

## **17. Erfelijk en Familiair Pancreascarcinoom**

Expert opinion

### **Diagnostische criteria**

A) Familiair Pancreascarcinoom (FPC)

Pancreascarcinoom (PC) bij:

- $\geq 2$  eerstegraads verwanten
- $\geq 3$  familieleden (1e of 2e graads verwantschap)
- $\geq 2$  familieleden (1e of 2e graads verwantschap) waarbij  $\geq 1$  PC onder de leeftijd van 50 jaar is vastgesteld
- $\geq$  één histologisch bevestigd PC in alle subcategorieën en geen aanwijzingen voor een (ander) bekend erfelijke tumorsyndroom

B) Erfelijke (tumor)syndromen met een  $>10\%$  cumulatief lifetime risico op PC

- Draggers van een mutatie in *CDKN2A* (erfelijk melanoom), *PRSS1* (hereditaire pancreatitis) en *STK11* (Peutz-Jeghers syndroom) of
- Patiënten met een klinisch vastgesteld Peutz-Jeghers syndroom maar zonder aangetoonde mutatie (diagnostische criteria: zie Peutz-Jeghers syndroom)

C) Erfelijke tumorsyndromen met een onbekend of ( $<10\%$ ) lifetime risico op FPC

- Draggers van een mutatie in *BRCA2*, *BRCA1*, *MLH1*, *MSH2*, *APC* of *TP53* in families met PC op willekeurige leeftijd bij  $\geq 2$  personen van wie  $\geq$  één histologisch bevestigd PC

### **Kenmerken**

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant bij categorie B en C

Prevalentie:

- $<5\%$  van alle pancreascarcinomen

#### Kliniek:

- Gemiddelde leeftijd PC bij FPC: 50-70 jaar, bij hereditaire pancreatitis 57 jaar, bij Peutz-Jeghers syndroom 40 jaar
- Life-time risk PC bij FPC: 10-30%, in hereditaire pancreatitis 30-70%, bij PJS 36%, bij *CDKN2A -p16 Leiden*-mutatie 15-20%

#### Genetische basis familiair pancreascarcinoom:

- Onbekend (zelden: *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*)

#### Beleid

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

- Zie diagnostische criteria

#### DNA-diagnostiek:

- Groep A: *CDKN2A*-, *BRCA1*- en *BRCA2*-analyse bij indexpatiënten
- Groep B en C: analyse van genen betrokken bij specifiek syndroom
- Indien geen DNA uit lymfocyten beschikbaar, analyse in tumorweefsel
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij familieleden

#### Periodiek onderzoek:

- Na klinisch genetisch onderzoek en alleen in studieverband in gespecialiseerd centrum
- Jaarlijkse endo-echografie (EUS) en/of jaarlijks MRI-onderzoek
- Bij eerstegraads verwanten van indexpatiënten met PC in FPC-families en bij mutatiedragers in groep B en C, met een uitzondering voor *PRSS1*-mutatiedragers (geen periodiek onderzoek geïndiceerd i.v.m. slechte kwaliteit van beeldvorming in deze groep) en *APC*-mutatiedragers (te laag life-time risk)
- Vanaf 50 jaar of vanaf 10 jaar jonger dan het jongste familielid met PC (afhankelijk van welke van deze twee leeftijden eerder valt)

Profylactische maatregelen:

- Dringend advies om te stoppen met roken en het alcoholgebruik te matigen

**Literatuur**

1. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347
2. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638
3. 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: 7151-7157
4. Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711-719
5. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. *BRCA2* germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 214-221
6. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-1264
7. Harinck F, Konings IC, Kluijt I et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut* 2016; 65:1505-1513
8. Vasen HF, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *JCO* 2016; 34: 2010-9