009;27:3975-80
7. 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
8. 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
9. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-85

Hyperplastische Polyposis Syndroom (HPS)

Klinisch-diagnostische criteria (WHO-criteria):

1. Meer dan 30 hyperplastische poliepen verspreid in het colon, of
2. Vijf of meer hyperplastische poliepen proximaal van het sigmoïd waarvan twee >1 cm, of
3. Eén of meer hyperplastische poliepen en een familielid met hyperplastische polyposis.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

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

Prevalentie:

- Zeldzaam, rond de 300 patiënten beschreven

Kliniek:

- Divers beeld variërend van enkele grote hyperplastische poliepen in het rechter deel van het colon tot vele kleine hyperplastische poliepjes gelijkmatig verdeeld over het colon
- Naast de hyperplastische poliepen komen ook vaak sessiele serrated adenomen, traditionele serrated adenomen en klasieke adenomen voor.
- Verhoogd risico op colorectaal carcinoom; hoogte risico onbekend
- Eerstegraads verwanten hebben eveneens een verhoogd risico op colorectaal carcinoom.

Genetische basis:

- Onbekend

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- *MUTYH*-diagnostiek bij patiënten hyperplastische polyposis en multiële adenomen
- Bij aanwijzingen voor een ander erfelijk (darm) kanker syndroom: *PTEN*, *APC*, *MSI/IIHC*

Periodiek onderzoek en behandeling:

- Patiënten met hyperplastische polyposis:
 - colonoscopie 1x/1-3 jaar
 - alle poliepen (zowel proximaal als distaal) ≥ 3 mm verwijderen
 - bij serrated adenomen en mixed poliepen: follow-up zoals bij adenomen
 - indien endoscopische polypectomie niet mogelijk (wegens te veel poliepen): overweeg chirurgische resectie (bijv subtotale colectomie)
- Eerstegraads verwanten van patiënten met HPS:
 - coloscopie met interval van 6 jaar vanaf 40-jarige leeftijd of vanaf 5 jaar voor jongste leeftijd van diagnose
 - indien hyperplastische en/of serrated adenomen worden vastgesteld: beleid zoals boven

Literatuur:

1. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P, Dekker E. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2009 Aug 25
2. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Keller JJ, van Noesel CJ. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):2014-8. Epub 2008 Sep 20
3. Buchanan D, Young J. A perspective on bi-allelic *MUTYH* mutations in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:2407-8

4. Burt RW, Jass J. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR and Aaltonen LA, eds. World Health Organisation Classification of Tumours Pathology and Genetics. Berlin: Springer-Verlag, 2000:135-136
5. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, Barclay E, Martin L, Jones AM, Saunders B, Guenther T, Donaldson A, Paterson J, Frayling I, Novelli MR, Phillips R, Thomas HJ, Silver A, Atkin W, Tomlinson IP. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol.* 2007 Aug;212(4):378-85
6. Castells A. MYH-associated polyposis: adenomas and hyperplastic polyps, partners in crime? *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1857-9.
7. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, Brown G, Winship I, Barker M, Buchanan D, Cowie S, Nasioulas S, du Sart D, Young J, Leggett B, Jass J, Macrae F. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology.* 2006 Jul;131(1):30-9
8. Ferrández, A., Samowitz, W., DiSario, J.A. et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 2012-2018
9. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2101-2104
10. Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E, Lindblom A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006;38:266-270
11. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, Khoo SK, Patocs A, Martin C, Bridgeman S, Heinz J, Pilarski R, Lehtonen R, Prior TW, Frebourg T, Teh BT, Marchuk DA, Aaltonen LA, Eng C. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA.* 2005 Nov 16;294(19):2465-73

Peutz-Jeghers Syndroom (PJS)

Klinisch-diagnostische criteria:

Klinische diagnose (WHO):

1. Bij een negatieve familieanamnese voor PJS:
 - a. één of meer histologisch bevestigde PJS poliepen en karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen, of
 - b. drie of meer histologisch bevestigde PJS poliepen

2. Bij een positieve familieanamnese voor PJS:
 - a. één of meer PJS-poliepen, of
 - b. karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen

Definitieve diagnose:

- Voldoen aan klinische criteria
- Aangetoonde mutatie in het *STK11*-gen

Kenmerken:

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 65 families in Nederland

Kliniek:

- Typische pigmentvlekjes (lentigines) vooral op lippen en wang-slijmvlies, 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.
- Op de kinderleeftijd hormoon-producerende tumoren van testis en ovaria welke aanleiding kunnen geven tot pubertas praecox (zeer zeldzaam).
- Op volwassen leeftijd bovendien verhoogde kans op zowel gastro-intestinale, als extra-gastro-intestinale maligniteiten: cumulatieve risico op de leeftijd van 60-70 jaar van carcinoom

van mamma 29-54%, colorectum 30-39%, maag 29%*, pancreas 8-36%, ovarium (epitheliaal en stromaal) 21%*, dunne darm 13%*, long 7-15%, cervix: mucineus adenocarcinoom (adenoma malignum) 10%*, endometrium 9%*, testis tumoren 9%* en slokdarm 0,5%; cumulatief risico alle maligniteiten: 58-93%; gastro-intestinale maligniteiten (incl. pancreas): 38-66%

* enkel op basis van de meta-analyse van Giardiello et al uit 2000

Genetische basis:

- Kiembaanmutatie in *STK11*-gen (voorheen *LKB1*), chromosoom 19

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, bij circa 50% van de patiënten betreft het een *de novo* mutatie

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: >80%

Beleid:

DNA-diagnostiek (door klinisch geneticus):

- In de regel vanaf 10-12 jaar
- Indien mutatie in de familie bekend, is pre-symptomatische mutatie analyse mogelijk

Periodiek onderzoek:

- Individuen met een klinische PJS diagnose en *STK11*-mutatiedragers
- Op de kinderleeftijd controle door kinder-MDL-arts, op volwassen leeftijd door 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

Aanbevelingen periodiek onderzoek Nederlandse Peutz-Jeghers werkgroep*

Soort onderzoek	Begin-leeftijd	Interval
Anamnese, lichamelijk onderzoek (incl. palpatie testes) en Hb controle	10 jr	1 jr (palpatie testes bij controle door kinderarts)
Gastroduodenoscopie	20 jr	2-5 jr afhankelijk van bevindingen
Video-capsule-endoscopie (VCE) of MRI-enteroclyse**	10 jr	2-3 jr
Colonoscopie	25-30 jr	2-5 jr afhankelijk van de bevindingen
MRI/endo-echografie pancreas	30 jr	alleen in studieverband
MRI mammae	25 jr	1 jr
Mammografie en MRI	30 jr	1 jr (halfjaarlijks om en om)
Gynaecologische onderzoek: transvaginale echografie ovaria en endometrium (evt pipelle), cervixcytologie, CA- 125	25-30 jr	1 jr

* Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen

** Sensitiviteit van VCE en MRI-enteroclyse niet bekend; eventueel X-DDP indien kliniek niet klopt met uitkomst VCE/MRI.

Behandeling:

- Indien bij VCE poliepen, eventueel MRI-enteroclyse voor bepaling locatie en grootte poliepen
- Indien poliepen >1 cm dubbel-ballon-enteroscopie met poliepectomie
- Gezien herhalingsrisico op poliepen verdient laparoscopie zo mogelijk de voorkeur boven laparotomie.
- Overweeg bij geïndiceerde laparoscopie/laparotomie een peroperatieve totale enteroscopie met zo nodig uitgebreide polypectomie.

Patiëntenvereniging (in oprichting)

Ziekte van Peutz-Jeghers

<http://members.chello.nl/crboortman/dvn/peutz.htm>

Literatuur:

1. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 (suppl. V):v21-v27
2. Giardiello FM et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1447-1453
3. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations
4. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;4(4):408-15
5. Hearle N et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12(10):3209-3215
6. Lim W et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126(7):1788-1794
7. Lim W et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *British Journal of Cancer* 2003; 89(2):308-313
8. McGarrity J, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:596-604
9. Mehenni H et al. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006; 55(7):984-990

10. Taminiou JAJM, Benninga MA, Menko FH, et al. Poliepen, in: Werkboek Kindergastroenterologie, Kneepkens C.M.F., Taminiou J.A.J.M., Polman H.A., red., VU Uitgeverij, Amsterdam, 2002:341-53
11. Andrew D Beggs, Andrew R Latchford, Hans FA Vasen et al Peutz-Jeghers Syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut 2010, in press
12. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Am J Gastroenterol 2010; Jan 5

Familiair/Hereditair Diffuus Maagcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

A. Hereditair diffuus maagcarcinoom:

- Aangetoonde pathogene mutatie in *CDH1*-gen in de familie

B. Klinisch hereditair diffuus maagcarcinoom:

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

C. Mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom:

- Maagcarcinoom bij ten minste 3 eerste- of tweedegraads familieleden, ongeacht de leeftijd, waarvan ten minste één met diffuus maagcarcinoom, of
- Persoon met diffuus maagcarcinoom <40 jaar, of
- Persoon met diffuus maagcarcinoom en lobulair mamma-carcinoom, of
- Twee eerste- of tweedegraads familieleden waarvan één met diffuus maagcarcinoom en de ander met lobulair mammacarcinoom met ten minste 1 diagnose vóór het 50^e jaar

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Circa 1-3% van alle gevallen van maagcarcinoom

Kliniek:

- Jonge leeftijd diagnose (gemiddelde leeftijd 38 jaar), lifetime risico maagcarcinoom mutatie drager 80%; verhoogd risico op mammacarcinoom 60%

Genetische basis:

- *CDH1*-gen (chromosoom 16) coderend voor het eiwit E-cadherine

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie *CDH1*-mutatie in circa 30% van de families met hereditair diffuus maagcarcinoom

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse *CDH1* bij patiënt of indien geen patiënt beschikbaar is bij eerstegraads verwanten van patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Draggers van *CDH1*-mutatie, met contra-indicatie (leeftijd, psychosociale omstandigheden) voor preventieve gastrectomie
- Personen met 50% kans op dragerschap van *CDH1*-mutatie, welke nog geen DNA-diagnostiek hebben laten verrichten
- Eerstegraads verwanten van personen met klinisch hereditair diffuus maagcarcinoom
- *Helicobacter pylori* diagnostiek en zo nodig eradicatie
- Vroegdetectie bemoeilijkt door laat optreden mucosa-afwijkingen, gastroscopie 1x/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.
- Bij draagsters pathogene *CDH1*-mutatie periodiek onderzoek mammae vanaf 35 jaar: jaarlijks mammografie en MRI
- Follow-up in centra met expertise op het gebied van hereditair maagcarcinoom

Behandeling:

- Prophylactische gastrectomie: adviseren bij dragerschap pathogene *CDH1*-mutatie

Familiair/Hereditair Maagcarcinoom: overige vormen

Klinisch-diagnostische criteria:

A. Familiair intestinaal maagcarcinoom:

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

B. Familiair maagcarcinoom:

- Maagcarcinoom bij ten minste twee eerste- of tweedegraads familieleden, waarvan ten minste één vastgesteld <50 jaar, of
- Maagcarcinoom bij ten minste drie eerste- of tweedegraads familieleden, onafhankelijk van de leeftijd van diagnose
- Histologische types niet gespecificeerd of niet bekend

C. Maagcarcinoom bij andere tumorsyndromen

- Maagcarcinoom bij twee of meer genmutatiedragers in families met: Lynch Syndroom, Hereditair Mamma-/ovariumcarcinoom (*BRCA1*, *BRCA2*), Familiaire Adenomatuze Polyposis, *MUTYH*-geassocieerde Polyposis (MAP), Peutz-Jeghers Syndroom, Juvenile Polyposis, Cowden Syndroom, Li-Fraumeni Syndroom

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Onbekend

Prevalentie:

- Circa 5% van alle gevallen van maagcarcinoom

Kliniek:

- Onbekend

Genetische basis:

- Onbekend

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse *CDH1* bij patiënt uit categorie A of B
- Indien aanwijzingen voor een onder C genoemd tumorsyndroom onderzoek naar gedefect geassocieerd met de betreffende aandoening

Periodiek onderzoek:

- Eerstegraads verwanten van personen met maagcarcinoom
- Omdat nog zeer weinig bekend is over de waarde, optimale methode en frequentie van surveillance wordt hier geen aanbeveling voor periodieke controles gedaan.
- Voor de eerstegraads verwanten van maagkankerpatiënten uit groep A of groep B (zie hierboven) wordt het volgende aangeraden: gastroduodenoscopie op circa 40-jarige leeftijd (of 5 jaar vóór jongste diagnose), helicobacter pylori diagnostiek en eradicatie. Periodieke controles uitsluitend in studieverband, in centra met expertise op het gebied van hereditair maagcarcinoom.
- Voor periodiek onderzoek van de maag bij onder C genoemde tumorsyndromen zie de betreffende hoofdstukken

Literatuur:

1. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80
2. Taal BG, van Loon HJ, Kahn N et al. De rol van genetische factoren bij het ontstaan van maagcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:342-6
3. de Bruin JH, Ligtenberg MJ, Nagengast FM, et al. Van gen tot ziekte; E-cadherin en hereditair diffuus maagkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147:2474-7

4. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004;41:508-17
5. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-9
6. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004;53:775-8
7. Oliveira C, Secura R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology* 2009;23;147

Familiair/Hereditair Pancreascarcinoom (FPC)

Klinisch-diagnostische criteria:

A. Familiair Pancreascarcinoom, site-specific (FPC):

- 2 eerstegraads verwanten met pancreascarcinoom (PC) of
- 3** verwanten met PC of
- 2** verwanten met PC, één diagnose \leq 50 jaar
**eerste- of tweedegraads verwant van elkaar

met ten minste één histologisch bevestigd PC in alle sub-categorieën en geen aanwijzingen voor een (ander) bekend erfelijk tumorsyndroom.

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

- dragers van een mutatie in *CDKN2A* (FAMMM), *PRSS1* (Hereditaire Pancreatitis) en *STK11* (Peutz-Jeghers Syndroom) of
- patiënten met een klinisch vastgesteld Peutz-Jeghers Syndroom maar zonder aangetoonde genmutatie (diagnostische criteria: zie Peutz-Jeghers Syndroom)

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

- dragers van een mutatie in *BRCA2*, *BRCA1*, *MLH1*, *MSH2*, *APC* of *p53* in families met PC op willekeurige leeftijd bij 2 personen die (bewezen, obligaats of vermoede) mutatie-drager zijn, met ten minste één histologisch bevestigd PC

Kenmerken:

Overervingspatroon FPC:

- Autosomaal dominant

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: tot 50%, in hereditaire pancreatitis 30-70%, bij PJS 36%, bij FAMMM 15-20%

Genetische basis FPC:

- Onbekend (zelden: *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALLD*, *PALPB2*)

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Groep A: overweeg *CDKN2A*- en *BRCA2*-analyse bij indexpatiënten
- Groep B en C: analyse van genen betrokken bij specifiek syndroom

Periodiek onderzoek:

- Na erfelijkheidsonderzoek en in studieverband in gespecialiseerd centrum
- Jaarlijkse endo-echoscopie en jaarlijks MRI-onderzoek
- Bij eerstegraads verwanten van indexpatiënten met PC in FPC-families en bij mutatie dragers in groep B en C.
- Vanaf 10 jaar jonger dan jongste leeftijd bij diagnose PC in de familie; minimumleeftijd 20 jaar

Profylactische maatregelen:

- Geen

Literatuur:

1. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, Kress R, Grutzmann R, Colombo-Benkmann M, Ziegler A, Hahn SA, Rothmund M, Rieder H. *CDKN2A* germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 2002;236:730-737
2. Vitone LJ, Greenhalf W, McFaul CD, Ghaneh P, Neoptolemos JP. The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:253-283

3. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-2638
4. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000;87:809-811
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. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446
7. Rieder H, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 2004;3:69-74
8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
9. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, Kelley NC, Hamilton SR. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34:1394-1396
10. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-621
11. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-781

12. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP et al. Mutation Causes Familial Pancreatic Cancer and Suggests a New Cancer Mechanism. PlosMedicine 2006; e516: 2216-2228
13. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. Clin Cancer Res 2006;12:3209-3215

Hereditair Prostaat Carcinoom (HPC)

Klinisch-diagnostische criteria:

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

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Genetisch heterogeen; autosomaal dominant (penetrantie circa 90%), mogelijk ook autosomaal recessief of X-chromosomaal gebonden; waarschijnlijk is een gedeelte van de families te wijten aan clustering van prostaatkanker van multifactoriële origine. Die clustering kan puur toevallig zijn of het resultaat van overdiagnostiek.

Prevalentie:

- 5-10% van alle gevallen van prostaatkanker
- In Nederland ongeveer 200 families bekend

Kliniek:

- Enkele jaren jongere leeftijd diagnose prostaatcarcinoom in vergelijking met niet hereditair prostaatcarcinoom
- 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 16 genloci ontdekt door linkage studies, echter efficiënte diagnostiek hiernaar is nog niet mogelijk. *BRCA2* verhoogt het risico op prostaatkanker maar lijkt niet een belangrijke oorzaak te zijn van HPC.

DNA-diagnostiek:

- Nog niet mogelijk voor diagnostiek

Beleid:

Periodiek onderzoek:

- Het is aan te bevelen om een HPC familie eerst te beoordelen op de wijze waarop de patiënten in de familie zijn gediagnosticeerd. Wanneer er sprake is van een clustering van patiënten met relatief goedaardige tumoren (lage Gleason gradering; gelokaliseerd stadium; lage PSA waarde) die werden gediagnosticeerd op basis van PSA testen zonder directe aanleiding dan wordt een terughoudend beleid aanbevolen (ter voorkoming van overdiagnostiek). In alle andere gevallen kan surveillance overwogen worden.
- Bij eerstegraads verwanten van patiënten
- Vanaf 50 jaar of 5 jaar voor diagnose leeftijd jongste patiënt (indien leeftijd diagnose <50 jaar) in de familie, tot 75-jarige leeftijd
- Bepaling prostaatspecifiek antigeen (PSA) 1x/2 jaar; bij verhoogde PSA-waarde (>3 ng/ml) verwijzing naar uroloog voor echogeleide biopsieën

Literatuur:

1. Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, Kil PJ, Schröder FH, Witjes JA, Vasen HF. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer*. 2008;122(4):871-6

Erfelijk melanoom / Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:

Definitie FAMMM:

- Melanoom (invasief) bij twee eerstegraads verwanten
- Melanoom bij drie eerste- of tweedegraads familieleden aan één kant van de familie

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 10% van alle gevallen van melanoom

Kliniek:

- Lifetime risico op melanoom circa 70%
- Jonge leeftijd diagnose melanoom
- Verhoogde kans multipele melanomen (30%)
- Verhoogd risico pancreascarcinoom (15-20%) en mogelijk longcarcinoom en hoofd-hals tumoren in families geassocieerd met *CDKN2A* (*p16-Leiden*) mutatie
- In meeste families associatie met Dysplastisch Nevus Syndroom (DNS)-phenotype (>5 atypische nevi na de puberteit)

Genetische basis:

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

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie *CDKN2A* in 40% en *CDK4* in 3% van de families met drie of meer melanomen

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij indexpatiënt uit FAMMM familie of individu met 3 of meer melanomen
- Voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong volwassen leeftijd uitsluitend bij pathogene *CDKN2A* of *CDK4*-mutaties

Periodiek onderzoek:

- Bij melanoompatiënten en mutatiedragers
- Bij eerstegraads verwanten van melanoompatiënten en mutatiedragers (tenzij er een bewezen mutatie in de familie zit en dit eerstegraads familielid deze mutatie niet heeft)
- Bij tweedegraads verwanten van melanoompatiënten en mutatiedragers eenmalig onderzoek door dermatoloog; follow-up alleen indien bij deze tweedegraads verwanten DNS-phenotype aanwezig
- Inspectie huid door dermatoloog 1x/jaar vanaf 12 jaar; instructie voor regelmatig zelfonderzoek (met behulp van partner)
- Bij *CDKN2A* mutatiedragers: eventueel periodiek onderzoek (>45 jaar) van de pancreas in research verband (zie erfelijk pancreascarcinoom blz. 55)

Algemeen:

- Adviseren om niet te roken

Patiëntenvereniging

Stichting Melanoom

Postbus 236

1440 AE Purmerend

Tel: 088-0029746

Website: <http://melanoom.nfk.nl>

Email: secretariaat@stichtingmelanoom.nl

Literatuur:

1. Vasen HFA, Bergman W, van Haeringen A, et al. The familial dysplastic nevus syndrome: natural history and the impact of screening on prognosis: A study of nine families in the Netherlands. *Eur J Cancer* 1989; 25:337-41
2. Masri GD, Clark WHJ, Guerry D et al. Screening and surveillance of patiënts at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:8
3. De Snoo FA, Bergman W, Gruis NA. Familial melanoma: a complex disorder leading to controversy on DNA testing. *Fam Cancer* 2003;2:109-16
4. Hille ET, van Duijn E, Gruis NA, et al. Excess mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830 to 1994. *J Invest Dermatol* 1998;110:788-92
5. Richtlijn Melanoom van de huid (CBO consensus 2005)
6. Bergman W, van Voorst Vader PC, Ruiters DJ. Dysplastische naevi en het risico op melanoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2010-4
7. Kefford RF, Newton-Bishop JA, Bergman W, et al. Counselling and DNA-testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium *J Clin Oncol* 1999;17:3245-51
8. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, et al. The risk of developing pancreatic cancer in families with the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) associated with p16-Leiden mutations. *Int J Cancer* 2000;87:809-11
9. De Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift CM, van Nieuwpoort FA, Out-Luiting CJ, Vasen HF, ter Huurne JA, Frants RR, Willemze R, Breuning MH, Gruis NA. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):7151-7

10. De Snoo FA, Riedijk SR, van Mil AM, Bergman W, ter Huurne JA, Timman R, Bertina W, Gruis NA, Vasen HF, van Haeringen A, Breuning MH, Tibben A. Genetic testing in familial melanoma: uptake and implications. *Psychooncology*. 2008 ;17(8):790-6
11. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Offerhaus GJ, van Puijtenbroek M, Caspers E, Gruis NA, De Snoo FA, Lamers CB, Griffioen G, Bergman W, Vasen HF, Morreau H. Pancreatic carcinoma in carriers of a specific 19 base pair deletion of CDKN2A/p16 (p16-leiden). *Clin Cancer Res*. 2003 Sep 1;9(10 Pt 1):3598-605

Familiair Testiscarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:

Definitie:

- Twee of meer gevallen in de familie. Meestal twee aangedane broers, minder vaak een aangedane vader en zoon. Families met een sterkere belaste familieanamnese zijn relatief zeldzaam.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Onbekend

Prevalentie:

- Tussen de 1 en 3% van de patiënten met testiscarcinoom heeft een positieve familieanamnese.

Kliniek:

- Testiskanker van het type II testiculaire kiemceltumor is de meest voorkomende kanker bij mannen tussen de leeftijd van 15 en 40 jaar.
- Broers van een patiënt hebben een relatief risico van 8 tot 10 op testiskanker (life time risk: circa 2-4%).
- Zoons 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 een theoretisch model voor families met sterke clustering werden voor dragers van een gepostuleerd testiskankergen de kansen op testiskanker geschat van tussen de 40 en 45%.

Genetische basis:

- Nog onbekend
- Familiaire testiskanker is genetisch heterogeen.
- Tot nu toe zijn geen hoog penetrante kiembaanmutaties gevonden.

DNA-diagnostiek:

- Op researchbasis wordt in ons land gezocht naar erfelijke predispositie voor testiskanker.

Beleid:

- Geen consensus over periodieke controles
- Ongeveer 3% van de testiskanker in ons land wordt na het 60^e jaar gevonden.
- Het valt te overwegen in geval van familiale belasting de controles van 15-60 jaar uit te voeren.
- Het nut van testeszelfonderzoek is onbewezen.

Literatuur:

1. Lutke Holzik MF, Rapley EA, Hoekstra HJ et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2004 Jun;5(6):363-71
2. Mai PL, Friedlander M, Tucker K et al. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: A clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindreds. *Urol Oncol.* 2009 Jan 20
3. Crockford GP, Linger R, Hockley S et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 2006 Feb 1;15(3):443-51

Website:

http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=302

Multipele Endocriene Neoplasia Type 1 (MEN1)

Klinisch-diagnostische criteria:

Bij het MEN1 syndroom is er sprake van een combinatie van endocriene tumoren, namelijk tumoren van de bijnierschorsadenomen, neuro-endocriene tumoren van de pancreas en/of het duodenum, adenomen van de hypofyse-voorkwab, bijnierschorsadenomen en neuro-endocriene tumoren uitgaande van de maag, de longen of de thymus.

In Nederland spreken we van het MEN1 syndroom indien:

- Iemand drie van de vijf endocriene tumoren behorend bij MEN1 heeft.
- Iemand één van de vijf endocriene tumoren behorend bij MEN1 heeft in combinatie met een eerstegraads familielid met MEN1.
- Iemand een aangetoonde mutatie in het *MEN1*-gen heeft.

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, 2-3 per 100.000 pasgeborenen

Kliniek:

- Combinatie van hyperplasie of adenomen van de bijnierschorsadenomen, neuroendocriene tumoren van het pancreas, tumoren van de hypofyse-voorkwab, bijnierschorsadenomen en neuro-endocriene tumoren uitgaand van de maag, longen of thymus (zie tabel)
- Belangrijkste doodsoorzaak: neuro-endocriene tumoren van de pancreas, de maag, de longen en de thymus

Belangrijkste endocriene tumoren bij MEN1

Tumoren/ hyperplasie van	% patiënten met tumor/ hyperplasie	Over- productie van:	Klinische verschijnselen
Bijschildklieren	78-90%	Parathormoon	Hypercalcaemie Nierstenen
Pancreas/duodenum	46%	Gastrine	Syndroom van Zollinger-Ellison (peptische ulcera, diarree)
Hypofyse	38%	Insuline	Hypoglycaemie
		Prolactine	Galactorroe Hypogonadisme

Overige endocriene tumoren: neuroendocriene tumoren in thymus, longen, maag (8%), bijnierschorstumoren (16%)

Genetische basis:

- *MEN1*-gen (chromosoom 11), *de novo* 10%, cave mozaïcisme

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: >85%
- De volgende patiënten komen in aanmerking voor DNA-diagnostiek:
 - Patiënten met de klinische diagnose MEN1
 - (Eerstegraads) verwanten van *MEN1*-mutatiedragers
 - (Eerstegraads) verwanten van mensen met de klinische diagnose MEN1.
 - Mensen waarbij het MEN1 syndroom wordt vermoed op grond van:
 - 1/5 tumoren behorend bij MEN1 <35 jaar
 - Meerdere tumoren behorend bij MEN1 in één orgaan
 - Twee tumoren behorend bij MEN1.
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf de leeftijd van 5 jaar

Periodiek onderzoek:

- Dit wordt geadviseerd bij (1) mensen met de klinische diagnose MEN1, (2) mensen met een aangetoonde mutatie in het *MEN1*-gen, (3) eerstegraads verwanten van de groepen (1) en (2):
 - Vanaf 5 jaar: halfjaarlijks of jaarlijks: anamnese, bepaling van geïoniseerd calcium, fosfaat, glucose en bepaling diverse hormonen (bijv. PTH, gastrine, prolactine, glucagon, insuline, C-peptide, PP)
 - Vanaf 15 jaar: twee- tot driejaarlijks MRI-scan bovenbuik en hypofyse; driejaarlijks CT-scan mediastinum waarbij in ieder individueel geval het risico op een neuroendocriene tumor van de thymus (prevalentie ca. 2%) afgewogen dient te worden tegen de risico's van de stralenbelasting.

Belangengroep MEN

Postbus 8152

3503 RD Utrecht

Tel. 088-0029720

E-mail: info@belangengroepmen.nl

Website: <http://www.men.nfk.nl>

Algemeen:

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

Literatuur:

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71
2. Dreijerink KMA, Roijers JFM, van der Luijt RB et al. Multiple endocriene neoplasie type 1: recente ontwikkelingen en richtlijnen voor DNA-diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek, *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:2445-9
3. Langer P, Wild A, Hall A et al. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumors. *Br J Surg* 2003;90:1599-1603

4. Geerdink EAM, van der Luijt RB, Lips CJM. Do patiënts with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinology* 2003;149:577-82
5. Pieterman CRC, Schreinemakers JMJ, Koppeschaar HPF et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:575-581

Multipele Endocriene Neoplasia Type 2 (MEN2)**Klinisch-diagnostische criteria:**

Combinatie van medullair schildkliercarcinoom (MTC), feochromocytoom en hyperparathyreoidie. Drie subtypen: MEN 2A, MEN 2B, en Familiair MTC (FMTC).

Zelden: combinatie van MEN 2 met Ziekte van Hirschsprung of met lichen amyloidosis van de huid.

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

* met slijmvliesneurinomen, verdikking van de lippen, marfanöide habitus, intestinale ganglioneuromas

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 50 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Het kenmerk van MEN 2 is multicentrale hyperplasie van de Parafolliculaire/C-cellen, de voorloper van MTC.
- Indien de patiënt niet onder controle is, wordt MTC meestal in een vergevorderd stadium vastgesteld tussen 40- en 50-jarige leeftijd. Bij screening wordt MTC soms al op de kinderleeftijd vastgesteld.

- MTC gaat gepaard met een verhoogd calcitonine-gehalte in het serum.

Genetische basis:

- *RET*-proto-oncogen (chromosoom 10) (exonen 10, 11, 13 t/m 16), *de novo* <5% MEN2A en 50% MEN2B, *cave* mozaïcisme

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie: 98%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

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

Preventieve maatregelen:

- Profylactische operatie (totale thyroidectomie met centrale halsklierdissectie) bij *RET*-mutatiedragers op de vroege kinderleeftijd; optimale leeftijd van operatie is afhankelijk van de *RET*-mutatie.

Risico categorie	RET genotype (mutatie codon)	Aanbevolen leeftijd chirurgie
Hoogste risico	bij MEN 2B; codon 883, 918 en 922	tijdens eerste levensjaar
Intermediate risico	codon 609, 611, 618, 620, 630, 634 en 804	tussen 2 en 4 jaar
Lager risico	codon 533, 666, 768, 790, 791 en 891	onder 6 jaar

- Periodiek onderzoek naar feochromocytoom vanaf 5 jaar: jaarlijks bepaling in bloed van creatinine en (nor)metanefrine (alternatief is meting van metanefrines in 24-uurs urine)
- Periodiek onderzoek naar hyperparathyreoidie vanaf 10 jaar: jaarlijks bepaling van serum (geïoniseerd) calcium

Algemeen:

- MEN2 is een complex en variabel ziektebeeld. De inzichten in periodieke controle en behandeling veranderen snel. Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden.
- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een feochromocytoom dient in ieder geval pre-operatief (endocrinologisch) onderzoek plaats te vinden en dient de patiënt medicamenteus op de operatie voorbereid te worden.

Belangengroep MEN

Postbus 8152
 3503 RD Utrecht
 Tel. 088-0029720
 E-mail: info@belangengroepmen.nl

Website:

<http://www.men.nfk.nl>

Literatuur:

1. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*. 2009 Jan-Mar;8(1):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 Jan;18(1):39-52
3. Weber F, Eng C. Update on the molecular diagnosis of endocrine tumors: toward genomics-based personalized health-care? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1097-104
4. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008 Apr;17(2):439-59
5. Moore SW, Zaahl MG. Multiple endocrine neoplasia syndromes, children, Hirschsprung's disease and RET. *Pediatr Surg Int*. 2008 May;24(5):521-30
6. Harrison B. Endocrine surgical aspects of multiple endocrine neoplasia syndromes in children. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:105-6
7. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:101-4
8. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2007 May;31(5):957-68
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71
10. Lips CJM. Website: <http://www.uptodate.com>

Familiair Paraganglioom

Klinisch diagnostische criteria:

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

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant (*SDHB* en *SDHC*) en maternal genomic imprinting bij het *SDHD*- en *SDHAF2*-gen; hierdoor komt de ziekte alleen tot expressie bij overerving via de vader.

Prevalentie:

- Circa 100 families in Nederland bekend

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% (*SDHD*)
- Feochromocytoom, ongeveer 20% van de mutatie dragers: (paroxysmaal) hypertensie, transpireren, hartkloppingen, bleek wegtrekken, hoofdpijn, onwel bevinden t.g.v. catecholamine overproductie, vaak asymptomatisch
- Niercelcarcinoom in laag percentage van de *SDHB*-mutatie dragers

Genetische basis:

- *SDHD* (chromosoom 11): Nederlandse founder mutaties (Asp92Tyr en Leu139Pro)
- *SDHB* (chromosoom 1): minder frequent
- *SDHC* (chromosoom 1): zelden
- *SDHAF5* (chromosoom 11): één familie in Nederland en één in Spanje

DNA-diagnostiek:

Mutatiedetectie *SDHD/SDHB/SDHC*:

- Bij familiair voorkomen paraganglioom/feochromocytoom ~95%
- *SDHAF2* waarschijnlijk zeer zeldzaam
- Bij geïsoleerd paraganglioom ~40-50%
- Bij geïsoleerd feochromocytoom <50 jaar 5-10%

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Bij alle patiënten met
 - hoofd/hals paraganglioom (glomustumor)
 - feochromocytoom en familiair hoofd-/hals paraganglioom/feochromocytoom
 - bij geïsoleerde patiënt met feochromocytoom <50 jaar
- Volgorde van mutatie-analyse: *SDHD*, *SDHB*, *SDHC* afhankelijk van kliniek index: extra-adrenaal en maligne feochromocytoom eerst *SDHB*
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jong volwassen leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij paternaal geërfde *SDHD/SDHAF2*-mutatie en alle *SDHB/C* mutatiedragers (en eerstegraads familieleden van patiënten uit een paraganglioom familie zonder kiembaanmutatie):
- Vanaf 18 jaar* jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x/3 jaar
- Vanaf 18 jaar* consult internist/endocrinoloog:
- *SDHD*: 2x 24 uur urine op catecholamines en metanefrines 1x/2 jaar; indien catecholamine excess: MRI-scan thorax/abdomen/pelvis.
- *SDHB*: 2x 24 uur urine op catecholamines en metanefrines 1x jaar; MRI-scan thorax/abdomen 1x/2 jaar
- Indien reeds een paraganglioom is aangetoond vindt periodiek onderzoek mede plaats op geleide van het klinisch beloop.
- * leeftijd van aanvang periodiek onderzoek staat nog ter discussie, mogelijk (in sommige families) eerder starten

Chirurgie:

- Hoofd-/hals paraganglioom: afhankelijk van localisatie, klachten, groeisnelheid
- Feochromocytoom: extirpatie

Algemeen:

- Non-syndromaal geïsoleerd feochromocytoom relatief frequent erfelijk bepaald, vooral in geval van jonge leeftijd (<50 jaar), extra-adrenale localisatie, multicentriciteit en maligniteit. Klinisch onderzoek naar een syndromale vorm en/of DNA-onderzoek naar een mutatie in het *VHL*, *SDHD/SDHB*, *RET*-gen wordt aanbevolen. PM klinisch onderzoek naar NF1
- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een catecholamine producerend paraganglioom/feochromocytoom dient pre-operatief endocrinologisch onderzoek plaats te vinden bij mutatie dragers.
- Het beleid in families met erfelijke paraganglioom/feochromocytoom vereist samenwerking in een ter zake kundig multidisciplinair team.

Patiëntenvereniging Glomustumoren

Willie van Delft, voorzitter

Zandvoorterweg 25

2111 GP Aerdenhout

Tel: 023 524 3486

Website: <http://www.glomustumoren.nl>

Literatuur:

1. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39:178-83
2. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ et al. Pheochromocytoma: the expanding differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1196-1204

3. Dannenberg H, Dinjens WNM, Abbou M. et al. Frequent germline succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patiënts with apparently sporadic parasymphathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-6
4. Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, van de Kamp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;ii:1291-4
5. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66
6. 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

Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

Klinisch-diagnostische criteria:

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

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, met hoge penetrantie (vrijwel 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%), neuro-endocriene pancreastumoren (5-20%), endolymphatic sac tumor van het binnenoor (>10%)
- Tumoren manifesteren zich op jonge leeftijd: gemiddelde leeftijd: retinale hemangioblastomen: 24 jaar, feochromocytomen: 28 jaar, cerebellaire hemangioblastomen: 30 jaar, niercelcarcinoom: 36 jaar.
- Belangrijkste doodsoorzaak: hemangioblastoom cerebellum (50%), niercelcarcinoom (35%)

Genetische basis:

- *VHL* tumorsuppressor-gen (chromosoom 3), variabele expressie, *de novo* 20%, cave mozaïcisme

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in >95% van de families

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek vanaf jonge leeftijd

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, eerstegraads verwanten van patiënten en mutatiedragers
- Vanaf 5 jaar 1x/jaar oogheelkundig onderzoek
- Vanaf 10 jaar tevens 1x/jaar afnemen anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, bepaling in bloed van creatinine en (nor)metanefrine (metanefrines in bloed is 1^e keus, alternatief is meting van metanefrines in 24-uurs urine)
- Vanaf 15 jaar tevens 1x/2 jaar MRI cerebellum / myelum en bovenbuik (cave gebruik gadolineum bij nierfunctiestoornis), bij MRI-afwijkingen eventueel frequenter onderzoek, in bovenbuik eventueel ook met (endo)echo
- Op indicatie MRI binnenoor, audiogram (gehoorsverlies, tinnitus)
- Op indicatie neurologisch onderzoek
- Op indicatie echo testes bij mannen in fertile leeftijd

Belangenvereniging Ziekte van Von Hippel-Lindau

Middenmolenlaan 25

2807 DL Gouda

Tel. 0182-515058

Websites: <http://www.vhl.nfk.nl>

<http://www.vhl.org>

E-mail: info@vonhippellindau.nl

Literatuur:

1. Maher ER, Kaelin WG, Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91
2. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of Von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63
3. Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12:417-23
4. Hes FJ, Los M, Luijt van der RB. Van gen naar ziekte; de ziekte van Von Hippel-Lindau. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1364-7
5. 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
6. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67
7. Genotype-phenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. *Human Mutation* 2007;28:143-9

Birt-Hogg-Dubé Syndroom (BHD)

Klinisch-diagnostische criteria:

De diagnose BHD kan worden gesteld bij patiënten, die voldoen aan één major of twee minor criteria (Europees BHD Consortium).

Major criteria:

1. >5 fibrofolliculomen-trichodiscomen, ten minste één histologisch bevestigd, ontstaan op volwassen leeftijd (fibrofolliculoom en trichodiscoom zijn twee mogelijke uitingsvormen van dezelfde huidlaesie).
2. Pathogene *FLCN*-kiembaanmutatie

Minor criteria:

1. Multiple longcysten: bilaterale basaal gelocaliseerde longcysten zonder bekende (andere) oorzaak met of zonder spontane primaire pneumothorax
2. Nierkanker: nierkanker op jonge leeftijd (<50 jaar) en/of multifocale/bilaterale nierkanker en/of nierkanker met een gemengd chromofoob/oncocytair histologisch beeld
3. Een eerstegraads familielid met BHD

Kenmerken:

Overevingspatroon:

- Autosomaal dominant, de penetrantie van de aandoening is hoog, de expressie is sterk variabel.

Prevalentie:

- Geschat op 1:200.000

Kliniek:

- Fibrofolliculomen van de huid, multipele longcysten, spontane pneumothorax en nierkanker (meestal bilateraal en/of multifocaal: oncocytroom, chromofoob niercelcarcinoom, oncocyttaire hybride tumor en een minderheid heldercellig niercelcarcinoom)

Genetische basis:

- Kiembaanmutaties in het *FLCN*(folliculine)-gen op chromosoom 17p11.2

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie tot 90% bij families die aan de criteria voldoen, 50% heeft een deletie of een duplicatie van een C-nucleotide in exon 11 (c.1285delC of dupC).

Criteria voor verwijzing naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren:

- Patiënten/families die aan de klinisch-diagnostische criteria voldoen
- Nierkanker op jonge leeftijd (<50 jaar), vooral indien multifocaal en/of bilateraal en/of chromofoob en/of oncocytaire histologisch beeld
- Onverklaarde multipiele longcysten en/of pneumothorax, in het bijzonder als de longcysten bilateraal en basaal zijn gelegen.

Beleid:

Bij *FLCN*-mutatiedragers en in families met hoge kans op BHD (zonder aantoonbare *FLCN*-mutatie):

- Laserbehandeling van de huid, indien cosmetisch storend (beperkt en tijdelijk effect)
- Jaarlijkse echo nieren vanaf de leeftijd van 20 jaar, eventueel na uitgangs-MRI
- Behandeling van primaire spontane pneumothorax dezelfde als bij de niet-erfelijke vorm
- CT scan thorax voorafgaan aan operatie met algemene narcose (evaluatie cysteuze longpathologie/kans op peri-operatieve pneumothorax)
- Bij frequent vliegen of diepzeeduiken (grotere kans op pneumothorax): consult longarts (de longfunctie is als regel normaal).

Algemeen:

- De differentiaal-diagnose angiofibroom bij tubereuze sclerose complex dient overwogen te worden.
- Families met alleen fibrofolliculomen/trichodiscomen die al optreden op de kinderleeftijd, zonder andere syndromale verschijnselen van BHD hebben mogelijk een apart syndroom.

Websites:

<http://www.europeanbhdconsortium.eu>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney>

<http://www.skinengenedatabase.com>

<http://www.lovd.nl/flcn>

<http://www.bhdsyndrome.org>

<http://www.vumc.nl/afdelingen/CFT/zorg-pt/ziektebeelden/189394>

Literatuur:

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch. Dermatol. 1977; 113: 1674-167
2. Johannesma PC, Lammers JWJ, van Moorselaar RJ et al. Pneumothorax: soms een erfelijke aandoening met een verhoogde kans op nierkanker. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2009; 153:1714-9
3. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. J. Med. Genet. 2002; 39: 906-912
4. Kluijft I, de Jong D, Teertstra HJ, et al. Early onset of renal cancer in a family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Clin. Genet. 2009; 75: 537-543
5. 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
6. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al. The European Birt-Hogg-Dubé Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol 2009;10(12):1199 -1206

7. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2: 157-164
8. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 1023-33
9. Starink TM, Kish LS, Meijer CJLM. Familial multiple trichodiscomas. A clinicopathologic study. *Arch. Dermatol.* 1985; 121: 888-891
10. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 321-331

Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Klinisch-diagnostische criteria:

- Zeker TSC: Twee primaire kenmerken of één primair kenmerk en twee secundaire kenmerken
- Waarschijnlijk TSC: één primair kenmerk en één secundair kenmerk
- Mogelijk TSC: één primair kenmerk of twee of meer secundaire kenmerken

Primaire kenmerken:

- Angiofibromen in het gelaat (80-90%) of voorhoofd plaque (20%), niet-traumatische (peri-)unguale fibromen (20-50%), ≥ 3 hypomelanotische maculae (90%), chagrijn plek/bindweefsel-nevus (20-80%), multipele nodulaire retina hamartomen (>50%, bij 15% bilateraal), corticale tuber (80%), subependymale noduli (80%), subependymale reuscel astrocytoom (6-7%), cardiale rhabdomyomen (40-70%), lymphangioliomyomatosis longen (2% bij vrouwen), renale angiomyolipomen (40-80%)

Secundaire kenmerken:

- Tandglazuurputjes (50-70%), hamartomateuze rectum poliepen (70%), botcysten, radiaire migratie lijnen in cerebrale witte stof, gingiva fibromen (45%), hamartomen buiten de nier, lever-hamartomen (23%), achromatische retina plek, “Confetti” huidmaculae (25%), multipele niercysten (20%)

Kenmerken:

Overervingpatroon:

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

Prevalentie:

- 1 per 10.000 -30.000 (in Nederland: 1000-1500 patiënten)

Kliniek:

- Epilepsie (80%), mentale retardatie (50%), autisme en PDD-NOS (25-50%), ADD-H (ADP-H) (50%), agressief gedrag

(25-30%), slaapstoornissen (40-60%, voor groot deel secundair aan nachtelijke insulsten)

Genetische basis:

- *TSC1*-gen, op chromosoom 9q34, coderend voor hamartine
- *TSC2*-gen, op chromosoom 16p13, coderend voor tuberine

DNA diagnostiek:

- Mutatiedetectie in 90% van de families die aan klinische criteria voldoet

Beleid:

DNA diagnostiek:

- Diagnose bevestigende mutatie-analyse bij patiënt
- Indien mutatie bekend, DNA-onderzoek bij familieleden vanaf kinderleeftijd

Periodiek onderzoek:

Bij patiënten, mutatiedragers en eerstegraads familieleden van patiënten en mutatiedragers:

- CT- of MRI-scan van de hersenen, 1x/3 jaar, vanwege de mogelijkheid van een reuscelastrocytoom. Ook bij slechter zien, hoofdpijn met braken, sufheid en ataxie. Na de tweede decade kan het interval vergroot worden, naar bijv. 5 jaar.
- Beeldvormend onderzoek (<10 jaar echo, >10 jaar CT-scan) van de nieren, jaarlijks of op geleide van de bevindingen frequenter
- Denk bij dyspneu aan lymphangioliomatosis: jonge vrouwen >20 jaar jaarlijks een CT-thorax
- Ten minste éénmaal een (kinder)cardiologisch consult, inclusief ECG en echo-cardiografie. Cardiologische follow-up op indicatie
- Oogheelkundig onderzoek bij kinderen met klinische tekenen van TSC, tenminste 1x herhalen in de puberteit. Bij patiënten met Vigabatrine (anti-epilepticum), periodiek gezichtsveldonderzoek

Adviezen:

- Overweeg bij renale angiomyolipomen en reuscelastrocytomen embolisatie en eventueel medicamenteuze therapie met mTOR remmers.
- Informeer de ouders dan over de uitingsvormen van epilepsie, infantiele spasmen in het bijzonder. Vroege therapie verbetert de prognose.
- Overweeg bij medicamenteus onbehandelbare epilepsie de mogelijkheid van epilepsiechirurgie (bijv. kinderneurologie, WKZ).
- Volg de intellectuele en de sociaal-emotionele ontwikkeling van alle TSC-kinderen.
- Bij ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke handicap kan men de ouders verwijzen naar MEE (website: <http://www.mee.nl>).
- Wijzen op de mogelijkheid van aanmelding bij het TSC-expertise team.
- Bepaal of behandeling van huidafwijkingen met lasertherapie geschikt is (ook bij jonge en geretardeerde patiënten).
- Storende fibromen in de mondholte kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd.
- Verwijs naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren voor erfelijkheidsonderzoek en -voorlichting, familieonderzoek en informatie over mogelijkheden van onderzoek voor en in een zwangerschap.

Patiëntenvereniging

Stichting Tubereuze Sclerose Nederland
Couwenhoven 53-09
3703 ES Zeist
Tel: 030-7070554
Website: <http://www.stsn.nl>
E-mail: info@stsn.nl

Literatuur:

1. Curatolo EP. Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. London. Mac Keith Press, 2003
2. Gomez MR, Sampsom JR, Whittemore VH. Tuberous Sclerosis, 3rd edition. New York-Oxford: Oxford University Press, 1999
3. Curatolo P. Neurological manifestation of tuberous sclerosis complex. *Child's Nerv Syst* 1996;12:515-521
4. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *J. Child Neurology* 1998; 13: 624 – 628.
5. Geneesmiddelenbulletin, Gezichtsvelden geadviseerd bij vigabatrine (Sabril®). *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:25-6
6. S. Verhoef et al. Van gen naar ziekte; de TSC1- en TSC2-genen en Tubereuze Sclerosis Complex. *NTvG* 2001;145: 1928-30
7. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345-56

Adressen:

1. TSC poli, polikliniek Erfelijke Aandoeningen, Afd. Interne Geneeskunde, UMC Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, coördinator en behandelend arts, Dr B.A. Zonnenberg, internist
2. Afdeling kinderneurologie, Sylvia Tóth Centrum, WKZ, Huispostnummer KA.01.019.0, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht. Prof. Dr O. van Nieuwenhuizen en Dr F.E. Jansen, kinderneurologen
3. Tubereuze Sclerose Complex Expertisecentrum, Erasmus MC-Sophia, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, Prof. Dr W.F. Arts, Drs. M.C. de Wit, kinderneurologen.

Neurofibromatosis Type 1 (NF1)

Klinisch-diagnostische criteria:

Klinische diagnose bij 2 of meer van volgende criteria:

- 6 of meer CAL* van 0,5 cm voor puberteit en 1,5 cm na puberteit
 - 2 of meer (sub)cutane neurofibromen of 1 plexiform neurofibroom
 - Sproeten (freckling) in de oksels of liezen
 - Opticus glioom
 - 2 of meer Lisch noduli
 - Specifieke botlesies (zoals pseudo-arthrose, dysplasie os sphenoidale)
 - Een eerstegraads familielid met NF1 (niet van kind naar ouder)
- * CAL = café au lait vlek

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Incidentie:

- Ongeveer 1: 2500-3000 geboortes

Penetrantie:

- Vrijwel 100% rond het 6^e jaar

Kliniek:

- CAL 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 op de kinderleeftijd of adolescentie, plexiforme neurofibromen zijn vaak al bij geboorte aanwezig en kunnen maligne ontaarden, ook andere zenuwstelseltumoren kunnen voorkomen.
- Lisch noduli ontstaan vanaf 3 jaar en zijn veelal voor het 10^e jaar aanwezig.
- Cognitieve en gedragsproblemen komen frequent voor met leerproblemen in 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 een feochromocytoom (1%).

Genetische basis:

- *NF1*-gen (chromosoom 17)

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie 85-95%, ongeveer 50% *de novo*, cave mozaïcisme

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Bij klinische verdenking NF1.
- Bij bekende mutatie is mutatieonderzoek van familieleden en prenataal DNA-onderzoek mogelijk.
- Aan DNA-diagnostiek dient genetische counseling vooraf te gaan.

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

- Jaarlijkse controle door de kinderarts (tensie, lengte, schedelomtrek, huidonderzoek, neurologische ontwikkeling en skeletafwijkingen)
- Periodiek oogheelkundig onderzoek volgens de NVK-Leidraad

Na het 16^e jaar:

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

Opmerking:

- Mutaties in het *SPRED1*-gen veroorzaken een NF1-like fenotype, waarbij CAL's op de voorgrond staan, zonder neurofibromen.
- Homozygote en compound heterozygote mutaties in Mismatch Repair genen (MMR) veroorzaken MMR deficiency syndroom

dat naast een sterk verhoogd risico voor tumoren (ook op de kinderleeftijd) kenmerken van NF1 heeft.

Literatuur:

1. Williams VC, 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 et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with NF1. J Med Genet 2007;44:81-8

Patiëntenvereniging

NFVN

Postbus 53386

2505 AJ Den Haag

Tel: 0180-627268 of 0598-630347

Websites: <http://www.neurofibromatose.nl>

<http://www.ikhebdat.nl/lijst-met-ziektes/nf-1-neurofibromatose-type-1.html>

Email: info@neurofibromatose.nl

Neurofibromatosis Type 2 (NF2)

Klinisch-diagnostische criteria NF2 (modified Manchester criteria):

- Bilateraal vestibulair schwannoom
- Een eerstegraads familielid met NF2 en unilateraal vestibulair schwannoom
- Een eerstegraads familielid met NF2 en twee van de volgende afwijkingen: meningioom, glioom, neurofibroom, schwannoom, preseniel cataract of cerebrale calcificaties

Mogelijk NF2:

- Unilateraal vestibulair schwannoom en één van de volgende afwijkingen: meningioom, glioom, neurofibroom, schwannoom, preseniel cataract of cerebrale calcificaties
- Een eerstegraads familielid met NF2 en één van de volgende afwijkingen: meningioom, glioom, neurofibroom, schwannoom, preseniel cataract of cerebrale calcificaties
- Multipele meningiomen plus unilateraal vestibulair schwannoom
- Multipele meningiomen en één van de volgende afwijkingen: glioom, neurofibroom, schwannoom, preseniel cataract of cerebrale calcificaties

Kenmerken:

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Incidentie:

- Ongeveer 1 op 25.000 geboortes

Kliniek

- Historisch gekoppeld aan NF1, maar betreft andere aandoening
- Zeldzame aanleg voor vestibulaire schwannomen en andere neurologische tumoren: gemiddelde leeftijd van ontstaan van tumoren is de jong volwassen leeftijd (voor vestibulaire schwannomen 27 jaar), maar ook op de kinderleeftijd kunnen tumoren ontstaan (bij 18% volgens Evans et al.).

Genetische basis:

- *NF2*-gen (chromosoom 22), *de novo* (~50%), bij *de novo*, ~25% kans op mozaïcisme

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in zekere *NF2* tot 95%, maar 25-30% van de nieuwe mutaties betreft mozaïek

Beleid:

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse is mogelijk bij klinische verdenking *NF2*
- Bij operatie laagdrempelig tumor materiaal invriezen, wegens hoge kans op mozaïcisme, zodat ook op tumormateriaal DNA-onderzoek kan plaats vinden
- Indien mutatie bekend: voorspellend DNA-onderzoek mogelijk
- Aan DNA diagnostiek/prenatale diagnostiek dient genetische counseling vooraf te gaan

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, mutatiedragers en hun kinderen
- Tussen 2 en 10 jaar jaarlijks oogheeskundig onderzoek, daarna eenmalig bij diagnose
- Vanaf 10-12 jaar jaarlijks een neurologisch onderzoek en periodiek cranio(spinale) MRI
- Bij nog functioneel gehoor jaarlijks audiologisch onderzoek en BERA
- Gerichte follow-up van eventuele complicaties

Patiëntenvereniging

NFVN

Postbus 53386

2505 AJ Den Haag

Tel: 0180-627268 of 0598-630347

Websites: <http://www.neurofibromatose.nl>

Email: info@neurofibromatose.nl

Literatuur:

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet neurol* 2007;6:340-51
2. Evans DGR, Birch JM et al. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1999;81:496-99
3. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jun 19;4:16

Index tumoren naar erfelijk tumorsyndroom

Tumor	Syndroom (DD)	Blz.
Acrochordonen	Birt-Hogg-Dubé Syndroom	82
Angiofibromen	Tubereuze Sclerose Complex	86
Angiomyolipomen	Tubereuze Sclerose Complex	86
Bij schildklieradenoom	Multipiele Endocriene Neoplasie Type 1	67
Bijnierschorsadenoom	- Multipiele Endocriene Neoplasie Type 1	67
	- Multipiele Endocriene Neoplasie Type 2	71
Bijnierschorscarcinoom	Li-Fraumeni Syndroom	16
Blaaskanker	MUTYH-geassocieerde Polyposis	39
Borstkanker	- Erfelijk Mamma-/ovariumcarcinoom (<i>BRCA1/2</i>)	11
	- Li-Fraumeni Syndroom	16
	- Cowden Syndroom	20
	- MUTYH-geassocieerde Polyposis	39
	- Peutz-Jeghers Syndroom	45
	- Familiaal maagcarcinoom (lobulair mammacarcinoom)	50
Choroid plexus carcinoom	Li-Fraumeni Syndroom	16
Colorectaal carcinoom	- Lynch Syndroom	23
	- Familiaire Adenomateuze Polyposis/MUTYH-geassocieerde Polyposis	33/39
	- Peutz-Jeghers Syndroom	45
Corticale tuber	Tubereuze Sclerose Complex	86
Dunnedarmcarcinoom	- Lynch Syndroom	23
	- Peutz-Jeghers Syndroom	45
Duodenumcarcinoom	- Familiaire Adenomateuze Polyposis	33/39
	- MUTYH-geassocieerde Polyposis	39
Duodenale adenomen	- Familiaire Adenomateuze Polyposis	33
	- MUTYH-geassocieerde Polyposis	39

Tumor	Syndroom (DD)	Blz.
Endolymphatische zak tumor	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Endometrium carcinoom	- Lynch Syndroom - Peutz-Jeghers Syndroom - Cowden Syndroom	23 45 20
Ependymoom	Neurofibromatosis Type 2	93
Epidermoidcysten	Familiaire Adenomateuze Polyposis	33/39
Epididymis cysten	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Feochromocytoom	- Ziekte van Von Hippel Lindau - Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 - Familiaal Paraganglioom - Neurofibromatosis Type 1	79 71 75 90
Fibrofolliculomen	Birt-Hogg-Dubé Syndroom	82
Galwegcarcinoom	Lynch Syndroom	23
Gangliocytoom	Cowden Syndroom	20
Gastrinoom	Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	67
Gliale tumor	- Neurofibromatosis Type 1 - Neurofibromatosis Type 2 - Cowden Syndroom - Li-Fraumeni Syndroom	90 93 20 16
Glomus tumor	Familiaal Paraganglioom/ pheochromocytoom	75
Hamartomen	Peutz-Jeghers Syndroom	45
Hamarteuze poliepen	Cowden Syndroom	20
Hemangioblastoom craniospinaal	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Hemangioblastoom retinaal	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Hypofyse adenoom	Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	67

Richtlijnen voor diagnostiek en preventie

Tumor	Syndroom (DD)	Blz.
Insulinoom	Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	67
Keratoacantoom	Lynch Syndroom	23
Leukemie	Li-Fraumeni Syndroom	16
Ligamentum latum cysten	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Longcarcinoom	- FAMMM Syndroom - Peutz-Jeghers Syndroom	61 45
Longcysten	Birt-Hogg-Dubé Syndroom	82
Maagcarcinoom	- Familiair Maagcacinroom - Lynch Syndroom - Peutz-Jeghers Syndroom	50 23 45
Mammacarcinoom	- Hereditair Mamma-/ ovariumcarcinoom (<i>BRCA1/2</i>) - Cowden Syndroom - Lynch Syndroom - Li-Fraumeni Syndroom	11 20 23 16
Medulloblastoom	- Li-Fraumeni Syndroom - Familiair Adenomateuze Polyposis (Turcot)	16 33/39
Melanoom	FAMMM Syndroom	61
Meningioom, cranieel/ spinaal	Neurofibromatosis Type 2	93
Neurofibroom	- Neurofibromatosis Type 1 - Neurofibromatosis Type 2	90 93
Nierkanker	- Ziekte van Von Hippel Lindau - Familiair Paraganglioom (<i>SDHB</i>) - Birt-Hogg-Dubé Syndroom (chromofoob/oncocytair) - Cowden Syndroom	79 75 82 20
Niercysten	- Ziekte van Von Hippel Lindau - Tubereuze Sclerose Complex - Birt-Hogg-Dubé Syndroom	79 86 82
Nierpyelumcarcinoom	Lynch Syndroom	23
Opticus glioom	Neurofibromatosis Type 1	90

Tumor	Syndroom (DD)	Blz.
Osteomen	Familiaire Adenomateuze Polyposis	33/39
Ovariumcarcinoom	- Hereditair Mamma-/ovariumcarcinoom (<i>BRCA1/2</i>) - Lynch Syndroom - MUTYH-geassocieerde Polyposis - Peutz-Jeghers Syndroom	11 23 39 45
Pancreascysten	Ziekte van Von Hippel Lindau	79
Pancreas, neuro-endocriene tumoren	- Ziekte van Von Hippel Lindau - Multipele Endocriene Neoplasie Type 2	79 71
Pancreascarcinoom	- FAMMM Syndroom (<i>p16-Leiden</i>) - Hereditair Mamma-/ovariumcarcinoom (<i>BRCA2</i>) - Lynch Syndroom - Peutz-Jeghers Syndroom - Hereditair Pancreascarcinoom	61 11 23 45 55
Paraganglioom	- Familiair Paraganglioom/pheochromocytoom - Ziekte van Von Hippel Lindau	75 79
Prolactinoom	Multipele Endocriene Neoplasie Type 1	67
Prostaatcarcinoom	- Hereditair Mamma-/ovariumcarcinoom (<i>BRCA2</i>) - Hereditair Prostaatcarcinoom	11 59
Retinale hamartomen	Tubereuze Sclerose Complex	86
Rhabdomyomen, cardiaal	Tubereuze Sclerose Complex	86
Sarcoom	Li-Fraumeni Syndroom	16
Schildklier carcinoom	- Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 (medullair) - Familiaire Adenomateuze Polyposis - Cowden Syndroom (non-medullair)	71 33/39 20

Richtlijnen voor diagnostiek en preventie

Tumor	Syndroom (DD)	Blz.
Schwannoom, nn.cran/spinaal	Neurofibromatosis Type 2	93
Subependymaal giant cel astrocytoom (SEGA)	Tubereuze Sclerose Complex	86
Subependymale nodulus (SEN)	Tubereuze Sclerose Complex	86
Talgkliertumor	- Lynch Syndroom (Muir-Torre) - MUTYH-geassocieerde polyposis	23 39
Testistumoren	- Familiair Testiscarcinoom - Peutz-Jeghers Syndroom	65 45
Trichodiscomen	Birt-Hogg-Dubé Syndroom	82
Trichilemmomen	Cowden Syndroom	20
Tubacarcinoom	Hereditair Mamma-/ovarium-carcinoom (<i>BRCA1/2</i>)	11
Tuber	Tubereuze Sclerose Complex	86
Uterecarcinoom	Lynch Syndroom	23
Vestibulair schwannoom	Neurofibromatosis Type 2	93

Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren

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

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

Werkwijze:

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

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

DNA-diagnostiek:

Achtergronden:

DNA-diagnostiek kan diagnostisch worden verricht bij patiënten met een tumor en presymptomatisch bij gezonde verwanten, nadat in de familie bij de patiënt een pathogene mutatie is gevonden.

Presymptomatische DNA-diagnostiek wordt alleen op aanvraag van de klinisch geneticus verricht. Er zijn verschillende argumenten om ook diagnostische testen te laten plaatsvinden na verwijzing voor klinisch-genetisch onderzoek, zoals:

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

Aanbevelingen DNA-diagnostiek voor de klinische praktijk

Bij verdenking op een erfelijk tumorsyndroom wordt aanbevolen om te overleggen met de klinisch geneticus of te verwijzen naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren. Presymp-

tomatische testen worden alleen op aanvraag van de klinisch geneticus verricht. Om bovengenoemde redenen wordt aanbevolen om diagnostisch DNA onderzoek ook bij voorkeur op aanvraag van de klinisch geneticus te laten verrichten. In individuele gevallen kan de behandelend specialist besluiten om direct diagnostisch DNA-onderzoek aan te vragen zonder eerst verwijzing naar het centrum, dan bij voorkeur vanuit een multidisciplinair team met de klinisch geneticus als consulent. Voor de regelgeving aangaande DNA-diagnostiek wordt verwezen naar het rapport van de Gezondheidsraad, Commissie DNA-diagnostiek, 1998/11.

Richtlijnen voor verwijzing

Verdenking 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 (Familiaire Adenomateuze Polyposis)
 - Een patiënt met hamartomateuze poliepen in het maagdkanaal 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 multipele primaire tumoren, enkele voorbeelden:
 - Een patiënte met mammacarcinoom <35 jaar
 - Een patiënte met mamma- en ovariumcarcinoom
 - Een patiënt met colorectaal carcinoom <50 jaar
 - Een patiënte met colorectaal en endometriumcarcinoom
 - Een patiënt met dubbelzijdig niercelcarcinoom
 - Een patiënt met feochromocytoom <50 jaar

Familiegegevens

- Twee eerstegraads verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, waarvan één patiënt <50 jaar bij diagnose
- Indien drie of meer 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 Poliklinieken Klinische Genetica/Familiaire Tumoren, zie blz. 109

Literatuur:

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

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET):
Landelijke 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 het 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

Ad 2.

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

Ad 3.

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

Toelichting:

In Nederland bestaat sinds 1985 een 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 gecomputeriseerd follow-up systeem opgezet. Vanuit het centrum worden de behandelend specialisten eraan herinnerd dat een bepaald familielid weer gecontroleerd moet worden. De uitslagen van 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 in 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
- Multipiele Endocriene Neoplasie Syndroom type 2
- Lynch Syndroom
- Hereditair Mamma-/Ovariumcarcinoom
- Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndroom
- Hereditair Prostaat Carcinoom
- Peutz-Jeghers Syndroom
- Ziekte van Von Hippel Lindau

Privacy-reglement:

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

Aanmelding van families:

Telefonisch: tel. 071-5261955

Schriftelijk:

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren

Rijnsburgerweg 10

Poortgebouw Zuid

2333 AA Leiden

Landelijke werkgroepen erfelijke tumoren gecoördineerd door de STOET:

- Lynch Syndroom
- Erfelijke Gynaecologische Tumoren
- Erfelijk Maagcarcinoom
- Familiaire Adenomateuze Polyposis
- Peutz-Jeghers Syndroom
- Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndroom
- Hereditaire Urologische Tumoren

Voor informatie over deze werkgroepen:

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

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

De Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) is de beroepsvereniging van de in Nederland werkzame klinisch genetici en aios. De VKGN waarborgt ondermeer de kwaliteit van de opleiding en de patiëntenzorg. Verbonden aan de VKGN is de Nederlandse Vereniging van Genetisch Consulents (NVGC).

Voor informatie over de Vereniging Klinische Genetica Nederland: secretariaat: Dr F. Petrij, klinisch geneticus, Afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, Tel.: 010-7036918.

Website: [http://: www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)
[http://: www.nvgc.info](http://www.nvgc.info)

E-mail: bestuur@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:

Dr F.J. Hes, voorzitter,

E-mail: f.j.hes@lumc.nl

Dr W.A.G. van Zelst-Stams, secretaris,

E-mail: w.vanzelst-stams@antrg.umcn.nl

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: <http://www.nki.nl>
Drs. I. Kluijt, Dr S.Verhoef, Dr M.W.G. Ruijs

• **Afdeling Klinische Genetica,
Academisch Medisch Centrum**

Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam
Tel. 020-5665110/5281
Website: <http://www.amc.nl>
Drs. Th.A.M. van Os, Dr C. Aalfs

• **Polikliniek Familiaire Tumoren/Klinische Genetica**

VU Medisch Centrum, Receptie D
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel. 020-4440150
Website: <http://www.vumc.nl/afdelingen/klinischegenetica>
Prof. Dr E.J. Meijers-Heijboer, Drs. C.J. Dommering,
Drs. L.P. van Hest, Dr E.M. Leter, Dr F.H. Menko

• **Afdeling Klinische Genetica**

Universitair Medisch Centrum Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Tel. 050-3632929
Website: <http://www.umcgenetica.nl>
Dr R.H. Sijmons, Dr J.C. Oosterwijk,
Dr M.J.W. Olderoode-Berends, Dr M. de Jong

- **Afdeling Klinische Genetica**

Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel. 071-5268033

Website: <http://www.lumc.nl/klingen>

Dr C.J. van Asperen, Dr A.H.J.T. Vriends, Dr F.J. Hes

- **Afdeling Klinisch Genetica**

Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 1475
6201 BL Maastricht
Tel. 043-3875855

Website: <http://www.gen.unimaas.nl>

Dr E. Gomez Garcia, Drs. P. Helderma- vd Ende

- **Polikliniek Familiaire Tumoren**

Universitair Medisch Centrum St Radboud
849 sectie Klinische Genetica
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel. 024-3613946

Website: <http://www.humangenetics.nl>
<http://www.umcn.nl/verwijspft>.

Prof. Dr N. Hoogerbrugge, Dr C.M. Kets, Dr L. Spruijt,
Dr W.A.G. van Zelst-Stams

- **Afdeling Klinische Genetica**

Erasmus Medisch Centrum
Dr Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
Tel. 010-7036915

Website: <http://www-fgg.eur.nl/kggen>

Dr M. Collée, Dr A. Wagner, Dr R.A. Oldenburg,
Dr M.F. van Dooren

- **Centrum voor Medische Genetica**
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Tel. 088-7553800
Website: <http://www.umcutrecht.nl/subsite/erfelijkheid>
Dr M.G.E.M. Ausems, Drs. J. Post
- **Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding**
KWF Kankerbestrijding
Postbus 75508
1070 AM Amsterdam
Hulp- en informatielefoon: 06-0226622 (gratis)
Website: <http://www.kwfkankerbestrijding.nl>
- **Erfocentrum**
Het erfocentrum is een landelijk centrum voor publieksvoorlichting over erfelijke ziekten en aangeboren aandoeningen.
Vredehofstraat 31
3761 HA Soestdijk
Tel: 0900-6655566 (25 cent per minuut)
Website: <http://www.erfocentrum.nl>
- **Welder groep**
(voorheen Breed Platform Verzekeringen en Werk)
Welder is een landelijk, onafhankelijk kenniscentrum dat zich bezighoudt met werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.
Postbus 69007
1060 CA Amsterdam
Tel. 020-4800333
Website: <http://www.weldergroep.nl>

- **Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntorganisaties (NFK)**
Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Tel. 030-2916090
Websites: <http://www.kankerpatiënt.nl> (dossier erfelijkheid)
<http://www.erfelijkheid.nl>
- **Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**
Koninginnelaan 23
3762 DA Soest
Tel. 035-6034040
Website: <http://www.vsop.nl>
- **Website voor kinderen over erfelijke aandoeningen**
Website: <http://www.ikhebdat.nl>
