

Inhoud

Voorwoord	11
Inleiding	13
1 Klinische en moleculaire diagnose	13
2 Sporadisch, familiair en erfelijk	19
3 Het risico op kanker	21
4 DNA-diagnostiek	22
4.1 Next generation sequencing	23
4.2 Variants of unknown significance	25
5 Criteria voor verwijzing	26
6 Preventie, surveillance en behandeling	27
6.1 Surveillance	27
6.2 Doelgerichte behandeling	28
6.3 Farmacogenetica	30
7 Psychosociale aspecten	30
1 Colorectaal carcinoom	33
1.1 Inleiding	33
1.2 Erfelijk en familiair colorectaal carcinoom	34
1.3 Next generation sequencing	36
1.1 Lynchsyndroom	41
1 Inleiding	41
2 Klinisch beeld	45
2.1 Colorectaal carcinoom	45
2.2 Endometriumcarcinoom	47
2.3 Ovariumcarcinoom	48
2.4 Urinewegtumoren	48
2.5 Maagcarcinoom	49
2.6 Talgkliertumoren	49
3 Moleculaire genetica	51
4 Lynch-like-syndroom	54
5 Constitutionele epigenetische mutaties	56
5.1 <i>EPCAM</i> -deleties	60
6 Diagnostiek, preventie, surveillance en behandeling	61
6.1 Chirurgische behandeling van colorectaal carcinoom	63
6.2 MSI, prognose en adjuvante chemotherapie	65
7 Constitutioneel mismatch-repair-deficiëntiesyndroom (CMMRD)	66

1.2 Polyposissyndromen	69
1 Inleiding	69
2 Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)	70
2.1 Colorectale adenomen en carcinomen	70
2.2 Duodenumadenomen en -carcinomen	71
2.3 Desmoïdtumoren	71
2.4 Schildkliercarcinoom	74
2.5 Gardnersyndroom	75
2.6 Moleculaire genetica: het APC-gen	75
2.7 Surveillance en behandeling	77
3 <i>MUTYH</i> -geassocieerde adenomateuze polyposis (MAP)	78
3.1 Autosomaal recessieve adenomateuze polyposis	78
3.2 Mono-allelische <i>MUTYH</i> -mutatiedragers	81
3.3 DNA-diagnostiek	81
3.4 Surveillance en behandeling	81
4 Adenomateuze polyposis zonder APC- of <i>MUTYH</i> -mutaties	82
5 <i>NTHL1</i> -geassocieerde adenomateuze polyposis (NAP)	84
6 Polymerase proofreading-associated polyposis (PPAP)	84
7 Serratedpolyposissyndroom (SPS)	87
8 Juvenilepolyposissyndroom (JPS)	89
9 Peutz-jegherssyndroom (PJS)	95
1.3 Familiair colorectaal carcinoom	103
1 Inleiding	103
2 Surveillance	104
2 Hematologische maligniteiten	107
1 Inleiding	107
2 Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie	107
3 Fanconianemie (FA)	109
3 Huidkanker (niet-melanoom)	111
1 Inleiding	111
2 Nevoïdebasaalcelcarcinoomsyndroom (NBCCS), gorlinsyndroom	112
2.1 Klinisch beeld	113
2.2 Klinische criteria voor de diagnose	116
2.3 Moleculaire genetica	116
2.4 Diagnostiek, preventie, surveillance en behandeling	118

4	Li-fraumenisyndroom	121
1	Inleiding	121
2	Klinisch beeld	121
	2.1 Mammacarcinoom	123
	2.2 Sarcoom	124
	2.3 Hersentumor	125
	2.4 Bijnierschorscarcinoom	125
3	Moleculaire genetica	126
4	Diagnostiek, surveillance en behandeling	127
	4.1 Diagnostiek	127
	4.2 Surveillance	128
	4.3 Behandeling	130
5	Longcarcinoom	131
1	Inleiding	131
2	<i>EGFR</i> -mutaties	131
6	Maagcarcinoom	135
1	Inleiding	135
2	Erfelijk diffuus maagcarcinoom	138
	2.1 Lobulair mammacarcinoom	141
	2.2 <i>CDH1</i> -mutatiediagnostiek	142
	2.3 Periodieke gastroscopie	144
	2.4 MRI van de mammae en preventieve mastectomie	144
	2.5 Profylactische gastrectomie	144
7	Mammacarcinoom	147
1	Inleiding	147
2	Next generation sequencing	150
3	Erfelijk mamma-ovariumcarcinoom	154
	3.1 De kans op een <i>BRCA1</i> - of <i>BRCA2</i> -mutatie	154
	3.2 Het risico op kanker bij dragerschap van een <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i> -mutatie	159
4	<i>CHEK2</i> en mammacarcinoom	162
5	Familiair mammacarcinoom	164
6	Periodieke mammografie bij een verhoogd risico op mammacarcinoom	166
7	Risicoreducerende mastectomie en systemische behandeling	168
	7.1 Risicoreducerende bilaterale mastectomie	168
	7.2 Contralaterale mastectomie	169
	7.3 Systemische behandeling	169

8	Melanoom	171
1	Inleiding	171
2	Familial atypical multiple mole melanoma-syndroom	171
2.1	Moleculaire genetica en DNA-diagnostiek	173
2.2	Preventie, surveillance, behandeling	178
9	Multipele endocriene neoplasie	183
1	Inleiding	183
9.1	Multipele endocriene neoplasie type 1	185
1	Inleiding	185
2	Bijschildkliertumoren	186
3	Neuro-endocriene pancreastumoren	187
4	Hypofyseadenomen	188
5	Surveillance en behandeling	190
9.2	Multipele endocriene neoplasie type 2	191
1	Inleiding	191
2	Diagnostiek, preventie, surveillance en behandeling	192
10	Neurofibromatose	195
1	Inleiding	195
10.1	Neurofibromatose type 1	197
1	Inleiding	197
2	Klinisch-diagnostische criteria	198
3	Tumoren	199
4	NF1 als vorm van RASopathie	199
10.2	Neurofibromatose type 2	201
1	Inleiding	201
2	Klinisch-diagnostische criteria	202
3	Tumorspectrum	202
10.3	Schwannomatose	205
11	Niercelcarcinoom	207
1	Inleiding	207
2	Moleculaire pathogenese en behandeling	208
3	Erfelijk niercelcarcinoom	213
3.1	Diagnostiek	216
3.2	Surveillance en behandeling	217

11.1	Ziekte van von Hippel-Lindau	219
1	Inleiding	219
2	Klinisch beeld	221
	2.1 Cerebellaire hemangioblastomen	221
	2.2 Retinahemangioblastomen	222
	2.3 Niercelcarcinoom	223
	2.4 Feochromocytoom, hoofd-halsparaganglioom	225
	2.5 Pancreascysten en -tumoren	225
	2.6 Binnenoortumoren	225
	2.7 Cystadenomen van de epididymis	226
3	Moleculaire genetica	226
4	Surveillance en behandeling	226
11.2	Overige erfelijke syndromen	229
1	Birt-hogg-dubésyndroom	229
	1.1 Huidverschijnselen	229
	1.2 Longcysten en pneumothorax	230
	1.3 Niercelcarcinoom	231
	1.4 Overige tumoren	231
	1.5 Moleculaire genetica	232
	1.6 Diagnose, surveillance, behandeling	233
2	Hereditaire leiomyomatose en niercelcarcinoom	235
	2.1 Cutane leiomyomen	237
	2.2 Uterusmyomen	238
	2.3 Niercelcarcinoom	239
	2.4 Overige verschijnselen	239
	2.5 Diagnose, surveillance, behandeling	241
3	Tubereuzesclerosecomplex (TSC)	242
4	Hereditair papillair niercelcarcinoom	244
5	<i>BAP1</i> -tumorsyndroom	246
6	Overige syndromen	247
11.3	Familiair niercelcarcinoom	249
12	Ovariumcarcinoom	251
1	Inleiding	251
2	Erfelijk ovariumcarcinoom	253
	2.1 DNA-diagnostiek	253
3	Familiair ovariumcarcinoom	255
4	Preventieve operatie en behandeling	256
	4.1 Preventieve bilaterale salpingo-oöforectomie (pBSO)	256
	4.2 Behandeling	260

5	<i>DICER1</i> -syndroom	262
13	Pancreascarcinoom	265
1	Inleiding	265
2	DNA-diagnostiek	266
3	Surveillance	268
4	Behandeling	269
14	Paraganglioom	271
1	Inleiding	271
2	Klinisch beeld	272
3	Gastro-intestinale stromatumoren (GIST)	274
4	Niercelcarcinoom	275
5	Moleculaire genetica	275
6	Diagnostiek, surveillance en behandeling	276
15	Prostaatcarcinoom	279
1	Inleiding	279
2	Hereditair prostaatcarcinoom	281
	2.1 Diagnostiek	281
	2.2 Surveillance	283
16	<i>PTEN</i>-hamartoomtumorsyndroom	285
1	Inleiding	285
2	Klinische verschijnselen	285
	2.1 Mucocutane verschijnselen	285
	2.2 Macrocefalie	287
	2.3 Maligne tumoren	287
	2.4 Lhermitte-Duclos	289
	2.5 Vaatafwijkingen	290
3	Diagnostiek, surveillance, behandeling	290
17	Schildkliercarcinoom	293
1	Inleiding	293
2	Erfelijk en familiair schildkliercarcinoom	294
	Literatuur	297
	Over de auteur	371
	Zakenregister	373
	Namenregister	388
	Verantwoording figuren	389

Voorwoord

Er zijn nieuwe technieken ontwikkeld voor DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren (next generation sequencing). Deze diagnostiek biedt vele nieuwe mogelijkheden maar roept ook veel nieuwe vragen op. Daarnaast hebben huidige inzichten in de moleculaire pathogenese van kanker geleid tot targeted behandelingen, voor sporadische en voor erfelijk bepaalde tumoren. Hiermee is de plaats van de klinische genetica in de oncologie sterk aan het veranderen.

De klinisch geneticus wordt steeds meer betrokken bij vragen rond diagnostiek, surveillance en behandeling. De specialist uit de oncologische disciplines doet in toenemende mate een beroep op de nieuwe mogelijkheden van erfelijkheidsonderzoek.

Dit boek is bedoeld om de betrokkenen een kort overzicht van de klinische oncogenetica te bieden. Daarbij is gepoogd om niet alleen feiten weer te geven, maar ook de ontwikkeling van inzichten en argumenten waarop aanbevelingen zijn gebaseerd.

Nederlandse richtlijnen over erfelijke tumoren zijn te vinden op www.oncoline.nl en op www.vkgn.org. Overige bronnen voor erfelijke tumoren zijn onder meer:

- ▶ Matloff ET. Handbook of clinical cancer genetics. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2013;
- ▶ Jacobs C, Webb P, Robinson L, editors. Genetics for health professionals in cancer care. From principles to practice. Oxford: Oxford University Press, 2014;
- ▶ Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C, Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. London: Springer, 2014;
- ▶ Pichert G, Jacobs C, editors. Rare hereditary cancers. London: Springer, 2016;
- ▶ de richtlijnen van het National Cancer Comprehensive Network (www.nccn.org);
- ▶ de Familial Cancer Database (www.familialcancerdatabase.nl).

Om praktische redenen is een beperking aangebracht in het aantal onderwerpen. Zo worden tumoren op de kinderleeftijd slechts behandeld voor zover zij deel uitmaken van tumorsyndromen die ook op volwassen leeftijd optreden. Sommige onderwerpen zijn in meer detail behandeld dan andere (een relatief korte beschrijving is gegeven van onderwerpen, waarover recent richtlijnen zijn gepubliceerd); deels zijn de keuzes ingegeven door persoonlijke interesses en ervaring.

De volgende collega's heb ik verzocht om delen van het manuscript door te nemen en van commentaar te voorzien. Hen ben ik veel dank verschuldigd voor vele opbouwende kritische kanttekeningen en suggesties en waar nodig correcties.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof.dr. Evelien Dekker, maagdarmlieverarts

Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Dr. Axel Bex, uroloog

Prof.dr. Egbert F. Smit, longarts

Dr. Gabe S. Sonke, internist-oncoloog, epidemioloog

Prof.dr. Emiel J. Th. Rutgers, chirurg-oncoloog
Dr. Mariëlle W.G. Ruijs, klinisch geneticus
Dr. Monique E. van Leerdam, maagdarmlieverarts
Dr. Maartje J. Vogel, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica

Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

Dr. Winand N.M. Dinjens, moleculair bioloog
Dr. Esther Korpershoek, wetenschappelijk onderzoeker
Dr. Pim G.N.J. Mutsaers, internist-hematoloog
Dr. Caroline M. Seynaeve, internist-oncoloog

KU Leuven, België

Prof.dr. Eric Legius, klinisch geneticus

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof.dr. Wilma Bergman, dermatoloog
Dr. Frederik J. Hes, klinisch geneticus
Dr. Remco van Doorn, dermatoloog
Prof.dr. Hans F.A. Vasen, internist

Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

Prof.dr. Noline Hoogerbrugge, internist
Dr. C. Marleen Kets, klinisch geneticus
Prof.dr. Bart (L.A.L.M.) Kiemeneij, epidemioloog

Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof.dr. Truuske (G.H.) de Bock, epidemioloog
Prof. dr. Marian J.E. Mourits, oncologisch gynaecoloog
Dr. Jan C. Oosterwijk, klinisch geneticus

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof.dr. Gerlof D. Valk, internist-endocrinoloog

Voorts dank ik dr. Otto Visser, arts, Integraal Kankercentrum Nederland, voor advies over gebruik van de cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie.

Vanzelfsprekend zijn resterende tekortkomingen voor rekening van de auteur.

De tekst is bedoeld als achtergrondinformatie. Als regel zal bij de besluitvorming in de patiëntenzorg gevaren worden op recente literatuurgegevens en richtlijnen en uiteindelijk op de individuele patiënt- en familiegegevens, in multidisciplinair overleg.

Van harte hoop ik dat dit boek in een behoefte voorziet en dat de gemaakte selecties goed uitpakken. Graag houd ik mij aanbevolen voor commentaren en suggesties.

Dit boek is ingegeven door de klinische praktijk, met als inspiratiebronnen de patiënten en families en mijn collega's uit de verschillende disciplines. Hen ben ik veel dank verschuldigd. Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn familie en vrienden.

Dr. Fred H. Menko, klinisch geneticus

Polikliniek Familiaire Tumoren, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

f.menko@nki.nl

Klinische genetica in de oncologie

R. van Doorn

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
Remco van Doorn
E-mail: rvandoorn@lumc.nl*

Dit onlangs verschenen boek is gewijd aan de erfelijke aanleg voor kanker en erfelijke tumorsyndromen in het bijzonder. In 17 hoofdstukken en 390 pagina's worden de klinische kenmerken, diagnostische criteria, genetische basis en oncologische screening van deze groep aandoeningen op heldere wijze uiteengezet.

Het boek is samengesteld door dr. Fred Menko, als klinisch geneticus met oncologische oriëntatie werkzaam in het AvL/NKI en eerder in VUmc. Toepassing van next generation sequencing en microarraytechnologie heeft in de laatste jaren nieuwe inzichten in de erfelijke oorzaken van kanker gegeven. Ook de diagnostiek bij verdenking op het bestaan van erfelijk verhoogd risico op kanker is geavanceerder geworden door introductie van genpanel, exoom en genoomsequentieanalyse. Er is ruim aandacht in het boek voor nieuwe inzichten in ziektemechanismen en diagnostische mogelijk-



*Auteur: Fred H. Menko
Uitgever: Uitgeverij de Tijdstroom, 2017
Aantal pagina's: 392
ISBN: 9789058983046*

heden, die een kleine revolutie in het vakgebied betekenen. Als orgaansysteem neemt de huid een belangrijke plaats in binnen de oncogenetica, omdat ongeveer de helft van de ongeveer honderd nu gekende syndromen gepaard gaat met huidafwijkingen. Er zijn syndromen met maligne huidtumoren zoals basaalcelnaevussyndroom en erfelijk melanoom. Ook zijn er syndromen waarbij er benigne huidtumoren ontstaan, waaronder neurofibromatose type I en hereditaire leiomyomatose. Daarnaast zijn er syndromen gekenmerkt door beperkte cutane manifestaties en verhoogd risico op ontwikkeling van interne maligniteiten, waarvan het peutz-jegherssyndroom en gardnersyndroom voorbeelden zijn.

De dermatoloog kan een belangrijke rol spelen bij de diagnostiek van tumorsyndromen door soms subtiele huidafwijkingen te herkennen als cutane manifestatie hiervan. Hierbij kan gedacht worden aan fibrofolliculomen in het gelaat en pigmentaties op de lippen. Dit maakt dat het boek dat gericht is op alle artsen betrokken bij de diagnostiek en

behandeling van patiënten met kanker nog meer relevant is voor de dermatoloog. De zorg voor patiënten met erfelijke tumorsyndromen is multidisciplinair en de bespreking van de ziektebeelden heeft een disciplineoverstijgend karakter.

Voor de dermatoloog zijn de meest relevante hoofdstukken gewijd aan erfelijk melanoom, basaalcelnaevus syndroom, neurofibromatose, birt-hoggdubésyndroom, hereditaire leiomyomatose, PTEN-hamartoomtumorsyndroom, BAP1-tumorsyndroom en tubereuze sclerose. Er is beperkt aandacht voor de verschillende vormen van xeroderma pigmentosum.

De hoofdstukken bevatten foto's die de klinische symptomen en ook cutane manifestaties fraai illustreren. De vele figuren en tabellen verhelderen epidemiologische gegevens, diagnostische criteria en de celbiologische consequenties van de oorzakelijke gendefecten. Klinische genetica in de oncologie is een inzichtelijk werk dat een plaats verdient op de boekenplank van de dermatoloog die zich met dermato-oncologie of genodermatosen bezighoudt.

Boek - Klinische genetica in de Oncologie

Recensie door Isa Houwink, huisarts, huisarts-docent LUMC, Hoofddocent Genetica Huisartsopleiding Nederland:

Dr. Fred Menko, klinisch geneticus in het Antoni van Leeuwenhoek, heeft ook voor de huisartsenpraktijk een zeer overzichtelijk handboek geschreven over Klinische genetica in de oncologie.

Aan de hand van verschillende ziektebeelden die soms familiair en soms erfelijk kunnen zijn gaat hij in op de verschillende genetische achtergronden van deze aandoeningen. Ziekten als colorectaal carcinoom, Lynchsyndroom, mammacarcinoom en minder vaak voorkomende erfelijke tumoren (zoals paraganglioom en ziekte van von Hippel-Lindau) worden tot in detail behandeld. Details die soms moeilijk te vinden zijn op internet en waar je anders moeilijk te interpreteren artikelen voor moet lezen. Iets waar de gemiddelde huisarts geen zin of tijd voor heeft.

Huisartsen worden steeds vaker geconfronteerd met genetica en vragen rondom erfelijke vormen van kanker bij hun patiënten. Next generation sequencing geeft als nieuwe techniek enorme hoeveelheid informatie en kan het inzicht in het ontstaan van kanker doen toenemen. Verschillende erfelijke aanlegfactoren kunnen het verhoogde risico op kanker verklaren, iets waar ook huisartsen hun weg in dienen te vinden als het gaat om tijdige preventie, verwijzing, vroege opsporing en het zo mogelijk maken van doelgerichte behandeling of preventieve operaties (zoals bilaterale mastectomie na het vinden van een BRCA2 mutatie bij iemand met hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker). Om te eindigen met de Inleiding: een overzichtelijk hoofdstuk waarin de klinische en moleculaire diagnose, het risico op kanker, psychosociale aspecten, criteria voor verwijzing onder andere worden besproken.

Wat mij betreft had de huisarts als poortwachter, zeker in het Nederlandse zorgsysteem, een grotere rol in dit boek mogen krijgen. Zeker omdat wij binnen de ketenzorg rondom kankerpatiënten en preventie van kanker een steeds grotere rol hebben. Dankzij dit boek met up to date informatie rondom oncogenetica, kunnen wij als huisarts de informatie te vinden via huisartsengenetica.nl een plek geven.