

Adviezen projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek van de NVVP, VKGL en VKGN

Samenstelling projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek:

Prof dr Marjolijn Ligtenberg, voorzitter, LSKG en KMBP, deelname namens VKGL en NVVP

Dr Marleen Kets, klinisch geneticus, deelname namens VKGN

Dr Anja Wagner, klinisch geneticus, deelname namens VKGN

Dr Frans Hogervorst, LSKG deelname namens VKGL

Prof. dr Carel van Noesel, Patholoog en KMBP, deelname namens NVVP

Dr Arja ter Elst, KMBP, deelname namens NVVP

Prof dr Vincent Smit, patholoog, deelname namens NVVP

Versie 2, september 2021 na aanpassingen op verzoek van WKO/VKGN, VKGL, NVVP op versie van april 2021

Versie 3, oktober 2021 na aanpassingen op verzoek NVVP in overleg d.d. 21-9-2021

Omdat er steeds meer raakvlakken ontstaan tussen de werkzaamheden van klinisch genetici, laboratoriumspecialisten klinische genetica, pathologen en klinisch moleculair biologen in de Pathologie hebben de betrokken beroepsverenigingen VKGN, VKGL en NVVP de projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek ingesteld. Zij hebben de opdracht de besturen te adviseren over de afstemming en inrichting van de zorg op de grensgebieden. Gezien de bijzondere problematiek en organisatie van de kinderoncologie, is hierbij uitgegaan van oncologische problematiek op volwassen leeftijd.

Plaatsbepaling:

Klinisch genetische zorg valt onder de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV).

Klinische genetici hebben een belangrijke rol bij het beantwoorden van vragen van patiënten over erfelijkheid en het adviseren over preventieve maatregelen. Binnen de oncogenetica kunnen deze vragen ontstaan i.v.m. een eigen kankerdiagnose of naar aanleiding van kankerdiagnoses bij familieleden. Klinisch genetici gebruiken gearchiveerde PA-gegevens om de problematiek beter in kaart te brengen. Dit wordt alleen gedaan na toestemming van de betrokken personen dan wel het verkrijgen van een verklaring van geen bezwaar van nabestaanden.

Indicaties voor verwijzing voor counseling en/of kiembaantesten worden afgestemd binnen de Werkgroep Klinische Oncogenetica (WKO) van de VKGN. Een belangrijk criterium voor een indicatie voor een kiembaan genetische test is de mogelijkheid voor preventie dan wel behandeling van personen met een dergelijke kiembaanvariant en het a priori risico op een pathogene kiembaanvariant. Steeds vaker worden bij actuele kankerdiagnoses klinisch genetische analyses gevraagd om de behandeling (chirurgie, bestraling of systemische therapie) te optimaliseren.

Klinisch genetische laboratoria voeren onder verantwoordelijkheid van Laboratorium Specialisten Klinische Genetica (LSKG) analyses uit om te bepalen of er sprake is van een genetische predispositie door het analyseren van DNA op aanwezigheid van kiembaanvarianten. Deze analyses, en de interpretaties en rapportages van de varianten vallen onder de WBMV. Meestal wordt hiervoor DNA uit bloed gebruikt, maar ook andere uitgangsmaterialen zijn mogelijk. Zo worden in opdracht van klinisch genetici en na toestemming van betrokkenen ook analyses uitgevoerd op gearchiveerd weefsel. Analyses op tumormateriaal worden uitgevoerd om de klinische consequenties van specifieke kiembaanvarianten in te schatten of een somatisch genetische verklaring te vinden als alternatief voor een erfelijke aandoening.

Klinisch genetische laboratoria hanteren strikte criteria waaraan de kiembaantest moet voldoen om de kans dat een kiembaanvariant wordt gemist en de adviesvrager en zijn/haar familieleden onterecht niet in aanmerking komen voor preventieve maatregelen te reduceren. De interpretatie van varianten wordt binnen Nederland afgestemd, zodat familieleden overal in Nederland een eenduidig advies krijgen. De samenstelling van het gebruikte genenpaneel wordt per indicatie in nauwe samenspraak met klinisch genetici binnen de WKO afgestemd, zodat de geteste genen aansluiten bij de

diagnostische vraag en de kans op bevindingen die niet bijdragen aan de voorliggende diagnostische vraag wordt geminimaliseerd.

Afdelingen Pathologie voeren genetische analyses uit op tumormateriaal ten behoeve van differentiaal diagnostiek of ten behoeve van de keuze van een therapie die is afgestemd op de genetische kenmerken van een tumor. Dit gebeurt in nauwe samenwerking tussen pathologen en Klinisch Moleculair Biologen in de Pathologie (KMBP). Bij de analyse van tumorweefsel kunnen (waarschijnlijk) pathogene varianten worden gevonden, die mogelijk reeds in de kiembaan aanwezig zijn. De kans dat een dergelijke in de tumor gevonden variant in de kiembaan aanwezig is en de daarmee samenhangende klinische consequenties bepalen de indicatie tot verwijzing van de patiënt naar de klinisch geneticus ten behoeve van nader onderzoek naar genetische predispositie. Hierbij is de verhouding tussen frequentie van het voorkomen van verworven mutaties en van kiembaanvarianten in een specifiek gen en tumortype van belang. Interpretatie en classificatie van dergelijke varianten moet in lijn zijn met die van de klinisch genetische laboratoria om onterechte verwijzingen en/of onrust in families door verschillen in classificatie van eenzelfde variant te voorkomen. Tevens dienen patiënten met verdenking op een kiembaanvariant vanuit de tumor analyse hierover adequaat geïnformeerd te worden, zodat zij indien gewenst naar de klinisch geneticus verwezen worden. Het is daarom van belang dat in dergelijke gevallen in een pathologieverslag actief wordt aangegeven wanneer geadviseerd wordt de patiënt te verwijzen naar de klinische genetica. In specifieke gevallen zoals bij het gebruik van whole genome sequencing (WGS) kan het wenselijk dan wel noodzakelijk zijn om ook normaal weefsel of bloed te testen, om vast te stellen wat verworven mutaties zijn. In dit geval wordt informatie over kiembaanvarianten weg gefilterd, tenzij hierover in het zorgtraject andere afspraken met de patiënt zijn gemaakt. Het is hierbij essentieel dat de bij analyse van tumor DNA altijd de voor therapie belangrijke varianten (zowel kiembaan als somatisch) worden gerapporteerd en nevenbevindingen in kankerpredispositiegenen waar mogelijk worden vermeden. De WBMV is hierbij onverkort van toepassing, zodat voor de rapportage van kiembaanvarianten inbedding in de klinisch genetische zorg een voorwaarde is .

Soms valt de indicatie voor een klinisch genetische analyse en een analyse op tumormateriaal samen, zodat een moleculaire analyse van een tumor zowel gebruikt kan worden voor therapiestratificatie als voor preselectie van patiënten met een hoog risico op een pathogene kiembaanvariant. Ten behoeve van doelmatige inrichting van het zorgproces kan het dan wenselijk zijn om op basis van de tumortest patiënten al dan niet te verwijzen voor een kiembaan genetische test. In deze gevallen moet de genetische analyse de kans dat een kiembaanvariant wordt gemist minimaliseren om te voorkomen dat de patiënt en zijn/haar familieleden onterecht een analyse op de kiembaan en daarmee eventuele preventieve maatregelen worden onthouden.

Adviezen:

Onderstaande adviezen beogen de kwaliteit van zorg in het grensvlak tussen de erfelijkheids- en tumordiagnostiek te optimaliseren door de samenwerking tussen de verschillende disciplines te bevorderen en borgen.

Organisatie van zorg

1. Kennis over het detecteren, interpreteren en rapporteren van klinisch relevante kiembaanvarianten is met name aanwezig bij de **LSKG**. Kennis over de mogelijkheden en beperkingen voor het detecteren van somatische aberraties in tumorweefsel is met name aanwezig bij **KMBP**. De kwaliteit van zorg op het grensvlak van beide disciplines wordt verhoogd door nauwe interactie tussen beide disciplines. Hierdoor kan geborgd worden dat de technische specificatie van de analyses voldoen aan de voorwaarden van beide disciplines en kan bij de interpretatie van varianten in de tumor zowel de interpretatie van kiembaan- als somatische varianten in de context van de analyse worden geïnterpreteerd. De kwaliteit van tumoranalyses waarbij zowel kiembaan- als somatische varianten van belang zijn, kan daarom het beste worden

geborgd in centra met klinische genetische laboratoria, waarin nauw wordt samengewerkt tussen LSKG en KMBP en alle actuele informatie over de genetische counseling van specifieke varianten beschikbaar is. In de praktijk zijn dit de centra met een WBMV vergunning voor klinisch genetische zorg.

2. Afhankelijk van het doel van de test, de te evalueren genen, de kans op een onderliggende erfelijke problematiek en het gebruikte uitgangsmateriaal, is **genetische counseling** en informed consent voorafgaand aan het inzetten van de test van belang. In geval van analyse en interpretatie van klinische relevante kiembaanvarianten in normaal weefsel is expliciete instemming van de patiënt noodzakelijk voor het rapporteren van kiembaanuitslagen. Voor het detecteren van een klinische relevante variant zonder expliciet onderscheid te maken tussen een kiembaan- en somatische variant is het geven van beperkte informatie over de test en een beperkt informed consent voldoende, daar de patiënt op een later moment kan kiezen of hij/zij wil weten of het een erfelijke variant betreft. De voorlichting is vaak beperkt tot de mededeling dat het onderzoek informatie kan opleveren over de aard van de aandoening en, indien relevant gezien de context, het eventueel vinden van aanwijzingen voor een genetische aanleg. Maak afspraken met behandelaars hoe patiënten voorafgaand aan de tumortest geïnformeerd worden en over de communicatie en het beleid (verwijzing naar klinisch geneticus) bij een uitslag met klinisch genetische implicatie. Betrek de beroepsverenigingen van alle behandelaars die genetische analyses op tumoren aanvragen bij het tot stand komen van deze afspraken. Inmiddels wordt ook gewerkt aan de ontwikkeling van een door SKMS gefinancierde richtlijnmodule en e-learning voor genetische tumordiagnostiek, met vertegenwoordigers van VKGN, NVVP en VKGL. Hierin wordt informatie/voorlichting ontwikkeld die voorafgaand aan de genetische tumortest met de patiënt kan worden besproken en wordt de informed consent procedure nader uitgewerkt.
3. Op basis van bovenstaande adviseren wij de indeling van genetische testen op tumorweefsel in 4 verschillende categorieën (A, B, C, D) zoals weergegeven in tabel 1.
4. Voor **categorie A** analyses is de kans op het detecteren van klinisch relevante varianten die reeds in de kiembaan aanwezig zijn uiterst laag. Dit omdat (veruit de meerderheid van) de onderzochte genen niet geassocieerd zijn met een erfelijk tumor syndroom en/of de kans op een kiembaan origine van de mutaties nihil is. De samenwerking tussen KMBP en LSKG kan zich hierbij beperken tot het inwinnen van advies over interpretatie van varianten en het al dan niet opnemen van een advies voor verwijzing voor klinische genetische counseling in de rapportage.
5. Bij **categorie B** analyses is het efficiënt detecteren van kiembaanvarianten in de tumor essentieel voor het beantwoorden van de klinische vraag. Idealiter voldoet de tumortest aan de kwaliteitscriteria die gesteld worden aan het detecteren en interpreteren van een kiembaanvariant, zodat de stratificatie voor de behandeling optimaal is en bij het niet-detecteren van een variant in de tumor een specifieke kiembaananalyse op bloed kan worden vermeden. De projectgroep adviseert deze analyses te concentreren in centra waarin ook de klinisch genetische expertise aanwezig is, zodat optimaal gebruik gemaakt kan worden van elkaars expertise en (data)infrastructuur (voor argumenten zie plaatsbepaling en tabel 2). Als deze analyses buiten deze centra worden gedaan, adviseert de projectgroep dat afstemming met de klinisch genetische disciplines is vastgelegd in een dienstverleningsovereenkomst die het uitvoerend laboratorium aangaat met de afdeling(en) klinische genetica waaraan de ziekenhuizen, waarvoor het laboratorium analyses uitvoert, zijn gelieerd.
6. Bij **categorie C** analyses betreft het patiënten, die op grond van de bij hen gediagnosticeerde tumor altijd een indicatie hebben voor een kiembaantest, welke hen niet meer hoeft te worden aangeboden als er geen klinisch relevante varianten in de tumor worden gevonden. Het is essentieel dat de tumortest voldoet aan de kwaliteitscriteria die gesteld worden aan het detecteren van een kiembaanvariant, zodat bij het niet-detecteren van een variant in de tumor een specifieke kiembaananalyse op bloed kan worden vermeden. Alleen patiënten met een pathogene variant in een geassocieerd predispositie-gen in de tumor of met een positieve familie anamnese worden verwezen voor klinisch genetische counseling. Omdat deze analyses een geïndiceerde kiembaantest op bloed vervangen vallen deze bepalingen onder de WBMV. Daarom

blijven deze analyses geconcentreerd binnen de afdeling Pathologie of Klinische Genetica van een centrum met een WBMV vergunning, mits een nauwe samenwerking tussen beide afdelingen is geborgd en bij de interpretatie van mogelijke kiembaanvarianten een LSKG betrokken is (voor argumenten zie plaatsbepaling en tabel 2).

7. Bij **categorie D** analyses wordt naast DNA uit tumormateriaal ook DNA uit normaal weefsel of bloed geanalyseerd en worden klinisch relevante kiembaanvarianten als zodanig geïnterpreteerd en gerapporteerd. Hiervoor is expliciete toestemming van de patiënt of diens vertegenwoordiger nodig.

Deze analyses kunnen binnen de afdeling Klinische Genetica of Pathologie van een centrum met een WBMV vergunning uitgevoerd worden, mits een nauwe samenwerking tussen beide afdelingen is geborgd en bij de rapportage van kiembaanvarianten een LSKG is betrokken.

8. Om onnodige verwijzingen naar de klinische genetica en onnodige onrust bij patiënten te vermijden biedt tabel 3 een leidraad voor het rapporteren van klinisch relevante varianten in de tumor die mogelijk consequenties hebben voor de erfelijkheid. Deze leidraad is onder beheer van de WKO en zal periodiek worden herzien op de website van de VKGN en NVVP. Deze tabel kan ook gebruikt worden om detectie van mogelijk kiembaanvarianten te vermijden door de samenstelling van het te analyseren (virtuele) genenpaneel af te stemmen op de klinische vraag en de afspraken die zijn gemaakt met de patiënt.

Overige adviezen

9. Borg dat bevindingen uit een servicelab, zoals Hartwig Medical Foundation of Foundation Medicine, niet direct worden teruggekoppeld aan de behandelaar, maar worden geïnterpreteerd door een KMBPer en patholoog, en gerapporteerd in een pathologieverslag in PALGA in de context van het klinisch en het morfologisch/histologisch beeld. Borg hierbij de betrokkenheid van een LSKG indien analyses van klinisch relevante varianten met een mogelijke consequentie voor de erfelijkheid worden gerapporteerd, omdat er uitsluitend tumorweefsel is getest of door het gebruik van bioinformatische filters, waardoor een deel van de in normaal weefsel/bloed gedetecteerde kiembaanvarianten niet uit de tumordata worden gefilterd. Borg dat dergelijke bevindingen op normaal weefsel/bloed alleen worden gerapporteerd met instemming van de patiënt na klinisch genetische counseling.
10. Bewaak dat klinische genetische expertise van een klinisch geneticus en/of LSKG wordt meegenomen bij het tot stand brengen van adviezen door de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek (cieBOD i.o.) indien deze analyses klinisch genetische component bevatten .
11. Stimuleer en faciliteer de participatie van een klinisch geneticus en LSKG bij de Moleculaire Tumorboards, waarin brede testen en/of patiënten met een mogelijk genetische predispositie worden besproken.
12. Vraag net als bij een revisie-aanvraag geen schriftelijke toestemmingsverklaring als er PA-materiaal wordt opgevraagd in het kader van een klinisch genetische vraagstelling. Er kan van worden uitgegaan dat een aanvraag voor genetisch onderzoek pas na toestemming wordt gedaan, of in het geval van een overledene er een zwaarwegend belang van nabestaanden is. Toestemming vragen aan nabestaanden van een overleden persoon is niet in de WBGO opgenomen en er is geen juridische grond voor om dit te vragen. Meer informatie is te vinden in paragraaf 6.2.5 van de handreiking van de KNMG: 'Inzage in medische dossiers door nabestaanden-Handreiking voor hulpverleners' zie link: <https://www.knmg.nl/actualiteit-opinie/nieuws/nieuwsbericht/handreiking-inzagerecht-nabestaanden.htm>
13. Besteed in de opleiding tot klinisch geneticus, LSKG, patholoog en KMBP aandacht aan de problematiek op het grensvlak van tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek, zodat deze beroepsgroepen optimaal kunnen samenwerken op het grensvlak van de verschillende disciplines. Denk hierbij aan scholing over behandelingsopties van somatische en kiembaan varianten in bepaalde genen, de analyses van tumoren (histologisch, immunohistochemisch en genetisch), de mogelijkheden en

beperkingen van genetische analyses op (gearchiveerd) tumormateriaal en de mogelijkheid/beleid om hierbij patiënten met een genetische tumorpredispositie te herkennen.
Kom waar mogelijk tot gemeenschappelijke modules met LSKG, KMBP, klinisch genetici en pathologen om de bekendheid met elkaars vakgebieden te vergroten en daarmee samenwerking te bevorderen.

Tabel 1: Samenvatting adviezen rondom organisatie van moleculair genetische next generation sequencing analyses op tumormateriaal van volwassen patiënten op geleide van mogelijke consequenties voor erfelijkheidsadvisering en kiembaantest

	Categorie A	Categorie B	Categorie C	Categorie D
Uitgangsmateriaal voor te rapporteren varianten	tumor	tumor	tumor ¹	tumor en normaal weefsel/bloed
Kans op klinisch relevante kiembaanvariant in tumorweefsel²	nihil	1-5%; detectie kiembaanvarianten in de tumor is relevant voor de behandelingsvraag.	>5%; analyse van mogelijke erfelijkheid is doel van test	0-100%
Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV) van toepassing	nee	deels	ja	ja
Geanalyseerde deel van het panel (virtueel genenpanel)	Beperkt (altijd zonder <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i>)	Gericht op klinische vraag	Gericht op klinische vraag	Gericht op klinische vraag
Genetische Counseling voorafgaand aan tumor test³	Nee / korte genetische counseling	Ja, korte genetische counseling ⁴	Ja, korte genetische counseling ⁴	Ja, met toestemming rapporteren kiembaanbevindingen
Nauwe samenwerking vereist met centra waar ook klinisch genetische expertise beschikbaar is	nee	ja	ja	ja
Bij (waarschijnlijk) pathogene variant in tumor reden voor genetische counseling voor kiembaan diagnostiek	n.v.t./volgens tabel 3	ja volgens tabel 3	ja volgens tabel 3	n.v.t.
Analyse alle relevante kiembaanvarianten	n.v.t.	bij voorkeur	ja	indien vervanging van een geïndiceerde kiembaantest
Analyse alleen uit te voeren in centra waarin expertise van LSKG en KG aanwezig is	nee	bij voorkeur	ja	ja
Voorbeelden tumorsoort d.d. Q2 2021	long, melanoom, CRC, GIST, borst	prostaat, pancreas, borst	ovarium	bijvoorbeeld analyse MMR genen bij verdenking Lynch syndroom

¹ waarbij uitslag tumortest gebruikt kan worden als criterium om patiënten geïndiceerde kiembaandiagnostiek te onthouden

² relevante kiembaanbevinding: een (waarschijnlijk) pathogene kiembaanvariant in een gen geassocieerd met verhoogd risico op kanker waarbij er behandelconsequenties zijn en/of preventieve maatregelen voor patiënt zelf en/of familieleden genomen kunnen worden. Mutaties in frequent somatisch gemuteerde genen als TP53, PTEN en STK11 zijn op volwassen leeftijd slechts in zeer uitzonderlijke situaties reden voor verwijzing voor een klinisch genetisch consult t.b.v. eventuele analyse van de kiembaan.

³ Af te stemmen met SKMS gefinancierde richtlijnmodule en e-learning voor genetische tumordiagnostiek

⁴ de aanvrager informeert de patiënt dat er bij de tumor DNA-test een aanwijzing voor een erfelijke aanleg kan worden vastgesteld. De patiënt zal als de tumortest daar aanleiding toe geeft de keuze krijgen om verwezen te worden voor erfelijkheidsonderzoek. In dat geval wordt de patiënt kort geïnformeerd dat erfelijkheidsonderzoek van belang kan zijn voor het inschatten van risico op kanker in de toekomst en het risico op kanker voor familieleden.

Tabel 2. Argumenten voor het concentreren van genetische analyses op tumorweefsel categorie B en C waarbij het detecteren van kiembaanvarianten in de tumor essentieel is voor het beantwoorden van de klinische vraag in centra waarin de afdelingen Pathologie en Klinische Genetica nauw samenwerken

Benodigde expertise / infrastructuur	discipline
Selectie en dissectie weefsel en DNA extractie	PA
Kennis van somatische mutaties en consequenties voor behandeling	PA
Definiëren van indicatie-specifieke (virtuele) genenpanels en minimale testeisen om de voorliggende klinische vraag te beantwoorden, zodat klinisch relevante genetische varianten SNVs en CNVs optimaal worden gedetecteerd en geïnterpreteerd onafhankelijk van hun oorsprong (somatisch of kiembaan)	PA/GEN
Classificatie, interpretatie en rapportage van pathogene varianten die mogelijk een kiembaan origine hebben volgens landelijke richtlijnen zodat <ol style="list-style-type: none"> 1. een eventuele behandeling van patiënt wordt afgestemd op een adequate variant classificatie 2. patiënten adequaat worden gewezen op een kiembaan diagnostisch traject 3. patiënten niet ten onrechte ongerust worden gemaakt en/of verwezen voor genetische counseling door rapportage van een variant die niet pathogeen is 	PA/GEN
classificatie en interpretatie van (mogelijke) kiembaanvarianten volgens landelijke richtlijnen door: <ol style="list-style-type: none"> 1. toegang tot klinisch genetische databases met gegevens over segregatie met ziektebeeld in familie 2. toegang tot nationale databases en consortia zoals CRAFT en INVUSE met afspraken/overwegingen over variantclassificatie en interpretatie van functionele testen 3. toegang tot netwerk van experts t.b.v. landelijke afstemming van variantinterpretatie 	GEN
Laagdrempelig contact over optimalisatie verslaglegging over vervolgtraject voor patiënt	PA/GEN
Continue implementatie in de tumordiagnostiek van nieuwe inzichten in kiembaan en somatische diagnostiek (inhoudelijk/technisch/bioinformatisch/heranalyse van data)	PA/GEN
Continue monitoring concordantie tussen tumor- en kiembaantesten van individuele patiënten	PA/GEN
Communicatie over interpretatie van data en technische aspecten is binnen een organisatie op hoog detailniveau mogelijk door gezamenlijke infrastructuur, aansprakelijkheid en juridisch kaders zoals de AVG.	PA/GEN

Tabel 3 Concept leidraad voor het rapporteren van een advies over kiembaandiagnostiek in het PA-verslag en tijdens de MTB bij de analyse van solide tumoren van volwassenen.

Versie september 2021

De uitgangssituatie is dat bij het gebruik van brede genenpanels de analyse beperkt wordt tot een virtueel panel van genen, die de zorgvraag kunnen beantwoorden.

Gen met (waarschijnlijk) pathogene variant ¹	Attenderen op mogelijke kiembaanvariant in PA-verslag indien sprake is van onderstaande tumor/beeld ^{2,3}	Aanvullende redenen om te overwegen te verwijzen voor klinische genetische counseling voor kiembaanonderzoek ter discussie in MTB^{2,3,4}
<i>APC</i>	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis van patiënt of 1 ^e graads verwant
<i>ATM</i>	Pancreas- of mammacarcinoom	Bij pancreas- of mammacarcinoom bij patiënt of bij 1 ^e gr verwant of als er voldaan wordt aan criteria* voor testen bij mammacarcinoom in de familie
<i>BAP1</i>	Uveamelanoom, nierkanker, cholangiocarcinoom <50 jaar en mesothelioom <60 jaar	Bij voldoen aan criteria* voor <i>BAP1</i> -predispositie syndroom
<i>BMPR1A</i>	Bij juveniele polyposis	
<i>BRCA1</i>	Altijd	
<i>BRCA2</i>	Altijd, behalve bij bi-allelische deleties	
<i>BRIP1</i>	Ovariumcarcinoom	Bij ovariumcarcinoom bij patiënt of bij 1 ^e gr verwant
<i>CDH1</i>	Diffuus maagkanker < 50 jaar of bilateraal lobulair borstkanker < 50 jaar	Bij voldoen aan criteria* voor Hereditair diffuus maagcarcinoom (HDGC) en/of Hereditair lobulaire borstkanker (HLBC)
<i>CDK4</i> NM_000075.4	Melanoom <18 jaar in voorgeschiedenis. Founder variant ongeacht tumorsoort c.71G>A p.(Arg24His) c.70C>T p.(Arg24Cys)	Bij voldoen aan criteria voor familiair melanoom*
<i>CDKN2A</i> NM_000077.4	Melanoom <18 jaar in voorgeschiedenis. Founder variant (P16 Leiden) ongeacht tumorsoort c.225_243del p.(Ala76Cysfs*64)	Bij voldoen aan verwijscriteria voor familiair melanoom*
<i>CHEK2</i>	Mammacarcinoom	Bij mammacarcinoom bij patiënt of 1 ^e graads verwant of als er voldaan wordt aan criteria* voor testen bij mammacarcinoom in de familie
<i>DICER1</i>	Schildklierkanker/struma of Sertoli Leydig cel tumor of voorgeschiedenis van <i>DICER1</i> -gerelateerde kindertumoren	Bij fenotype passend bij <i>DICER1</i> -tumorsyndroom*
<i>EPCAM</i>	Deletie laatste exon en MSI en/of dMMR en diagnoseleeftijd <70 jaar	Bij MSI en/of dMMR en patiënt of familie voldoet aan Lynch syndroom-criteria voor verwijzing*

<i>FLCN</i>	Bij nierkanker	Bij nierkanker en/of bij fenotype passend bij Birt Hogg Dubé syndroom*
<i>FH</i>	Nierkanker (papillair type 2) en/of leiomyomatosis	Bij fenotype passend bij Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom*
<i>KIT</i>	Nee	Bij familiair voorkomen van GIST
<i>MEN1</i>	Nee	Bij voldoen aan criteria* voor verwijzing MEN1 syndroom
<i>MET</i>	Papillair nierkanker type 1	
<i>MLH1</i>	MSI en/of dMMR en diagnoseleeftijd <70 jaar	Bij MSI en/of dMMR en patiënt of familie voldoet aan Lynch syndroom-criteria voor verwijzing*
<i>MSH2</i>	MSI en/of dMMR en diagnoseleeftijd <70 jaar	Bij MSI en/of dMMR en patiënt of familie voldoet aan Lynch syndroom-criteria voor verwijzing*
<i>MSH6</i>	MSI en/of dMMR en diagnoseleeftijd <70 jaar	Bij MSI en/of dMMR en patiënt of familie voldoet aan Lynch syndroom-criteria voor verwijzing*
<i>MUTYH</i>	Bij homozygote of compound heterozygote pathogene varianten	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis van patient of 1 ^e graads verwant
<i>NF1</i>	Nee	Bij fenotype passend bij NF1*
<i>NF2</i>	Nee	Bij fenotype passend bij NF2*
<i>NTHL1</i>	Bij homozygote of compound heterozygote pathogene varianten	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis van patient of 1 ^e graads verwant
<i>PALB2</i>	Altijd	
<i>PMS2</i>	MSI en/of dMMR en diagnoseleeftijd <70 jaar#	Bij MSI en/of dMMR en patiënt of familie voldoet aan Lynch syndroom-criteria voor verwijzing*
<i>POLD1</i>	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis	
<i>POLE</i>	Bij voldoen aan criteria* voor polyposis	
<i>PTCH1</i>		Bij fenotype passend bij basaalcel naevus syndroom*
<i>PTEN</i>	Bij Lhermitte Duclos	Bij fenotype passend bij PHTS*
<i>RAD51C</i>	Mamma- en/of ovariumcarcinoom	Bij mamma- en/of ovariumcarcinoom bij patiënt of bij 1 ^e gr verwant
<i>RAD51D</i>	Mamma- en/of ovariumcarcinoom	Bij mamma- en/of ovariumcarcinoom bij patiënt of bij 1 ^e gr verwant
<i>RB1</i>	Retinoblastoom	Bij retinoblastoom in voorgeschiedenis of bij familieleden
<i>RET</i>	Medullair schildklier carcinoom, feochromocytoom	
<i>SDHA</i> NM_004168.4	Paraganglioom of GIST Founder variant ongeacht tumorsoort c.91C>T p(Arg31*)	
<i>SDHAF2</i>	Paraganglioom, feochromocytoom	

<i>SDHB</i> NM_03000.3	Paraganglioom, feochromocytoom of nierkanker. Founder variant ongeacht tumorsoort c.(200+1_201-1)_(286+1_287-1)del (deletie exon 3)	
<i>SDHC</i>	Paraganglioom, feochromocytoom	
<i>SDHD</i> NM_003002.4	Paraganglioom, feochromocytoom. Founder variant ongeacht tumorsoort c.274G>T p.(Asp92Tyr) c.284T>C p.(Leu95Pro) c.416T>C p.(Leu139Pro)	
<i>SMAD4</i>	Juvenile polyposis	Bij juvenile polyposis of symptomen van Rendu Osler Weber
<i>SMARCA4</i>	Ovarian small cell carcinoom van hypercalcemisch type of rhabdoïde tumor	
<i>SMARCB1</i>	Rhabdoïde tumor, schwannoom	
<i>SMARCE1</i>	Heldercellig meningeoom	
<i>STK11</i>	Nee	Bij fenotype passend bij Peutz Jeghers syndroom*
<i>SUFU</i>	Nee	Bij fenotype passend bij basaalcel naevus syndroom*
<i>TP53</i>	Nee	Alleen bij voldoen aan criteria LFS(like) en gemodificeerde Chompret criteria*
<i>TSC1</i>	Nee	Bij fenotype passend bij tubereuze sclerose*
<i>TSC2</i>	Nee	Bij fenotype passend bij tubereuze sclerose*
<i>VHL</i>	Nee	Bij fenotype passend bij Von Hippel Lindau syndroom* (niet bij niertumoren)
<i>WT1</i>	Wilms tumor	Bij fenotype passend bij WT1-aanleg, inclusief Denys Drash syndroom, Frasier syndroom*

¹ Analyse van deze genen in de tumor is alleen geïndiceerd indien dit aansluit bij het beantwoorden van de klinische vraag.

² alleen indien TMB< 20 mut/Mb tenzij er sprake is van een variant die de TMB kan veroorzaken.

³ tenzij de variant evident subclonaal aanwezig is, ter beoordeling van de KMBP-er.

⁴ een vereiste is dat de behandelaar de familieanamnese goed uitvraagt

*DNA diagnostiek inzetten op basis van richtlijnen of consensus based afspraken

Zie voor verwijscriteria/indicaties voor genetisch onderzoek (kiembaan) en meer informatie over de syndromen <https://artsengenetica.nl/info/erfelijke-aanleg-voor-kanker> en <https://www.vkgn.org/files/3515/Blauwe%20boekje%202017%20richtlijnen%20oncogenetica.pdf>

Voorstel standaardteksten:

“Omdat de analyse is uitgevoerd op tumor DNA kan de [GEN] mutatie zowel een somatische als kiembaan mutatie betreffen. Verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een

erfelijke aanleg wordt geadviseerd. En/of U kunt overwegen deze patiënt aan te melden voor de Moleculaire Tumor Board.”

Bij BRCA1/BRCA2/PALB2 variant:

“Omdat de analyse is uitgevoerd op tumor DNA kan de [GEN] mutatie zowel een somatische als kiembaan mutatie betreffen. Verwijzing naar een klinisch geneticus voor nader onderzoek naar een erfelijke aanleg wordt geadviseerd.”