



# Erfelijk en familiair melanoom

A.B. Halk<sup>1</sup>, T.P. Potjer<sup>2</sup>, N.A. Kukutsch<sup>3</sup>, H.F.A. Vasen<sup>4</sup>, F.J. Hes<sup>5</sup>, R. van Doorn<sup>3</sup>

De meeste tumoren, ook melanomen, worden veroorzaakt door een samenspel van erfelijke factoren en schadelijke omgevingsfactoren. In de klinische praktijk wordt onderscheid gemaakt tussen drie hoofdgroepen: 1. 'erfelijke kanker', veroorzaakt door een aangetoonde kiembaanmutatie, 2. 'familiaire kanker', veroorzaakt door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren, waarbij verschillende familieleden aangedaan zijn en de bijdrage van erfelijke factoren groot is en 3. 'sporadische kanker', waarbij vooral schadelijke omgevingsfactoren een rol spelen met slechts een geringe invloed van genetische factoren. Op basis van deze omschrijving is ongeveer 5% van alle vormen van kanker erfelijk bepaald, 10-15% is familiair en 80-85% is sporadisch.

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

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is een landelijk expertisecentrum voor (familiaal) melanoom. Op de afdeling Dermatologie worden jaarlijks meer dan duizend patiënten met familiair en erfelijk melanoom gezien en op de afdeling Klinische Genetica wordt DNA-diagnostiek voor deze groep patiënten en hun verwanten verricht. Bij 10% van de patiënten met melanoom is één of meer familieleden aangedaan. Bij naar schatting 20-30% van hen kan een oorzakelijk gendefect worden aangetoond. [1] Net zoals bij andere erfelijke tumorsyndromen worden diagnoses en begrippen vaak inconsistent gebruikt. De ontdekking van oorzakelijke genetische defecten heeft invloed gehad op de terminologie. Hier presenteren wij aanbevelingen voor terminologie, classificatie en criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus. Daarnaast geven wij adviezen ten aanzien van dermatologische surveillance en ander aanvullend onderzoek bij patiënten met familiair voorkomen van melanoom.

## DIAGNOSTIEK

### Verdenking verhoogd risico melanoom op klinische gronden

Voor de diagnose familiair melanoom is de volgende definitie opgesteld (figuur 1\*):

- Familie met drie verwanten met invasief melanoom waarvan twee eerstegraadsverwanten, waarbij de aangedane personen eerste- of tweedegraads verwant moeten zijn
- Familie met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom waarvan één verwante met multipale melanomen

Patiënten die voldoen aan bovenstaande criteria, geïndiceerd als #1 in het stroomdiagram (figuur 1) en tabel 1, dienen te worden verwezen naar de klinisch geneticus voor genetische counseling. In samenspraak met de klinisch geneticus kan de patiënt kiezen voor het verrichten van DNA-onderzoek naar pathogene varianten in bekende melanoompredispositiegenen. Bij 20-30% van de patiënten die voldoen aan de genoemde criteria voor familiair melanoom kan een oorzakelijk gendefect worden aangetoond (#3-5); in de andere gevallen is de genetische basis van de melanoompredispositie niet bekend en is het risico op melanoom voor niet-aangedane familieleden afhankelijk van de presentatie (onder andere leeftijd en aantal melanomen) en de mate van familiaire belasting (#2 en #6).

Ook wanneer niet aan bovenstaande criteria voor familiair melanoom wordt voldaan, kan er verdenking bestaan op een erfelijke aanleg voor melanoom. Wanneer wordt voldaan aan de volgende kenmerken wordt ook geadviseerd te verwijzen naar de klinisch geneticus (figuur 1.\*\*) (#7):

- Familie met twee eerstegraadsverwanten met een invasief melanoom waarvan ten minste één gediagnostiseerd < 40 jaar
- Familie met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom en een verwante met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant in de familie)
- Familie waarbij naast cutaan melanoom ook oogmelanoom, mesothelioom, niercelcarcinoom, of BAP1-geïnactiveerde melanocytair naevi voorkomen (verdenking op BAP1-geassocieerd erfelijk tumorsyndroom)
- Persoon met drie of meer melanomen, of melanoom en pancreascarcinoom
- Persoon met melanoom vastgesteld op uitzonderlijk jonge leeftijd (< 18 jaar)

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

<sup>2</sup> Aios klinische genetica, afdeling Klinische Genetica, LUMC, Leiden

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

<sup>4</sup> Gastro-enteroloog, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, LUMC, Leiden

<sup>5</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, LUMC, Leiden

Een belangrijk onderdeel van het erfelijkheidsonderzoek door de klinisch geneticus is de verificatie van het tumortype van aangedane familieleden. Zo blijken in de praktijk vormen van huidkanker in de familie te worden verward. Een heteroanamnestic melanoom blijkt dan bijvoorbeeld na het opvragen van de medische gegevens een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom te zijn.

### DNA-onderzoek

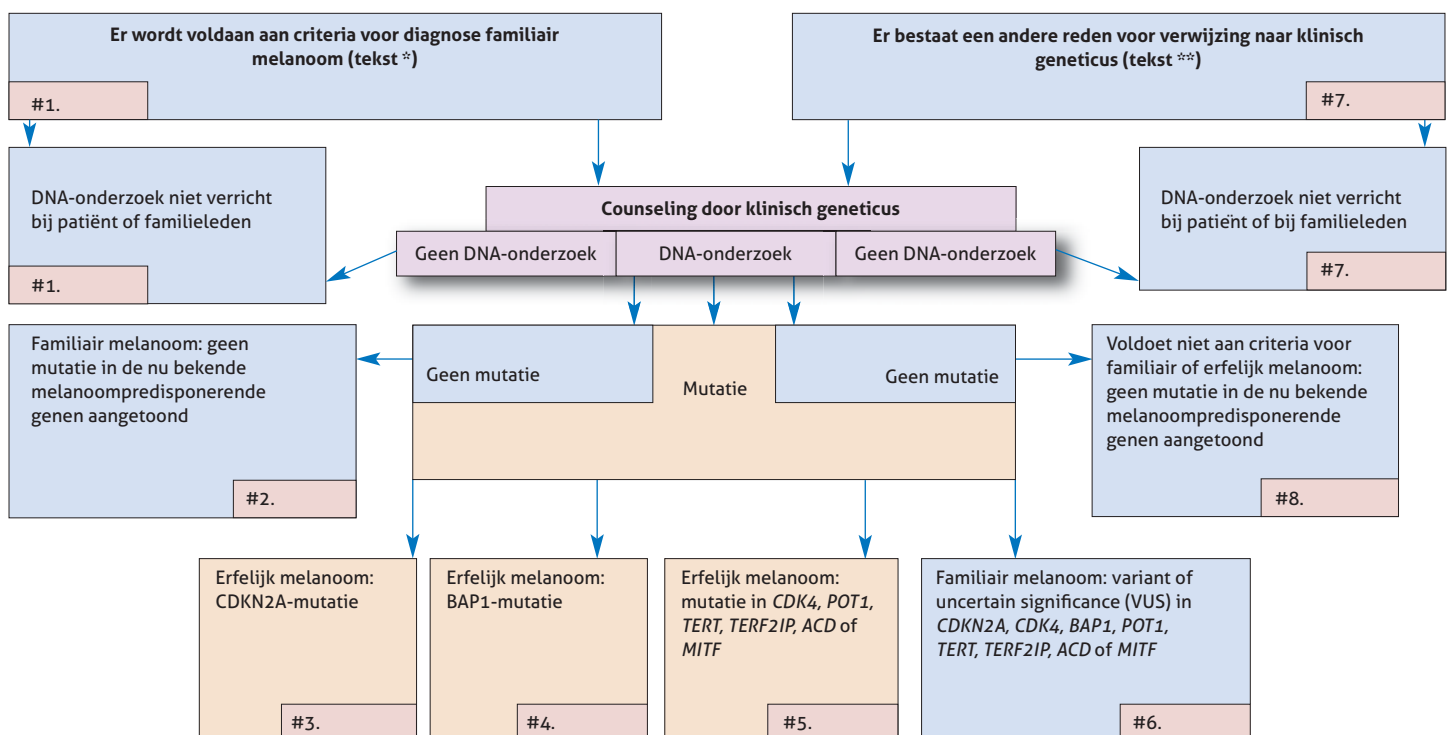
DNA-diagnostiek kan verschillende uitkomsten hebben. Er wordt van erfelijk melanoom gesproken als er een pathogene DNA-variant (ook [kiembaan]mutatie genoemd) is aangetoond in een bekend melanoompredispositiegeen. Momenteel zijn dit: *CDKN2A* (#3); *BAP1* (#4); *CDK4*, *TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD* en *MITF* (#5). [1-3] Het meest frequent aangedane gen is het *CDKN2A*-gen (in circa 20-40% van de patiënten). In Nederland gaat het in de meeste gevallen om een specifieke genvariant, een 19-basenparendeletie in exon 2 die ook wel de p16-Leiden-mutatie wordt genoemd. De andere genen zijn elk verantwoordelijk voor ongeveer 1% van de gevallen.

Mensen met een *CDKN2A*-mutatie hebben gedurende hun leven circa 70-80% risico op het ontwikkelen van melanoom en 15-20% op het krijgen van pancreascarcinoom. Melanoom komt ook vaker multipel en op jongere leeftijd voor. De gemiddelde leeftijd van het eerste melanoom is 39 jaar. Bij dragerschap van de *CDKN2A*-mutatie komen ook meer hoofd-hals-tumoren voor; deze tumoren maken echter vooralsnog geen deel uit van diagnostische criteria. Voor andere genen is melanoomrisico nog niet geheel bekend in de Nederlandse populatie. Het melanoomrisico lijkt hoger te zijn bij een pathogene *TERT*- dan bij een pathogene *MITF*-mutatie. [3]

Soms wordt een DNA-variant in *CDKN2A* of een van de andere melanoompredispositiegenen aangetoond, waarbij het onduidelijk is of deze variant pathogeen is. Men spreekt dan van een *variant of uncertain significance* (VUS) of *unclassified variant* (#6). Bijvoorbeeld, van bepaalde missende mutaties in het *CDKN2A*-gen is het onzeker of deze de functie van de eiwitten verstoren. De beoordeling van pathogeniciteit berust onder meer op de familiegegevens, databases en computerprogramma's. Met aanvullend cosegregatie (overerving van de variant met het ziektebeeld) en functioneel onderzoek kan soms worden beoordeeld of dergelijke varianten pathogeen of onschuldig, niet-ziekteveroorzakend zijn.

In de praktijk blijkt dat deze verschillende uitkomsten verwarrend kunnen zijn voor de patiënten en hun familieleden. Zo kan als er geen mutatie is gevonden ten onrechte worden aangenomen dat er geen verhoogd risico op kanker bestaat. Daarnaast kan, als een onschuldige genvariant is gevonden, ten onrechte worden aangenomen dat een ziekteveroorzakende mutatie is vastgesteld. Deze aspecten verdienen speciale aandacht bij de erfelijkheidsvoorlichting aan patiënten en familieleden.

Wanneer bij een patiënt die voldoet aan de criteria voor familiair melanoom geen DNA-onderzoek plaatsvindt (#1), er geen pathogene genvariant in de nu bekende melanoompredispositiegenen kan worden aangetoond (#2) of het onduidelijk is of de gevonden genvariant pathogeen is (#6), blijft de klinische term familiair melanoom van kracht. Er zou bij de tweede genoemde groep patiënten (#2) sprake kunnen zijn van varianten in genen waarvan nog niet vastgesteld is dat deze geassocieerd zijn met verhoogd risico op melanoom, of van meerdere genetische factoren (polygene



Figuur 1. Stroomdiagram.

overerving), of er zou een belangrijke rol van omgevingsfactoren (ultraviolette straling) kunnen zijn, of een combinatie van genetische en omgevingsfactoren (multifactorieel). Ook zou het familiair voorkomen van melanomen op toeval kunnen berusten.

In het stroomdiagram (figuur 1) en tabel 1 komen de meeste, maar niet alle denkbare gevallen aan de orde. In het melanoom-expertisecentrum van het LUMC worden zeldzamere gevallen multidisciplinair overlegd.

## Terminologie

De categorisatie in groepen die wordt aanbevolen, met de daarbij horende terminologie wordt samengevat in kolom 2 van tabel 1. Daarnaast adviseren wij drie begrippen vanwege

hun onduidelijkheid niet meer te gebruiken: dysplastischenaevussyndroom, *familial atypical multiple mole melanoma* (FAMMM) syndroom en de term 'mogelijk erfelijk melanoom' als diagnostische entiteit.

Dysplastischenaevussyndroom werd gebruikt voor patiënten met multipele dysplastische naevi, met of zonder familiaire belasting. Deze patiënten worden nu gewoonweg aangeduid als patiënten met multipele atypische naevi, zonder de term syndroom te gebruiken. De term FAMMM-syndroom werd gebruikt bij patiënten met erfelijk melanoom op basis van een *CDKN2A*-mutatie. De term kan verwarrend zijn, onder meer omdat niet alle patiënten multipele atypische naevi hebben. De term 'mogelijk erfelijk melanoom' als diagnostische entiteit om de groep patiënten aan te duiden die niet voldoet aan de familiarmelanoomcriteria, maar wel vanwege verdenking

Tabel 1. Aanbevolen terminologie en periodiek onderzoek per patiëntencategorie en diens eerste- en tweedegraadsverwanten.

Categorie	Aanbevolen terminologie diagnose patiënt	Periodiek onderzoek patiënt	Periodiek onderzoek eerstegraadsverwanten	Periodiek onderzoek tweedegraadsverwanten
#1.	Familiair melanoom: er is geen DNA-onderzoek bij patiënt of aangedane familieleden verricht.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#2.	Familiair melanoom: bij DNA-onderzoek werd geen bekende mutatie aangetoond.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#3.	Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het <i>CDKN2A</i> -gen (vaak p16-Leiden-mutatie).	Tweemaal per jaar dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd en onderzoek naar pancreascarcinoom vanaf de leeftijd van 45 jaar.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 20-jarige leeftijd.
#4.	Erfelijk melanoom - <i>BAP1</i> -mutatie.	Verwijzing naar BAP1 zorgpad LUMC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jaarlijks dermatologische controle vanaf 20-jarige leeftijd.</li> <li>• jaarlijkse screening van de ogen door een oogarts vanaf 15-jarige leeftijd.</li> <li>• om het jaar echo abdomen en om het jaar MRI abdomen voor niercelcarcinoom vanaf 30-jarige leeftijd.</li> <li>• om het jaar MRI abdomen en om het jaar X-thorax gecombineerd met echo abdomen voor mesothelioom vanaf 30-jarige leeftijd.</li> </ul>	Jaarlijkse dermatologische controle door oogarts; geen beeldvormend onderzoek.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#5.	Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het <i>CDK4</i> , <i>POT1</i> , <i>TERT</i> , <i>TERF2IP</i> , <i>ACD</i> of <i>MITF</i> -gen.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd. Beleid in overleg met expertisecentrum.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd. Beleid in overleg met expertisecentrum.	Beleid in overleg met expertisecentrum.
#6.	<i>Variant of uncertain significance (VUS) in het CDKN2A, CDK4, POT1, TERT, TERF2IP, ACD- of MITF-gen.</i>	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd (als categorie #2) als wordt voldaan aan de criteria voor familiair melanoom.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd (als categorie #2) als wordt voldaan aan de criteria voor familiair melanoom.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#7.	Er is een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus maar (nog) geen DNA-onderzoek verricht.	Beleid in overleg met expertisecentrum.	Beleid in overleg met expertisecentrum.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#8.	Er is een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus maar bij DNA-onderzoek werd geen bekende mutatie aangetoond.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.

van een eventuele erfelijke aanleg voor melanoom doorverwezen moet worden naar de klinisch geneticus (#7), kan leiden tot verwarring. [4]

## FOLLOW-UP

De schema's voor periodiek onderzoek bij de verschillende patiëntencategorieën en hun eerste- en tweedegraadsverwanten worden samengevat in kolom 3, 4 en 5 van tabel 1.

Voor patiënten met een aangetoonde *CDKN2A*-mutatie (#3) is tweemaal per jaar controle van de huid geïndiceerd vanaf een leeftijd van 12 jaar. Patiënten met een *CDKN2A*-mutatie komen in aanmerking voor periodiek onderzoek naar pancreascarcinoom vanaf de leeftijd van 45 jaar en eerder wanneer dit tumortype op jongere leeftijd bij een familielid zou zijn aangetoond. [5] Voor eerstegraadsverwanten is eenmaal jaarlijks een huidcontrole geïndiceerd vanaf een leeftijd van 12 jaar; voor tweedegraadsverwanten eenmaal jaarlijks een huidcontrole vanaf de leeftijd van 20 jaar. Periodiek kan worden gestaakt wanneer binnen een familie met aangetoonde *CDKN2A*-mutatie deze mutatie bij de patiënt is uitgesloten.

In geval van familiair melanoom (geen DNA-onderzoek, geen pathogene genvariant aangetoond, of een VUS; #1, #2, #6) wordt zowel aan aangedane patiënten als eerstegraadsfamilieleden jaarlijkse controle door de dermatoloog geadviseerd vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Bij een aangetoonde *BAP1*-mutatie (#4) worden patiënten in het LUMC verwezen naar het *BAP1*-tumorsyndroom-zorgpad. Dit zorgpad omvat jaarlijkse screening van de ogen door een oogarts vanaf de leeftijd van 15 jaar, jaarlijks onderzoek van de gehele huid door een dermatoloog vanaf 20 jaar en vanaf 30-jarige leeftijd tweejaarlijks radiologisch onderzoek (afwisselend echo/MRI gecombineerd met X-thorax) voor de diagnostiek van niercelcarcinoom en mesothelioom van de pleurae en het peritoneum. Voor eerstegraadsfamilieleden (niet getest) wordt controle door een dermatoloog en oogarts aangeraden maar geen beeldvormend onderzoek.

Het beleid bij varianten in de andere, uiterst zeldzame melanoompredispositiegenen (#5) wordt in overleg tussen dermatoloog en klinisch geneticus beoordeeld. DNA-diagnostiek van de zeldzame melanoompredispositiegenen kan helpen bij de diagnostiek. Voor de zeldzame pathogene genvarianten als *BAP1*, *MITF* en *POT1* is meer onderzoek nodig naar de uiting (fenotype) en penetrantie bij dragers.

Voor patiënten die (net) niet voldoen aan de criteria van familiair melanoom, wordt de keuze voor periodieke controle in multidisciplinair overleg (met onder andere dermatoloog en klinisch geneticus) per geval beoordeeld (#7, #8).

Het is in alle gevallen van belang dat patiënten bij controles zorgvuldige instructies krijgen over zelfinspectie van de huid en gepigmenteerde huidafwijkingen.

De bovengenoemde adviezen zijn aanwijzingen voor controles, waarbij nieuwe inzichten gevormd kunnen worden ten aanzien van frequentie en soort screening. Er kunnen ook redenen zijn om patiënten frequenter te zien dan hier geadviseerd. Ook zullen er waarschijnlijk in de komende jaren nieuwe oorzakelijke gendefecten worden geïdentificeerd

## TOEKOMST

We richten in het expertisecentrum ons onderzoek op het identificeren van nieuwe oorzakelijke gendefecten bij patiënten met familiair melanoom en het verbeteren van de oncologische surveillance van dragers van specifieke pathogene genvarianten. Het verbeteren van het management van patiënten met een erfelijk verhoogd risico op melanoom, die multipel en op jongere leeftijd kunnen voorkomen, is een ander belangrijk doel. Hierbij wordt gebruikgemaakt van *total body*-fotografie en dermatoscopie en worden nieuwe modaliteiten voor de diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen zoals gedigitaliseerde beeldanalyse en raman-spectroscopie toegepast.

*De literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## SAMENVATTING

Dit artikel presenteert aanbevelingen voor terminologie, classificatie en criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus bij patiënten met familiair voorkomen van melanoom. Daarnaast worden er adviezen gegeven ten aanzien van dermatologische surveillance en ander aanvullend onderzoek. De aanbevelingen zijn geformuleerd door dermatologen en klinisch genetici van het Leids Universitair Medisch Centrum die participeren in het landelijk expertisecentrum voor (familiaal) melanoom.

## TREFWOORDEN

familiaal melanoom – erfelijk melanoom – familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) – DNA-onderzoek – *CDKN2A* – follow-up – aanbevelingen

## SUMMARY

This article presents recommendations for terminology, classification and criteria for referral to the clinical geneticist in patients with familial melanoma. In addition, advice is given with regard to dermatological surveillance and other diagnostic screening procedures. The recommendations are proposed by dermatologists and clinical geneticists at Leiden University Medical Center who collaborate in the national center of expertise for (familial) melanoma.

## KEYWORDS

familial melanoma – inheritable melanoma – familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) – DNA-tests – *CDKN2A* – follow-up – recommendations

## CORRESPONDENTIEADRES

Anne Berthe Halk

E-mail: [a.b.halk@lumc.nl](mailto:a.b.halk@lumc.nl)