

## **19. Erfelijk en Familiair Melanoom**

Expert opinion en Richtlijn 2012

### **Diagnostische criteria**

- Erfelijk melanoom: vaststelling van een mutatie in het *CDKN2A*-gen
- Familiair melanoom
  - Familie met 3 verwanten met invasief melanoom waarvan 2 eerstegraads verwanten (de aangedane personen moeten eerste- of tweedegraads verwanten zijn)
  - Familie met 2 eerstegraads verwanten met invasief melanoom van wie 1 verwant met multipele melanomen

### **Kenmerken**

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 10% van alle melanomen komt voor in een familiale setting, daarvan is 30-40% erfelijk

Kliniek:

- Lifetime risico op melanoom circa 70%
- Jonge leeftijd diagnose melanoom: gemiddelde leeftijd 39 jaar
- Verhoogd risico op multipele melanomen (30-40%)
- Verhoogd risico op pancreascarcinoom (15-20%) en mogelijk longcarcinoom en hoofdhals tumoren in families geassocieerd met *CDKN2A* (*p16-Leiden*)-mutatie
- Mogelijk verhoogd risico op pancreascarcinoom en hoofdhals tumoren bij dragers van *CDKN2A*-mutatie anders dan de *p16-Leiden*-mutatie

Genetische basis:

- *CDKN2A* (codeert voor de twee eiwitten p16 en p14ARF)
- 90% van alle *CDKN2A*-mutaties in Nederland betreft een 19bp deletie in exon 2 (*p16-Leiden*-mutatie)
- Andere betrokken genen: *CDK4*, *BAP1*, *POT1*, *TERT*, *TERF2IP*, *ACD* en *MITF*

## Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Familiair melanoom (zie diagnostische criteria)
- Families die voldoen aan de volgende criteria:
  - Families met 2 eerstegraads verwanten met een invasief melanoom
  - Familie met 2 eerste- of tweedegraads verwanten met invasief melanoom en een eerste- of tweedegraads verwant met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant in de familie)
  - Persoon met  $\geq 3$  melanomen
  - Persoon met melanoom vastgesteld <18 jaar
  - Patiënt met melanoom en pancreascarcinoom

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij indexpatiënt
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jong volwassen leeftijd
- Mutatiedetectie *CDKN2A* in 40% van de families en *CDK4* in <1% van de families met drie of meer melanomen; nog geen betrouwbare cijfers over detectiegraad beschikbaar voor andere genen

Periodiek onderzoek bij dragers van een *CDKN2A*-mutatie:

- Inspectie huid door dermatoloog vanaf 12 jaar, 2x per jaar; instructie voor regelmatig zelfonderzoek (met hulp van derden)
- Eventueel periodiek onderzoek (>45-50 jaar) van de pancreas in studieverband (zie Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom op pag. 68)

Periodiek onderzoek bij familieleden van *CDKN2A*-mutatiedragers:

- Bij eerstegraads verwanten: inspectie huid door dermatoloog 2x per jaar vanaf 12 jaar; instructie voor regelmatig zelfonderzoek (met behulp van partner); periodiek onderzoek kan worden gestaakt als de *CDKN2A*-mutatie is uitgesloten
- Bij tweedegraads verwanten: periodiek onderzoek van de huid 1x per jaar vanaf 20 jaar (of in overleg met de patiënt, instructie voor zelfonderzoek); periodiek onderzoek kan worden gestaakt als de *CDKN2A*-mutatie is uitgesloten
- Bij verwanten die de in de familie voorkomende *CDKN2A*-mutatie niet dragen, wordt eenmalige inspectie van de huid, op het voorkomen van meerdere dysplastische naevi en andere risicofactoren voor melanoom, door een dermatoloog geadviseerd

Periodiek onderzoek bij familiair melanoom (geen *CDKN2A*-mutatie):

- Inspectie huid door dermatoloog 1x per jaar vanaf 12 jaar bij melanoompatiënten en bij eerstegraads verwanten van melanoompatiënten

Algemeen (*CDKN2A*-mutatiedragers):

- Instructie over belang zelfonderzoek van de huid
- Adviseren om niet te roken i.v.m. verhoogd risico pancreascarcinoom en tumoren bovenste luchtwegen
- Instructie om bij klachten van de mondholte (zweren), heesheid en andere klachten van de bovenste luchtwegen in vroeg stadium contact met de huisarts op te nemen

### Website

- [www.melanoom.nl](http://www.melanoom.nl)

## Literatuur

1. IKNL Melanoom (2012): screening bij genetisch verhoogd risico op melanoom. [www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)
2. De Snoo FA, Bishop DT, Bergman W et al. Increased risk of cancer other than melanoma in *CDKN2A* founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7151-7
3. Potjer TP, Kranenburg HE, Bergman W et al. Prospective risk of cancer and the influence of tobacco use in carriers of the p16-Leiden germline variant. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 711-4
4. Van der Rhee JI, Krijnen P, Gruis NA et al. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in *CDKN2A*. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 281-8
5. Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet* 2016;53:1-14
6. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). Features associated with germline *CDKN2A* mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007; 44: 99-106
7. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 677.e1-14