

# Kanker in de familie: wanneer is genetisch onderzoek geïndiceerd?

## INLEIDING

Het identificeren van families met een erfelijke predispositie voor kanker is van belang in verband met de mogelijkheid van secundaire preventie. Door regelmatig onderzoek van (gezonde) familieleden kan men tumoren in een vroeg of premaligne stadium ontdekken, wat gunstig is voor de prognose. Naast de mogelijkheid van preventie is herkenning ook van belang omdat de behandeling van erfelijke kanker kan afwijken van die van niet-erfelijke kanker. De huisarts speelt, vanwege de poortwachtersfunctie, een zeer belangrijke rol in het selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor evaluatie in een klinisch-genetisch centrum.

Jaarlijks verstrekken afdelingen Klinische Genetica in Nederland ruim 35.000 erfelijkheidsadviezen. Omdat op dit moment 40% van alle consulten binnen de klinische genetica over vragen rond kanker in de familie gaat, is de onco-genetica een belangrijk onderdeel van de klinische genetica.

Wij bespreken hier de vier meest voorkomende erfelijke tumoren (mammacarcinoom, colorectaal carcinoom, melanoom en prostaatacarcinoom), met bijzondere aandacht voor de herkenning ervan en voor de verwijscriteria die de huisarts in de praktijk kan gebruiken. Verder gaan we in op de overwegingen rond genetische diagnostiek en lichten we

het belang van counseling (erfelijkheidsadvisering) in een klinisch-genetisch centrum toe.

## KANKER EN ERFELIJKHEID

Circa 5-10% van veel voorkomende vormen van kanker, zoals borst- en darmkanker, is erfelijk bepaald. Het gaat meestal om autosomaal dominante overerving, waardoor kinderen van een aangedane ouder 50% kans hebben om de aanleg te erven en de afwijking zowel door mannen als vrouwen doorgegeven kan worden.

Kenmerkend voor erfelijke vormen van kanker is dat de tumoren op jonge leeftijd ontstaan, dat er multipale primaire tumoren aanwezig zijn, al dan niet in verschillende organen, en dat naaste verwanten dezelfde of aan het tumorsyndroom geassocieerde tumoren hebben. Bij een familiale belasting in beide takken van de familie wordt voor de paternale en de maternale tak een aparte risico-inschatting gemaakt. [Tabel 1] geeft een overzicht van algemene indicaties voor verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum die de huisarts in de dagelijkse praktijk kan gebruiken bij vermoeden van een erfelijke predispositie voor kanker. Het vermoeden kan gebaseerd zijn op patiëntgegevens, familiegegevens of op een combinatie van deze twee.

## MAMMACARCINOOM

Mammacarcinoom is de meest voorkomende tumor bij vrouwen in de westerse wereld.<sup>1</sup> In 2011 werd de diagnose mammacarcinoom in Nederland bij ongeveer 14.000 vrouwen gesteld. Een vrouw heeft ruim 10% kans om gedurende haar leven mammacarcinoom te krijgen.<sup>2</sup> Bij de meesten wordt de diagnose in de leeftijd 50-75 jaar gesteld. De grootste risicofactor voor mammacarcinoom is een positieve familieanamnese;

## Samenvatting

Potjer TP, Hes FJ, Van Asperen CJ. Kanker in de familie: wanneer is genetisch onderzoek geïndiceerd? *Huisarts Wet* 2013;56(10):528-33.

Ongeveer 5-10% van de veel voorkomende vormen van kanker is erfelijk bepaald. De huisarts zal daarom in de praktijk regelmatig te maken krijgen met vragen over erfelijkheid van kanker en heeft een belangrijke rol in het selecteren en doorverwijzen van patiënten die in aanmerking komen voor genetisch onderzoek. Niet alleen een belaste familieanamnese, maar ook jonge leeftijd bij diagnose en de aanwezigheid van verschillende tumoren bij een patiënt zijn aanwijzingen voor erfelijke belasting. Van de erfelijke tumoren waarbij DNA-diagnostiek mogelijk en zinvol is, zijn mammacarcinoom, colorectaal carcinoom en melanoom de meest voorkomende. Voor deze tumoren zijn criteria opgesteld wanneer verwijzing naar een afdeling Klinische Genetica geïndiceerd is. De verwijzing kan gebaseerd zijn op patiëntgegevens, op familiegegevens of op beide. Het identificeren van mensen met een erfelijke belasting voor kanker is van belang, omdat dit de mogelijkheid biedt tot secundaire preventie, niet alleen bij de patiënt zelf, maar ook bij familieleden.

## De kern

- De huisarts krijgt regelmatig te maken met vragen over erfelijkheid van kanker en heeft een belangrijke rol in het selecteren en doorverwijzen van patiënten voor genetisch onderzoek.
- De meest voorkomende erfelijke tumoren zijn mammacarcinoom, colorectaal carcinoom en melanoom. Voor elk van deze tumoren zijn criteria voor verwijzing opgesteld die de huisarts kan gebruiken in de dagelijkse praktijk.
- Een vierde potentieel erfelijke tumor waarmee de huisarts veel te maken krijgt, is prostaatacarcinoom. Omdat DNA-diagnostiek voor deze tumor nog niet mogelijk is, vindt periodiek onderzoek naar prostaatacarcinoom bij erfelijk belaste families voornamelijk alleen in onderzoeksverband plaats.
- Het identificeren van mensen met een erfelijke belasting voor kanker is belangrijk in verband met secundaire preventie. Het erfelijkheidsonderzoek wordt uitgevoerd in tien poliklinieken en daaraan gelieerde buitenpoli's (voor een overzicht zie [www.vkgn.org/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica](http://www.vkgn.org/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica)).

**Tabel 1** Algemene indicaties voor erfelijkheidsonderzoek naar mogelijk tumorsyndroom

| Op basis van patiëntgegevens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Op basis van familiegegevens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>De patiënt heeft een voor een erfelijk tumorsyndroom kenmerkend klinisch beeld, bijvoorbeeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ adenomateuze polyposis (&gt; 100 adenomen) in het colon of rectum (familiaire adenomateuze polyposis);</li> <li>■ hamartomateuze poliepen in het maag-darmkanaal en pigmentaties op de lippen (peutz-jegherssyndroom).</li> </ul> <p>De patiënt heeft een klinisch beeld dat niet karakteristiek is, maar wel een erfelijke aanleg suggereert (ook bij negatieve familieanamnese), meestal door jonge leeftijd bij diagnose of door multipole primaire tumoren, bijvoorbeeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ een patiënte met mammacarcinoom &lt; 40 jaar;</li> <li>■ een patiënte met mamma- en ovariumcarcinoom;</li> <li>■ een patiënt met colorectaal carcinoom &lt; 50 jaar;</li> <li>■ een patiënte met colorectaal en endometriumcarcinoom;</li> <li>■ een patiënt met dubbelzijdig niercelcarcinoom;</li> <li>■ een patiënt met feochromocytoom &lt; 50 jaar.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Twee eerstegraadsverwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, van wie één &lt; 50 jaar bij diagnose.</li> <li>■ Drie of meer naaste verwanten met dezelfde tumor of met geassocieerde tumoren, van wie één &lt; 50 jaar bij diagnose (wijst in de regel op een erfelijk tumorsyndroom).</li> <li>■ In twijfelgevallen wordt geadviseerd telefonisch contact op te nemen met de klinisch geneticus.</li> </ul> |

ongeveer 15% van de borstkankerpatiënten heeft ten minste één eerste- of tweedegraadsfamilielid met dezelfde tumor. Bij ongeveer 5-10% is ook daadwerkelijk sprake van een dominant overervingspatroon. De huisarts kan te maken krijgen met twee vragen: wanneer is er een indicatie voor extra screenend onderzoek en wanneer moet de patiënt verwezen worden naar een klinisch geneticus? De *Richtlijn mammacarcinoom* van IKNL/NABON bevat flowcharts die de huisarts een handvat kunnen bieden bij het beantwoorden van deze vragen.<sup>3</sup> De gebruikte criteria zijn ook terug te vinden in [tabel 2] en [tabel 3].

**Tabel 2** Kenmerken en verwijscriteria erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom

| Etiologie mutaties in BRCA1 en BRCA2, autosomaal dominant |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vrouwen                                                   | <p>mamma-, ovarium-, en/of tubacarcinoom op relatief jonge leeftijd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ lifetime-risico op mammacarcinoom: 60-80%</li> <li>■ verhoogd risico op tweede primair mammacarcinoom (maximaal 60%)</li> <li>■ verhoogd risico op ovarium- of tubacarcinoom bij BRCA1 (30-60%) en bij BRCA2 (5-20%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mannen                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ verhoogd risico op mammacarcinoom bij BRCA2 (7%)</li> <li>■ verhoogd risico op prostaatacarcinoom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Verwijs-criteria                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ mammacarcinoom &lt; 40 jaar, bij patiënte zelf of bij een eerstegraadsverwant</li> <li>■ bilateraal mammacarcinoom of verschillende tumoren in één mamma waarvan de eerste tumor &lt; 50 jaar, bij vrouw zelf of eerstegraadsverwant</li> <li>■ ovariumcarcinoom bij vrouw zelf of bij eerstegraadsverwant</li> <li>■ mannelijke eerstegraadsverwant met mammacarcinoom</li> <li>■ twee of meer eerstegraadsverwanten met mammacarcinoom &lt; 50 jaar</li> <li>■ drie of meer eerste- of tweedegraadsverwanten met mammacarcinoom, waarvan ten minste één &lt; 50 jaar</li> <li>■ mammacarcinoom &lt; 50 jaar en prostaatacarcinoom &lt; 60 jaar in dezelfde tak van de familie</li> </ul> |

**Tabel 3** Indicaties voor periodiek onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek naar borstkanker

| Leeftijd   | 40-50 jaar                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frequentie | jaarlijks                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Situatie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ één eerste- en één tweedegraadsverwant met mammacarcinoom &lt; 50 jaar (gemiddeld).</li> <li>■ twee eerstegraadsverwanten met mammacarcinoom &lt; 60 jaar.</li> <li>■ drie of meer eerste- of tweedegraadsverwanten met mammacarcinoom ongeacht leeftijd.</li> </ul> |

## BRCA1 en BRCA2

Er zijn momenteel twee 'borstkankergenen' bekend, BRCA1 en BRCA2, die een belangrijke rol spelen in families met mammacarcinoom. De aanwezigheid van ovariumcarcinoom maakt de kans op een mutatie in een van deze genen het grootst. Het is bekend dat vrouwen met Joodse voorouders een vijf- tot tienmaal verhoogde kans hebben dat ze drager zijn van een BRCA1- of BRCA2-mutatie. De kans dat een drager op enig moment tijdens het leven mammacarcinoom zal ontwikkelen, is 60-80% (zes- tot achtmaal hoger dan in de algemene bevolking). Ook het risico op ovariumcarcinoom is aanzienlijk verhoogd, maar per gen verschillend: bij de BRCA1-mutatie is het 30-60%, bij de BRCA2-mutatie 5-20%. Het bevolkingsrisico op ovariumcarcinoom is ongeveer 1%.

Mannelijke dragers van een mutatie in het BRCA2-gen hebben een risico van ongeveer 7% om mammacarcinoom te krijgen; voor dragers van een BRCA1-mutatie is de kans op mammacarcinoom niet duidelijk verhoogd. Mogelijk hebben mannelijke dragers van een van beide mutaties ook een verhoogde kans op prostaatacarcinoom. Periodiek onderzoek naar prostaatacarcinoom bij deze mannen gebeurt momenteel alleen in onderzoeksverband, omdat nog niet duidelijk is op welke manier dit moet.

[Tabel 2] geeft een overzicht van de klinische kenmerken van erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom op basis

## Abstract

Potjer TP, Hes FJ, Van Asperen CJ. *Cancer in the family: when is genetic testing necessary?* Huisarts Wet 2013;56(10):528-33.

About 5-10% of common cancers are hereditary. For this reason, general practitioners are frequently asked questions about the hereditary nature of cancer and have an important role in determining who should be referred for genetic testing. Not only cancer in the family but also a young age at cancer diagnosis and the presence of multiple tumours are indicators of a hereditary risk of cancer. Breast cancer, colorectal cancer, and melanoma are the most common hereditary cancers for which DNA screening is possible and useful, and criteria have been established for the referral of affected individuals to a department of clinical genetics. Referral is based on patient data, family history, or both. It is important to identify individuals at risk of hereditary cancer because this provides the opportunity for secondary prevention, not only for patients but also for their relatives.

van een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Deze tabel bevat ook de verwijscriteria die de huisarts als leidraad kan gebruiken. Opgemerkt moet worden dat de familieanamnese niet van doorslaggevend belang hoeft te zijn: een mammacarcinoom dat op jonge leeftijd of bilateraal optreedt, is al genoeg reden voor verwijzing. Op basis van twee recente onderzoeken is de huidige opvatting dat alle patiënten met een diagnose ovariumcarcinoom, ongeacht histologisch type, leeftijd en familieanamnese, verwezen moeten worden naar een klinisch geneticus.<sup>4,5</sup> Deze aanbeveling zal ook worden opgenomen in de IKNL-richtlijn *Erfelijk ovariumcarcinoom*, die naar verwachting in 2013 verschijnt. Via [www.erfelijkkekanker.nl](http://www.erfelijkkekanker.nl) kan de huisarts een online verwijstest doen om te beoordelen of er bij de patiënt sprake is van een verhoogd risico op erfelijk mammacarcinoom.

Vrouwelijke dragers van een BRCA-mutatie komen vanaf hun 25<sup>e</sup> in aanmerking voor intensief periodiek onderzoek van de borsten. Periodiek onderzoek zal de kans op overlijden ten gevolge van mammacarcinoom echter niet tot nul reduceren. Daarom zijn er vrouwen die kiezen voor een preventieve mastectomie. Voor mannelijke mutatiedragers is geen extra periodiek onderzoek nodig.

Periodiek gynaecologisch onderzoek naar ovariumcarcinoom is helaas niet effectief gebleken. Een profylactische bilaterale salpingo-ovariëctomie wordt daarom geadviseerd voor vrouwelijke mutatiedragers met een compleet gezin, vanaf 35-jarige (BRCA1) of 40-jarige (BRCA2) leeftijd. Bijkomend voordeel is dat na deze operatie de kans op mammacarcinoom sterk gereduceerd is.

Een veelgestelde vraag is of orale anticonceptiva al dan niet gecontra-indiceerd zijn bij gezonde draagsters van een BRCA-mutatie. Hoewel enkele onderzoeken rapporteerden dat pilgebruik het risico op mammacarcinoom bij gezonde mutatiedraagsters verhoogt tot ongeveer 1,5 keer het uitgangsrisico,<sup>6,7</sup> blijkt uit een recente meta-analyse dat de huidige orale anticonceptiva bij deze groep het risico op mammacarcinoom niet duidelijk verhogen.<sup>8</sup> Voor gezonde draagsters van een BRCA-mutatie hoeft pilgebruik daarom vooralsnog niet te worden afgeraden. Wel zouden zij een niet-systemische vorm van anticonceptie kunnen overwegen (spiraaltje, condooms). Hormonale substitutietherapie voor overgangsklachten zou bij voorkeur zo kort mogelijk gegeven moeten worden.

#### Familiair mammacarcinoom

Soms kan in een familie met een duidelijke belasting voor mammacarcinoom geen mutatie in BRCA1 of BRCA2 worden aangetoond, of is om andere redenen een DNA-test niet mogelijk. Dan is het risico op mammacarcinoom bij gezonde vrouwen uit die familie alleen te berekenen aan de hand van de familiegeschiedenis; in dat geval spreken we van 'familiaal mammacarcinoom'. De risico-inschatting voor gezonde verwanten is in dat geval afhankelijk van het aantal aangedane vrouwen in de familie, de graad van verwantschap en de leeftijd bij diagnose. Verder speelt bij de risicoberekening

bilateraliteit een rol. Men onderscheidt drie categorieën: een *lifetime*-risico < 20% (licht verhoogd ten opzichte van het normale risico van 10%), 20-30% (matig verhoogd) en 30-40% (sterk verhoogd). Omdat de erfelijke predispositie van een gezonde vrouw uit een familie met mammacarcinoom zonder aangetoonde mutatie niet bepaald kan worden, neemt men als hoogste risicocategorie (30-40%) de helft van het hoogst bekende risico voor draagsters van de mutatie (60-80%). Een cumulatief risico van  $\geq 20\%$  is een indicatie voor periodiek onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker (BOB). [Tabel 3] geeft aan wanneer de huisarts niet naar een klinisch geneticus hoeft te verwijzen maar wel periodiek onderzoek buiten het BOB moet aanvragen. Dit periodieke onderzoek bestaat uit jaarlijks een mammografie voor vrouwen van 40 tot 50 jaar.

#### COLORECTAAL CARCINOOM

Colorectaal carcinoom is evenals mammacarcinoom een veelvoorkomende tumor in westerse landen.<sup>1</sup> In 2011 werd de diagnose in Nederland ongeveer 13.000 keer gesteld.<sup>2</sup> Bij een aanzienlijk deel (15-30%) van de patiënten is een familiale clustering aan te wijzen, die een erfelijke aanleg plausibel maakt. Bij ongeveer 5% kan een erfelijk defect worden aangetoond. Dat betekent dat bij de rest van de families met een clustering van darmkanker vooralsnog niet bekend is welke erfelijke factoren mogelijk een rol spelen en wordt er gesproken van familiair colorectaal carcinoom (FCC). De drie belangrijkste syndromen waarvan genmutaties bekend zijn, zijn het lynchsyndroom (voorheen hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom, HNPCC) en de twee polyposissyndromen FAP (familiaire adenomateuze polyposis) en MAP (MUTYH-geassocieerde polyposis). [Tabel 4] geeft een overzicht van de klinische kenmerken en de verwijscriteria van deze drie tumorsyndromen. Via [www.erfelijkkekanker.nl](http://www.erfelijkkekanker.nl) kan de huisarts ook een online verwijstest doen om te beoordelen of een patiënt een verhoogd risico heeft op erfelijke darmkanker. Omdat de huisarts in de praktijk nauwelijks te maken zal krijgen met de polyposissyndromen, komen de belangrijkste kenmerken alleen in [tabel 4] aan de orde. Voor meer informatie verwijzen we naar de multidisciplinaire *Richtlijn coloncarcinoom* uit 2008.<sup>9</sup>

#### Lynchsyndroom

Het lynchsyndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in een van de DNA-mismatch-repairgenen (MMR-genen). Draggers van een mutatie in één van deze genen hebben een sterk verhoogd risico op colorectaal carcinoom (25-70%), dat vaak vóór het 50<sup>e</sup> jaar ontstaat en zich rechtszijdig in het colon bevindt, terwijl niet-erfelijke tumoren juist veelal in het distale gedeelte van het colon zijn gelokaliseerd. Vrouwelijke mutatiedragers hebben een sterk verhoogd risico op endometriumcarcinoom (25-70%). Er is bovendien een verhoogde kans (maximaal 15%) op het ontwikkelen van diverse andere tumoren. In [tabel 4] staan de verwijscriteria voor klinische genetica. Er zijn diverse moleculair-genetische technieken om de diagnose lynchsyndroom aan te tonen dan wel uit te sluiten

**Tabel 4** Kenmerken en verwijscriteria erfelijk colorectaal carcinoom

| Aandoening                             | Categorie           | Criterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lynchsyndroom                          | Etiologie           | mutatie in een van de mismatch-repairgenen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), autosomaal dominante overerving. 3-4% van alle colorectale carcinomen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                        | Klinische kenmerken | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>lifetime</i>-risico op colorectaal carcinoom met 70 jaar: 25-70%</li> <li>■ gemiddelde leeftijd bij diagnose colorectaal carcinoom 45 jaar</li> <li>■ voorkeurslokalisatie van colorectale tumoren proximale deel van colon (60%)</li> <li>■ multipole primaire tumoren: 18%</li> <li>■ kans op tweede primaire tumor na 10 jaar: 10-15%</li> </ul> andere tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>lifetime</i>-risico op endometriumcarcinoom met 70 jaar 25-70%</li> <li>■ licht verhoogd risico (&lt; 15%) op carcinoom van maag, dunne darm, pyelum, ureter, ovarium, hersenen, galwegen, pancreas en talgklieradenoom/carcinoom</li> </ul> |
|                                        | Verwijscriteria     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ colorectaal carcinoom &lt; 50 jaar</li> <li>■ synchrone of metachrone lynchsyndroomgeassocieerde carcinomen, ongeacht leeftijd</li> <li>■ colorectaal carcinoom en eerstegraads verwant met een lynchsyndroomgeassocieerde tumor, één van beide &lt; 50 jaar</li> <li>■ colorectaal carcinoom met twee of meer eerste- of tweedegraadsverwanten met een lynchsyndroomgeassocieerde tumor, ongeacht de leeftijd</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Familiële adenomateuze polyposis (FAP) | Etiologie           | mutatie in APC, autosomaal dominante overerving (15-20% de novo), 1% van alle colorectale carcinomen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                        | Klinische kenmerken | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ &gt; 100 adenomateuze poliepen in colon en rectum</li> <li>■ ontstaan vanaf 10-30 jaar</li> <li>■ risico op colorectaal carcinoom tussen 35-45 jaar 100%</li> <li>■ andere tumoren/afwijkingen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ maagpoliepen 25-60%</li> <li>■ duodenumpoliepen 50-90% (&lt; 5% ontaardt maligne)</li> <li>■ desmoidtumoren 15%</li> <li>■ osteomen (75-90%), congenitale hypertrofie van het retinapigment (60-90%), epidermoidcysten (50%)</li> </ul> </li> <li>■ zeldzaam: tumoren van schildklier, lever, hersenen.</li> </ul>                                                                                       |
|                                        | Verwijscriteria     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ &gt; 10 adenomateuze poliepen in colon en rectum</li> <li>■ eerstegraadsverwanten uit FAP-familie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)    | Etiologie           | mutatie in MUTYH, autosomaal recessieve overerving. < 1% van alle colorectale carcinomen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                        | Klinische kenmerken | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ tientallen tot honderden adenomateuze poliepen in colon en rectum</li> <li>■ risico op colorectaal carcinoom 60-70%, gemiddelde leeftijd 50 jaar</li> <li>■ andere tumoren: duodenumadenomen 17% (4% ontaardt maligne), licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en op talgklieradenomen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                        | Verwijscriteria     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ≥ 10 adenomen, met of zonder colorectaal carcinoom</li> <li>■ ≥ 3 adenomen &lt; 30 jaar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

bij een aangedaan familielid. Draggers van een mutatie in één van de MMR-genen krijgen het advies elke twee jaar een colonoscopie te laten verrichten vanaf 25-jarige leeftijd. Bij vrouwen kan vanaf 35 jaar éénmaal per jaar gynaecologisch onderzoek plaatsvinden om endometriumcarcinoom in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen. Bij een voltooid gezin kan profylactische hysterectomie overwogen worden, gecombineerd met een bilaterale ovariëctomie.

#### Familiair colorectaal carcinoom

Bij een relatief grote groep patiënten kan het lynchsyndroom niet met moleculair-genetische diagnostiek worden aangetoond, maar blijft de familieanamnese wel belast. Deze groep colorectale carcinomen noemt men familiair colorectaal carcinoom (FCC). Op basis van de familieanamnese en leeftijd bij diagnose kan men een risicoschatting maken voor familieleden [tabel 5]. Vanaf een driemaal verhoogd risico wordt eerstegraadsverwanten van personen met colorectaal carcinoom geadviseerd om vanaf 45-jarige leeftijd elke zes jaar een colonoscopie te laten verrichten.

#### MELANOOM

In 2011 werd in Nederland bij ongeveer 5000 personen de diagnose melanoom gesteld.<sup>2</sup> Als een melanoom voorkomt bij twee eerstegraadsverwanten of bij drie eerste- of tweedegraadsverwanten, spreekt men van het *familial atypical multiple mole melanoma syndrome* (FAMMM-syndroom). [Tabel 6] geeft de kenmerken en verwijscriteria. Dit is dus een klinische diagnose die bij ongeveer 10% van alle gevallen van melanoom gesteld wordt. Het melanoom behoort met het mamma- en het colorectaal carcinoom

**Tabel 5** Relatief risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij belaste familieanamnese

| Familieanamnese                                                                           | Relatief risico* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1 eerstegraadsfamilielid met CRC 50-70 jaar                                               | 2                |
| 1 eerstegraadsfamilielid met CRC < 50 jaar                                                | 3                |
| 1 eerstegraadsfamilielid met CRC 50-70 jaar én 1 tweedegraadsfamilielid met CRC < 70 jaar | 3                |
| 2 eerstegraadsfamilieliden met CRC 50-70 jaar                                             | 4                |
| 2 eerstegraadsfamilieliden met CRC waarvan 1 < 50 jaar                                    | 6                |

\*Bij patiënten ≥ 45 jaar en een RR ≥ 3 wordt zesjaarlijks periodiek onderzoek geadviseerd.

**Tabel 6** Kenmerken en verwijscriteria FAMMM-syndroom

| Etiologie           | Mutaties in CDKN2A (p16) of CDK4, autosomaal dominante overerving                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinische kenmerken | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ lifetime-risico op melanoom circa 70%</li> <li>■ jonge leeftijd bij diagnose</li> <li>■ verhoogde kans op multiple melanomen (30%)</li> <li>■ andere tumoren: pancreascarcinoom (15-20%) in families met p16-Leiden</li> </ul> |
| Verwijscriteria     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ twee eerstegraadsverwanten met melanoom</li> <li>■ drie eerste- of tweedegraadsfamilieleden met melanoom</li> <li>■ cave: familieanamnese met dysplastische naevi en pancreascarcinoom</li> </ul>                              |

tot de meest voorkomende erfelijke tumoren.

Er zijn twee genen bekend die geassocieerd zijn met het FAMMM-syndroom, namelijk *CDKN2A* (p16) en *CDK4*. Een mutatie in p16 komt het meest voor. Bij de meeste Nederlandse families wordt een specifieke mutatie gevonden, p16-Leiden, die terug is te voeren op één gemeenschappelijke stamvader uit de omgeving van Leiden (men noemt dit een *founder*-mutatie). De p16-Leiden-mutatie komt bij ongeveer 40% van de families voor waarin drie of meer familieleden zijn gediagnosticeerd met melanoom. Mensen met een p16-Leiden-mutatie hebben een hoog lifetime-risico op melanoom (70%) en een verhoogde kans op multiple melanomen (30%). Bovendien wordt melanoom vaak ontdekt op relatief jonge leeftijd. Het is bekend dat de p16-Leiden-mutatie, naast een verhoogd risico op melanoom, ook een verhoogd risico geeft op pancreascarcinoom (15-20%).

Mutatiedragers en eerstegraadsfamilieleden uit families die voldoen aan de diagnostische criteria voor FAMMM wordt vanaf 12 jaar jaarlijkse controle door de dermatoloog geadviseerd. Draggers van de p16-Leiden-mutatie krijgen in onderzoeksverband tevens periodiek MRI-onderzoek van het pancreas aangeboden, vanaf 45-jarige leeftijd.

### PROSTAATCARCINOOM

In Nederland werd in 2011 bij ongeveer 11.000 mannen een prostaatcarcinoom vastgesteld.<sup>2</sup> Het is na longkanker de meest voorkomende tumor bij mannen.<sup>1</sup> Familiair prostaatcarcinoom is genetisch heterogeen, wat wil zeggen dat er verschillende genen of genlocaties bekend zijn die geassocieerd zijn met erfelijk prostaatcarcinoom. DNA-diagnostiek is echter nog niet mogelijk. Wel wordt bij erfelijk belaste families in onderzoeksverband periodiek onderzoek gedaan naar prostaatcarcinoom. Daartoe bepaalt men vanaf 50 jaar periodiek het prostaatspecifiek antigeen (PSA) bij de mannen in deze families. Een mutatie in het *BRCA2*-gen verhoogt het risico op prostaatcarcinoom, maar dit lijkt geen belangrijke rol te spelen in families waar alleen prostaatkanker voorkomt. Het is wel belangrijk om er alert op te zijn of in dezelfde tak van de familie prostaatkanker op relatief jonge leeftijd en in combinatie met mammacarcinoom voorkomt: dat kan wijzen op een mutatie in een van de *BRCA*-genen, waarschijnlijk *BRCA2*.

### DE KLINISCH-GENETISCHE PRAKTIJK

DNA-diagnostiek naar erfelijke tumoren is alleen mogelijk in gespecialiseerde poliklinieken. Er zijn in Nederland in totaal tien poliklinieken voor patiënten met erfelijke tumoren, in alle acht universitaire medische centra en in twee gespecialiseerde kankerziekenhuizen (Nederlands Kanker Instituut en Daniel den Hoedkliniek). De klinisch-genetische centra hebben buitenpoli's in de meeste grotere steden (voor een overzicht zie [www.vkgn.org/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica](http://www.vkgn.org/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica)).

De klinisch geneticus beoordeelt of genetisch onderzoek zinvol is, bij welk familielid en welk gen onderzocht moet worden. Een genetische diagnose opent de weg voor secundaire preventie bij de patiënt zelf en voor presymptotisch (voorspellend) onderzoek van gezonde familieleden. Als een mutatie in de familie wordt vastgesteld, kan een presymptomatische test uitsluitel geven of een familielid de mutatie ook geërfd heeft. Draggers van de mutatie komen in aanmerking voor secundaire preventie; familieleden die de mutatie niet geërfd hebben, hoeven niet langer extra controles te ondergaan omdat hun risico op kanker niet verhoogd is ten opzichte van het populatierisico. Een presymptomatische test kan dus onzekerheid over dragerschap wegnemen en onnodig onderzoek voorkomen, en bovendien helpen bij keuzes omtrent het nageslacht.

Het is mogelijk dat in een familie waarin borstkanker, darmkanker of melanoom voorkomt ook na uitvoerig DNA-onderzoek geen mutatie wordt gevonden in een van de tot nu toe bekende genen. Dan blijft de kans bestaan dat er in die familie sprake is van andere, nog onbekende predisponerende genen, maar het kan ook toeval zijn of berusten op leefstijl- of omgevingsfactoren.

De dagelijkse praktijk van het genetisch onderzoek verandert snel. Er zijn nieuwe technieken in aantocht, zoals *whole genome sequencing*, waarmee het DNA verder kan worden uitgelezen en mutaties in nu nog onbekende genen zijn op te sporen. Als deze techniek op grote schaal toegepast wordt, zal er vaker een diagnose gesteld worden.

Erfelijkheidsonderzoek kan ingrijpende gevolgen hebben voor een adviesvrager. Iemand bij wie een mutatie gevonden wordt, zal levenslang een hoog risico op kanker hebben en periodiek onderzoek moeten ondergaan, terwijl voor de (toekomstige) kinderen de kans op dragerschap nu ook 50% geworden is. Het is dus van belang de keuze voor DNA-diagnostiek weloverwogen te maken.<sup>10</sup> Binnen de polikliniek Klinische Genetica is gespecialiseerde psychosociale zorg door een psycholoog of maatschappelijk werker beschikbaar. De consequenties van erfelijkheidsonderzoek voor de verzekering lijken steeds verder af te nemen. Doorgaans is het goed mogelijk om een levensverzekering af te sluiten. Alleen zelfstandig ondernemers die een arbeidsongeschiktheidsverzekering willen afsluiten, moeten zich vooraf goed informeren. Een goed overzicht hierover geeft de publicatie van Bunnik.<sup>11</sup>

## CONCLUSIE

Dit artikel geeft de huisarts enige handvatten voor vraagstukken rond kanker en erfelijkheid in de dagelijkse praktijk. Uitgebreide informatie over erfelijke tumorsyndromen is te vinden op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), waar gedetailleerde oncologische en oncogenetische richtlijnen te vinden zijn. In het 'blauwe boekje' zijn richtlijnen voor diagnostiek en preventie van een breed scala aan erfelijke tumoren samengevat.<sup>12</sup> Tot slot kan de website [www.familialcancerdatabase.nl](http://www.familialcancerdatabase.nl) de huisarts helpen bij het maken van een genetische differentiaaldiagnose wanneer hij vermoedt dat een patiënt een erfelijke vorm van kanker heeft. ■

## LITERATUUR

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- 2 Cijfers over kanker [internet]. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2011. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), geraadpleegd april 2013.
- 3 IKNL/NABON. Mammacarcinoom 2012. Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. Utrecht 2012. [www.oncoline.nl/uploaded/docs/mammacarcinoom/Flowcharts\\_Richtlijn\\_Mammacarcinoom\\_2012.pdf](http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/mammacarcinoom/Flowcharts_Richtlijn_Mammacarcinoom_2012.pdf)
- 4 Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-63.
- 5 Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-7.
- 6 Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- 7 De Bock GH, Tollenaar RA, Papelard H, Vliet Vlieland TP, Devilee P, Cornelisse CJ, et al. Re: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1011-2.
- 8 Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
- 9 Richel DJ, Bemelman WA, Burgers JS, Van der Harst E, Joung IMA, Kuijpers T, et al. Colonicarcinoom: landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2008. [www.cbo.nl/Downloads/326/rl\\_colonc\\_08.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/326/rl_colonc_08.pdf), geraadpleegd juni 2013.
- 10 Menko FH, Ligtenberg MJ, Brouwer T, Hahn DE, Ausems MG. DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:295-8.
- 11 Bunnik E. Erfelijk risico goed te verzekeren. *Medisch Contact* 2012;67:2728-30.
- 12 Vasen HFA, Hes FJ; Werkgroep Klinische Oncogenetica. Erfelijke tumoren: Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Leiden: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren/Vereniging Klinische Genetica Nederland, 2010. [www.stoet.nl/uploads/richtlijnenboekje.pdf](http://www.stoet.nl/uploads/richtlijnenboekje.pdf), geraadpleegd juni 2013.

## Vacature H&W

### Redactielid gevraagd

Elke maand een nieuwe H&W maken is spannend. Het is net zo leuk als gewoon dokter zijn of onderzoek doen. De redactie leest en beoordeelt manuscripten, is voortdurend op zoek naar nieuwe onderzoeksartikelen, aast op bijdragen voor rubrieken, schrijft journaalstukjes en commentaren, en bedenkt plannen hoe we H&W verder kunnen verbeteren.

Elk jaar treedt er een redactielid af en daarom zoeken we nieuwe leden. Per januari 2014 hebben we plaats voor een nieuw redactielid.

#### Taken redactieleden

Redactieleden beoordelen binnengekomen manuscripten en bespreken deze in de maandelijkse vergadering (elke derde donderdag van de maand van 16.00 uur - 19.00 uur).

- Redactieleden begeleiden auteurs bij het herschrijven van manuscripten.
- Redactieleden schrijven geregeld journaalstukjes en ten minste één commentaar per jaar.
- Redactieleden werven auteurs voor de

rubrieken Spreekuur en Import.

- Redactieleden leveren met nieuwe ideeën over inhoud en samenstelling van H&W een bijdrage aan de verdere ontwikkeling van ons wetenschappelijke tijdschrift.

#### Eisen

- Zin in schrijven en een kritische geest zijn de belangrijkste vereisten. We willen graag een ervaren praktiserend huisarts benoemen.
- Ervaring met het beoordelen en publiceren van wetenschappelijke literatuur en/of het geven van onderwijs is gewenst.
- Enthousiasme en bereidheid om ongeveer vier uur per week te besteden aan het lezen en schrijven voor H&W.
- Affiniteit met implementatie en nascholing is wenselijk.
- Een afgeronde promotie en/of een aanstelling bij een wetenschappelijke instelling (UMC) is een pré en strekt tot aanbeveling.
- Redactieleden dienen lid van het NHG te zijn.

Redactieleden krijgen een vergoeding.

#### Procedure

De sollicitatiecommissie bestaat uit de hoofdredacteur, een lid van de huidige redactie, een door de verenigingsraad aangewezen lid en een door de Raad van Advies aangewezen lid.

Redactieleden hebben een zittingstermijn van vijf jaar, die ingaat na officiële benoeming door de algemene ledenvergadering in mei 2014.

Verdere informatie kunt u krijgen bij Just Eekhof, hoofdredacteur H&W (tel. 030-2823551 maandag of donderdag of per e-mail: [j.eekhof@nhg.org](mailto:j.eekhof@nhg.org)). Sollicitatiebrieven voorzien van een curriculum vitae – indien van toepassing met een lijst van uw belangrijkste publicaties – kunt u vóór 1 november 2013 sturen aan: Redactie H&W, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht of per e-mail: [redactie@nhg.org](mailto:redactie@nhg.org). ■