

# Specifieke informatie oncogenetica

(Versie april 2026)

## Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

## Borst- en ovariumkanker, erfelijk

### Erfelijke borst- en ovariumkanker (HBOC – hereditair borst- en ovarium carcinoom)

| Gen           | Technieken                                                                                                                    |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ATM</i>    | Sequentie en copy number variant (CNV) analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 63) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>BRCA1</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2,3 en 5 t/m 24) inclusief intron/exon overgangen                |
| <i>BRCA2</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 27) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>CHEK2</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 15) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>PALB2</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 13) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>BRIP1</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 20) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>RAD51C</i> | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen                        |
| <i>RAD51D</i> | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>BARD1</i>  | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen                       |
| <i>PTEN</i>   | Sequentie en CNV analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen                        |

## Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose erfelijke borst- en ovariumkanker (HBOC) worden standaard de 10 genen *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1* en *PTEN* gelijktijdig ingezet, tenzij anders is aangegeven. Tevens wordt Copy Number Variant (deleties en duplicaties van een of meerdere exonen, CNV's) analyse van deze genen uitgevoerd op basis van de NGS-data van het genpanel. Indien de CNV-analyse een niet-interpreteerbaar resultaat oplevert wordt, uitsluitend voor het *BRCA1* gen, een MLPA test (MRC-Holland kit P002 BRCA1) voor de detectie van CNV's ingezet. Uitsluitend wanneer dit specifiek is aangevraagd wordt, bij het uitvallen van de CNV-analyse, tevens een MLPA test (MRC-Holland kit P045-C1 BRCA2/CHEK2) voor het *BRCA2* gen uitgevoerd. De *BRCA2* MLPA bevat tevens een mutatie-specifieke test voor de pathogene founder variant (risicofactor) c.1100del p.(Thr367Metfs\*15), die eveneens bekend is als c.1100delC of 1100delC en die gelegen is in exon 11 van het *CHEK2* gen.

## Detectie ratio:

Pathogene mutaties:

ATM: ca. 2%

BRCA1: 3-6%

BRCA2: 2-4%

PALB2: nog onbekend

BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51, BARD1, PTEN: nog onbekend; wrs. ca. 1%

Varianten waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is:

ATM: ca. 5%

BRCA1: 4-6%

BRCA2: 8-10%

PALB2: nog onbekend

BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51, BARD1, PTEN: nog onbekend; wrs. ca. 1%

| Gen           | Genproduct                                                        | Locus   | Overerving            | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|---------------|-------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------|-------------|---------------------|
| <i>ATM</i>    | ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated gene, serine/threonine kinase) | 11q22   | Autosomaal dominant * | #607585     | NM_00051.3          |
| <i>BRCA1</i>  | BRCA1                                                             | 17q21   | Autosomaal dominant   | #113705     | NM_007294.3         |
| <i>BRCA2</i>  | BRCA2                                                             | 13q12.3 | Autosomaal dominant   | #600185     | NM_000059.3         |
| <i>CHEK2</i>  | Checkpoint kinase 2                                               | 22q12.1 | Risico factor         | #604373     | NM_007194.3         |
| <i>PALB2</i>  | PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2)                            | 16p12.2 | Autosomaal dominant   | #610355     | NM_024675.3         |
| <i>BRIP1</i>  | BRCA1-Interacting Protein 1                                       | 17q23.2 | Autosomaal dominant   | #605882     | NM_032043.2         |
| <i>RAD51C</i> | RAD51 paralog C                                                   | 17q22   | Autosomaal dominant   | #613399     | NM_058216.2         |
| <i>RAD51D</i> | RAD51 paralog D                                                   | 17q12   | Autosomaal dominant   | #614291     | NM_002878.3         |
| <i>BARD1</i>  | BRCA1-Associated RING Domain 1                                    | 2q35    | Autosomaal dominant   | *601593     | NM_000465.4         |
| <i>PTEN</i>   | Phosphatase and tensin homolog                                    | 10q23   | Autosomaal dominant   | *601728     | NM_000314.4         |

\* homozygotie of samengestelde heterozygotie voor pathogene varianten in het *ATM* gen is geassocieerd met het autosomaal recessieve ziektebeeld ataxia-telangiectasia (OMIM # 208900), dat gekenmerkt wordt door neurologische afwijkingen, immuundefecten en een predispositie voor maligniteiten zoals leukemie, lymfomen en bepaalde hersentumoren.

#### Databases / links:

**Internationale database met o.a. alle varianten gevonden in de Nederlandse en Belgische DNA diagnostiek laboratoria.**

LOVD3, ATM: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATM>

LOVD3, BRCA1: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BRCA1>

LOVD3, BRCA2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BRCA2>

LOVD3, CHEK2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/CHEK2>

LOVD3, PALB2: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/palb2>

LOVD3, BRIP1: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BRIP1>

LOVD3, RAD51C: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/RAD51C>

LOVD3, RAD51D: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/RAD51D>

LOVD3, BARD1: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/BARD1>

LOVD3, PTEN: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/PTEN>

#### Internationale databases:

<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

FAMMM: Erfelijke melanoom (voorheen, 'Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma') en Oogmelanoom

PACA: Familiaire Pancreas carcinoom / familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome(FAMMM-PC)

BCC: Erfelijke Basaal cel carcinoma

**FAMMM (Erfelijke Melanoom en oogmelanoom):** OMIM, 155601 en 155720

| Gen         | Technieken                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDKN2A      | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A, 1B en 2 t/m 3) inclusief intron/exon overgangen.<br>-MLPA (MRC-Holland kit ME024-A1) voor de detectie van deleties en duplicaties in CDKN2A gen regio.<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial |
| CDK4        | -Sequentie analyse van exon 2<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial                                                                                                                                                                                     |
| POT1        | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 5 t/m exon 19, inclusief exon/intron overgangen<br>(& niet coderend exonen 1 t/m 4)<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial                                                                        |
| BAP1        | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 17, inclusief exon/intron overgangen<br>- MLPA (MRC-Holland kit P417) voor de detectie van deleties en duplicaties in BAP1 gen regio.<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial           |
| ACD         | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 12, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial                                                                                                            |
| TERF2IP     | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 3, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial                                                                                                             |
| TINF2       | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 9, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial                                                                                                             |
| TERT (Prom) | -Sequentie analyse van promoter regio inclusief met bekende pathogene mutatie c.-57A>C.                                                                                                                                                                           |
| MITF        | -Sequentie analyse van risico factor/variant c.952G>A                                                                                                                                                                                                             |

**PACA:** OMIM, 606719

|        |                                                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATM    | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 63) inclusief intron/exon overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial          |
| CDKN2A | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A, 1B en 2 t/m 3) inclusief intron/exon overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial |
| BRCA1  | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 2 t/m 3 en 5 t/m 24 inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial |
| BRCA2  | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 2 t/m 27, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial          |
| PALB2  | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 13, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial     |

**BCC: OMIM, 605462**

|        |                                                                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTRT1 | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio inclusief intron/exon overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |
| BAP1   | - Sequentie analyse van de gehele coderende regio (inclusief intron/exon overgangen)<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial |
| ERCC2  | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |
| POLH   | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |
| PTCH1  | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |
| PTCH2  | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |
| SUFU   | -Sequentie analyse van de gehele coderende regio, inclusief exon/intron overgangen<br>- CNV analyse op NGS data middels NxClincial   |

**Procedure: FAMMM (Erfelijke melanoom en oogmelanoom)**

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose FAMMM (erfelijke melanoom) kunnen alle boven vermelden genen voor bevestiging diagnose FAMMM in 1 genpanel sequentie analyse test middels NGS worden aangevraagd. (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: **Melanoompanel**)
- Tevens kunnen een aantal genen ook los worden aangevraagd, namelijk *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *POT1* en *MITF* risk factor c.952G>A
- Voor aanvragen bevestiging diagnose Oogmelanoom kan sequencing van *BAP1* gen inclusief CNV detectie middels MLPA worden aangevraagd op algemene aandoeningscode FAMMM.
- Bij aanvragen voor bevestiging diagnose met *CDKN2A* wordt standaard ook een MLPA test uitgevoerd voor detectie van deleties en duplicaties in *CDKN2A* en *CDK4*.
- Bij aanvragen voor bevestiging diagnose met het FAMMM genpanel (ONCO agilent select kit) wordt voor alle genen een CNV analyse op de NGS data uitgevoerd behalve voor het *MITF* gen
- Op speciaal verzoek en bij voldoende beschikbare familieleden, is haplotyperingsonderzoek mogelijk voor de analyse van mogelijk causale Variants of Uncertain Significance (VUS) na detectie bij meerdere families.

**Procedure: PACA (Familiaire Pancreascarcinoom)**

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose PACA (Familiaire Pancreascarcinoom) kunnen alle boven vermelden genen bij Familiaire Pancreascarcinoom in 1 genpanel sequentie analyse test middels NGS (ONCO agilent select kit) worden aangevraagd. (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: **PACA panel**)
- Deze analyse is inclusief CNV detectie voor alle genen in het genpanel
- Tevens kan ook alleen sequentie analyse van het ***CDKN2A* gen** worden aangevraagd (inclusief MLPA test) via algemene aandoeningscode *FAMMM* onder vermelding bevestiging diagnose Familiaire Pancreascarcinoom

**Procedure: BCC (Familiaire Basaal cel carcinoma)**

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose BCC kunnen alle boven vermelden genen voor BCC in 1 genpanel sequentie analyse test middels NGS (ONCO agilent select kit) worden aangevraagd. (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: **BCC panel**)
- Deze analyse is inclusief CNV detectie voor alle genen in het genpanel

**GEN INFORMATIE (GRCh37)**

| Gen           | Genproduct | Locus   | Overerving          | OMIM nummer | Referentiesequentie         |
|---------------|------------|---------|---------------------|-------------|-----------------------------|
| <i>ACD</i>    | ACD/ PIP1  | 16q22.1 | Autosomaal dominant | 609377      | NC_000016.9, NM_001082486.2 |
| <i>ATM</i>    | ATM        | 11q22.3 | Autosomaal dominant | 607585      | NC_000011.10 , NM_000051.3  |
| <i>ACTRT1</i> | ACTRT1     | Xq25    | Autosomaal dominant | 300487      | NC_000023.10 NM_138289.4    |
| <i>BAP1</i>   | BAP1       | 3p21.1  | Autosomaal dominant | 603089      | NC_000003.11, NM_004656.3   |

|                |                |          |                      |        |                                                         |
|----------------|----------------|----------|----------------------|--------|---------------------------------------------------------|
| <i>BRCA1</i>   | BRCA1          | 17q21    | Autosomaal dominant  | 113705 | NC_000017.10, NM_007294.3                               |
| <i>BRCA2</i>   | BRCA2          | 13q12.3  | Autosomaal dominant  | 600185 | NC_000013.10, NM_000059.3                               |
| <i>CDK4</i>    | CDK4           | 12q14    | Autosomaal dominant  | 123829 | NC_000012.11, NM_000075.2                               |
| <i>CDKN2A</i>  | CDKN2A         | 9p21     | Autosomaal dominant  | 600160 | NC_000009.11, NM_000077.4 (p16) en NM_058195.3 (p14ARF) |
| <i>ERCC2</i>   | ERCC2          | 19q13.32 | Autosomaal dominant  | 126340 | NC_000019.9 NM_000400.4                                 |
| <i>MITF</i>    | MITF: c.952G>A | 3p13     | Risico factor        | 156845 | NC_000003.11, NM_000248.3                               |
| <i>PALB2</i>   | PALB2          | 16p12.2  | Autosomaal dominant  | 610355 | NM_024675.3                                             |
| <i>POLH</i>    | POLH           | 6p21.1   | Autosomaal recessief | 603968 | NC_000006.11 NM_001291969.2                             |
| <i>PTCH1</i>   | PTCH1          | 9q22.32  | Autosomaal dominant  | 601309 | NC_000009.11 NM_000264                                  |
| <i>PTCH2</i>   | PTCH2          | 1p34.1   | Autosomaal dominant  | 603673 | NC_000001.10 NM_003738.5                                |
| <i>POT1</i>    | POT1           | 7q31.33  | Autosomaal dominant  | 606478 | NC_000007.13, NM_015450.2                               |
| <i>SUFU</i>    | SUFU           | 10q24.32 | Autosomaal dominant  | 607035 | NC_000010.10 NM_016169.4                                |
| <i>TERF2IP</i> | TERF2IP        | 16q23.1  | Autosomaal dominant  | 605061 | NC_000016.9, NM_018975.3                                |
| <i>TINF2</i>   | TINF2          | 14q12    | Autosomaal dominant  | 604319 | NC_000014.9 NM_001099274.3                              |
| <i>TERT</i>    | TERT (Prom)    | 5p15.33  | Autosomaal dominant  | 187270 | NC_000005.9, NM_198253                                  |

Genome build: GRCh37

**Databases / links:**

[The CDKN2A gene homepage - Global Variome shared LOVD](#)

## Paragangliomen en/of feochromocytomen

Inclusief Niercelcarcinomen, Gastro-Intestinale Stromale Tumoren (GIST, Carney-Stratakis syndroom)

### Paragangliomen en/of feochromocytomen - aandoeningen:

| OMIM   | Aandoening                                                                             | Gen                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 168000 | Erfelijke paragangliomen (PGL1)                                                        | SDHD                                         |
| 115310 | Erfelijke paragangliomen (PGL4)                                                        | SDHB                                         |
| 605373 | Erfelijke paragangliomen (PGL3)                                                        | SDHC                                         |
| 614165 | Erfelijke paragangliomen (PGL5)                                                        | SDHA                                         |
| 601650 | Erfelijke paragangliomen (PGL2)                                                        | SDHAF2                                       |
| 144700 | Erfelijk Niercelcarcinoom (RCC)                                                        | SDHB, VHL, SDHD                              |
| 171300 | Erfelijke feochromocytomen                                                             | SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, RET, VHL, FH |
| 606864 | Paragangliomen en Gastrointestinale stromale tumoren (GIST); Carney-Stratakis Syndroom | SDHA, SDHB, SDHD                             |
| 150800 | Hereditaire leiomyomatosis, niercelcarcinoom (HLRCC), PGL en feochromocytoma           | FH                                           |

### Paragangliomen en/of feochromocytomen - gen informatie :

| Gen    | Genproduct                                        | Locus   | Overerving                                                                              | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------|---------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|
| SDHD   | Succinate dehydrogenase complex, subunit D        | 11q23.1 | Autosomaal dominant, verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt        | 602690      | NM_003002.2         |
| SDHB   | Succinate dehydrogenase complex, subunit B        | 1p36.13 | Autosomaal dominant                                                                     | 185470      | NM_003000.2         |
| SDHC   | Succinate dehydrogenase complex, subunit C        | 1q23.3  | Autosomaal dominant                                                                     | 602413      | NM_003001.3         |
| SDHA   | Succinate dehydrogenase complex, subunit A        | 5p15.33 | Autosomaal dominant                                                                     | 600857      | NM_04168.2          |
| SDHAF2 | Succinate dehydrogenase Complex Assembly Factor 2 | 11q12.2 | Autosomaal dominant, alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt | 613019      | NM_017841.1         |

|         |                                              |          |                                                                                                        |        |             |
|---------|----------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|
| MAX     | MYC Associated Factor X                      | 14q23.3  | Autosomaal dominant, waarschijnlijk alleen verhoogd risico op tumoren indien de mutatie van vader komt | 154950 | NM_002382.3 |
| TMEM127 | TransMembrane protein 127                    | 2q11.2   | Autosomaal dominant                                                                                    | 613403 | NM_017849.3 |
| RET     | Rearranged during transfection protooncogene | 10q11.21 | Autosomaal dominant                                                                                    | 164761 | NM_020975.4 |
| VHL     | VHL gene                                     | 3p25.3   | Autosomaal dominant                                                                                    | 608537 | NM_000551.3 |
| FH      | Fumarate Hydratase                           | 1q43     | Autosomaal dominant                                                                                    | 136850 | NM_000143.3 |

**Paragangliomen en/of feochromocytomen analyse :**

| Gen     | Technieken                                                                                                                                                          |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SDHD    | -Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden).<br>-MLPA van promotor, exon 1 t/m 4 (P226-C1 kit, MRC-Holland) |
| SDHB    | -Sequentie analyse exon 1 t/m 8 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)<br>-MLPA van exon 1 t/m 8 (P226-C1 kit, MRC-Holland)            |
| SDHC    | -Sequentie analyse exon 1 t/m 6 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)<br>-MLPA van promotor, exon 1 t/m 6 (P226-C1 kit, MRC-Holland). |
| SDHA    | -Sequentie analyse exon 1 t/m 15 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)                                                                |
| SDHAF2  | -sequentie analyse van exon 1 t/m exon 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)<br>-MLPA exon 1 t/m 4 (P226-C1 kit, MRC-Holland).      |
| MAX     | -Sequentie analyse exon 1 t/m 5 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)                                                                 |
| TMEM127 | -Sequentie analyse exon 1 t/m 4 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)                                                                 |
| RET     | -Sequentie analyse exon 10,11,13,14,15 en 16 , inclusief flankerende intron gebieden                                                                                |
| VHL     | -Sequentie analyse exon 1, 2 en 3 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)<br>-MLPA van exon 1 t/m 3 (P016-C2 kit, MRC-Holland)          |
| FH      | -Sequentie analyse exon 1 t/m 10 (gehele coderende sequentie, inclusief flankerende intron gebieden)                                                                |

**Procedure :**

Indien er nog geen (waarschijnlijk) pathogene variant bekend is wordt bij aanvraag van een genpanel alle genen binnen het genpanel PGL geanalyseerd (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek). Deze analyse vindt i.h. a. plaats middels Next Gen Sequencing (NGS) met de ONCO Agilent select kit. Op deze data wordt tevens een Copy Number Variant (CNV) analyse uitgevoerd; voor SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD en VHL kan ook een MLPA worden ingezet (resp. MRC-Holland P226 en P016). **Indien gewenst kan ook een onderzoek beperkt tot één of een aantal genen worden aangevraagd.** **Gericht onderzoek naar een in de familie bekende variant wordt i.h.a. uitgevoerd middels Sanger sequentie analyse of MLPA.**

**Detectie ratio:**

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten. De detectie ratio voor pathogene mutaties : SDHD in 35% van de patiënten, SDHA 9%, SDHB 7%, en SDHC 0,8%. SDHAF2, TMEM127, MAX, VHL en RET zijn in een te kleine groep patiënten onderzocht om hier een representatieve detectie ratio te geven.

**Databases / links:**

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/GENnaam>



# Hyperparathyroidie kaak/tumor syndroom

## Hyperparathyroidie kaak/tumor syndroom (HPT-JT)

OMIM: 145001

| Gen              | Technieken                                                                                                                                                                          |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDC73<br>(HRPT2) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 17) inclusief intron/exon overgangen.<br><br>MLPA voor de detectie van deleties en duplicaties, MRC Holland kit P466-A1 |

**Procedure** : Er wordt mutatie scanning verricht met bovenstaande technieken.

**Detectie ratio:** Mutaties in dit gen zijn zeldzaam. In ~10% van de index patiënten wordt een pathogene CDC73 mutatie gevonden.

| Gen   | Genproduct                     | Locus  | Overerving          | OMIM nummer | Referentiesequentie          |
|-------|--------------------------------|--------|---------------------|-------------|------------------------------|
| CDC73 | Cell division cycle protein 73 | 1q31.2 | Autosomaal dominant | 607393      | NC_000001.10;<br>NM_024529.4 |

## Lynch syndroom (HNPCC)

**Zie : Colorectaal carcinoom & Polyposis, inclusief Lynch syndroom, adenomateuze polyposis, hamartomateuze polyposis.**

## Myelo-proliferatieve neoplasie (MPN, somatische mutatie)

OMIM: 263300 (Polycythemia vera, (PV)), 254450 (Primaire myelofibrose, (PMF)), 614521 (Essentiele trombocytose (ET))

| Gen                 | Technieken                                                        |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>JAK2</i> exon 14 | NGS sequentie analyse (inclusief <i>JAK2</i> mutatie p.Val617Phe) |
| <i>JAK2</i> exon 12 | NGS sequentie analyse                                             |
| <i>MPL</i> exon 10  | NGS sequentie analyse                                             |
| <i>CALR</i> exon 9  | NGS sequentie analyse                                             |

### Procedure:

-De detectie van de somatische mutaties in de MPN genen *MPL* (exon 10) en *JAK2* (exon 12 & 14, inclusief de detectie van de frequent voorkomende *JAK2* mutatie: c.1849G>T, p.Val617Phe) worden middels NGS methode verricht met de Agilent SureSelect Custom Onco Panel enrichment kit op een Illumina platform. Data analyse voor de hierboven vermelde exonen wordt uitgevoerd met een genpanel specifieke analyse met een detectie sensitiviteit van **minimaal 1%** voor *JAK2* en *MPL* varianten en minimaal ~4% voor *CALR* varianten#. (in de uitslag wordt de ratio (%) van de waargenomen mutant allelen op het totaal aantal 'reads' vermeld)

# De variant detectie sensitiviteit voor exon 9 van *CALR* gen is minder gevoelig dit wegens de uitdagende (in)dels varianten die in dit exon gevonden kunnen worden zoals de als de 52 bp deletie, c.1099\_1150del52 wat met NGS (short reads) methode in een verlies van detectie kan resulteren.

**Detectie ratio:** n.v.t. (aanvragen zijn divers, Myelo-proliferatieve aandoeningen kunnen meerder oorzaken hebben, de diagnose *JAK2* gerelateerde MPN is daardoor moeilijk vast te stellen).

| Gen         | Genproduct                              | Locus    | Overerving                           | OMIM nummer | Referentiesequentie      |
|-------------|-----------------------------------------|----------|--------------------------------------|-------------|--------------------------|
| <i>JAK2</i> | Janus kinase 2, (mutation p.Val 617Phe) | 9p24.1   | Geen, betreft een somatische mutatie | 147796      | NT_00009.10; NM_004972.2 |
| <i>JAK2</i> | Janus kinase 2 exon 12                  | 9p24.1   | Geen, betreft een somatische mutatie | 147796      | NT_00009.10; NM_004972.2 |
| <i>MPL</i>  | proto-oncogene/ thrombopoietin receptor | 1p34.2   | Geen, betreft een somatische mutatie | 159530      | NC_000001.11, M_005373.2 |
| <i>CALR</i> | Calreticulin exon 9                     | 19p13.13 | Geen, betreft een somatische mutatie | 109091      | NG_029662.1; NM_004343.3 |

## Colorectaal carcinoom & Polyposis (inclusief Lynch syndroom, adenomateuze polyposis, hamartomateuze polyposis).

### Aandoeningen & genpanels:

| OMIM<br>(aandoening) | Aandoening                                                                          | Overervend<br>(2) | Gen          | Panel<br>(1) |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|--------------|
| 120435               | Lynch Syndroom 1 ( Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer, type 1 HNPCC1)        | AD                | <i>MSH2</i>  | Lynch        |
| 609310               | Lynch Syndroom 2 (HNPCC2)                                                           | AD                | <i>MLH1</i>  | Lynch        |
| 614337               | Lynch Syndroom 4 (HNPCC4)                                                           | AD                | <i>PMS2</i>  | Lynch        |
| 614350               | Lynch Syndroom 5 (HNPCC5)                                                           | AD                | <i>MSH6</i>  | Lynch        |
| 613244               | Lynch Syndroom 8 (HNPCC8)                                                           | AD                | <i>EPCAM</i> | Lynch        |
| 175100               | Familiaire Adenomateuze Polyposis 1 (FAP1)                                          | AD                | <i>APC</i>   | Poliep       |
| 619182               | Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach (GAPPS)                | AD                | <i>APC</i>   | Poliep       |
| 135290               | Desmoid disease, hereditary (HDD)                                                   | AD                | <i>APC</i>   | Poliep       |
| 175100               | Brain tumor-polyposis syndrome 2, ofwel Gardner syndrome                            | AD                | <i>APC</i>   | Poliep       |
| 608615               | Oligodontia-colorectal cancer syndrome                                              | AD                | <i>AXIN2</i> | Poliep       |
| 601228               | Hereditary Mixed Polyposis Syndroom1 (HMPS1)                                        | AD                | <i>GREM1</i> | Poliep       |
| 619975<br>(606660)   | MBD4-Associated Neoplasia Syndrome (MANS)<br>(Uveal melanoma, susceptibility to, 1) | AR<br>(AD)        | <i>MBD4</i>  | Poliep       |
| 614385               | Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 7.                                 | AR (AD)           | <i>MLH3</i>  | Poliep       |
| 617100               | Familiaire Adenomateuze Polyposis 4 (FAP4)                                          | AR                | <i>MSH3</i>  | Poliep       |
| 608456               | MUTYH associated polyposis (MAP), ook bekend als FAP2                               | AR                | <i>MUTYH</i> | Poliep       |
| 616415               | NTHL1 associated polyposis (NAP) ook bekend als FAP3                                | AR                | <i>NTHL1</i> | Poliep       |
| 615083               | Polymerase proofreading associated polyposis (PPAP)                                 | AD                | <i>POLE</i>  | Poliep       |
| 612591               | Polymerase proofreading associated polyposis (PPAP)                                 | AD                | <i>POLD1</i> | Poliep       |

|                            |                                                                        |    |               |     |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|----|---------------|-----|
| 174900                     | Juvenile polyposis (JPS)                                               | AD | <i>BMPR1A</i> | CRC |
| 158350                     | PTEN-hamartomateus tumor syndroom (PHTS), Cowden Syndrome <sup>1</sup> | AD | <i>PTEN</i>   | CRC |
| 174900                     | Juvenile polyposis (JPS)                                               | AD | <i>SMAD4</i>  | CRC |
| 175200                     | Peutz Jeghers syndroom (PJS)                                           | AD | <i>STK11</i>  | CRC |
| 612885                     | Onvruchtbaarheid en darmkanker                                         | AR | <i>MCM8</i>   | CRC |
| 616185                     | Onvruchtbaarheid en polyposis                                          | AR | <i>MCM9</i>   | CRC |
| 617108                     | Sessile serrated polyposis cancer syndrome                             | AD | <i>RNF43</i>  | CRC |
| (PMID: 24941021; 32424863) | CRC en polyposis                                                       | AD | <i>RPS20</i>  | CRC |

(1) Alle genoemde genen zitten ook in het brede CRC genpakket; indien er sterke aanwijzingen zijn voor Lynch Syndroom of adenomateuze polyposis kan gekozen worden voor een beperkter panel, respectievelijk LYNCH of POLIEP

(2) AD = Autosomaal Dominant, AR= Autosomaal Recessief

#### Gen informatie & analyse

| Gen          | Locus     | OMIM nummer (gen) | Referentie-sequentie         | Analyse (1)                                                         |
|--------------|-----------|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>MSH2</i>  | 2p16      | 609309            | NM_000251.1                  | exon 1 tot en met 16                                                |
| <i>MLH1</i>  | 3p22.2    | 120436            | NM_000249.3                  | exon 1 tot en met 19                                                |
| <i>PMS2</i>  | 7p22      | 600259            | NM_000535.5                  | Exon 1 tot en met 15                                                |
| <i>MSH6</i>  | 2p12      | 600678            | NM_000179.2                  | exon 1 tot en met 10                                                |
| <i>EPCAM</i> | 2p21      | 185535            | NM_02354.2                   | Alleen CNV analyse exon 9 en 3'UTR                                  |
| <i>APC</i>   | 5q22.2    | 611731            | NM_000038.5 + NM_001127511.1 | Exon 1 tot en met 15 + Promotor 1B                                  |
| <i>AXIN2</i> | : 17q24.1 | 604025            | NM_004655.3                  | Exon 2 tot en met 11                                                |
| <i>GREM1</i> | 15q13.3   | 603054            | NM_013372.6                  | Alleen CNV analyse voor de duplicatie 5' van het gen, zeer zeldzaam |

|               |          |        |                |                                                                                                             |
|---------------|----------|--------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MBD4</i>   | 3q21.3   | 603574 | NM_001276270.1 | Exon 1 tot en met 8                                                                                         |
| <i>MUTYH</i>  | 1p34.1   | 604933 | NM_001128425.1 | Exon 1 tot en met exon16                                                                                    |
| <i>MLH3</i>   | 14q24.3  | 604395 | NM_001040108.1 | Exon 2 tot en met 13                                                                                        |
| <i>MSH3</i>   | 5q14.1   | 600887 | NM_002439.4    | Exon 1 tot en met 24                                                                                        |
| <i>NTHL1</i>  | 16p13.3  | 602656 | NM_002528.5    | Exon 1 tot en met 6                                                                                         |
| <i>POLE</i>   | 12q24.33 | 174762 | NM_006231.2    | Beperkt tot sequentie-analyse van het proofreading polymerase domein exon 9 tot en met 14, geen CNV analyse |
| <i>POLD1</i>  | 19q13.33 | 174761 | NM_002691.3    | Beperkt tot sequentie-analyse van het proofreading polymerase domein exon 8 tot en met 12, geen CNV analyse |
| <i>BMPR1A</i> | 10q23.2  | 601299 | NM_004329.2    | Exon 3 tot en met 13                                                                                        |
| <i>PTEN</i>   | 10q23.31 | 601728 | NM_000314.4    | Exon 1 tot en met 9                                                                                         |
| <i>SMAD4</i>  | 18q21.2  | 600993 | NM_005359.5    | Exon 2 tot en met 12                                                                                        |
| <i>STK11</i>  | 19p13.3  | 602216 | NM_000455.4    | Exon 1 tot en met 9                                                                                         |
| <i>MCM8</i>   | 20p12.3  | 608187 | NM_032485.5    | Exon 2 tot en met 19                                                                                        |
| <i>MCM9</i>   | 6q22.31  | 610098 | NM_017696.2    | Exon 1 tot en met 12                                                                                        |
| <i>RNF43</i>  | 17q22    | 612482 | NM_017763.4    | Exon 2 tot en met 10                                                                                        |
| <i>RPS20</i>  | 8q12.1   | 603682 | NM_001023.3    | Exon 1 tot en met 4                                                                                         |

(1) Analyse van coderende exonen inclusief flankerende intron sequenties (sequentie en CNV), tenzij anders aangegeven.

#### Procedure:

Indien er nog geen (waarschijnlijk) pathogene variant bekend is wordt bij aanvraag van een genpanel alle genen binnen dat panel geanalyseerd (zie ons aanvraagformulier voor Moleculair genetisch onderzoek: Lynch syndroom (Lynchpanel)/ Polyposis coli, adenomateus (Poliëppanel) /Colorectaal carcinoom (CRC-panel)) . De analyse vindt i.h. a. plaats middels Next Gen Sequencing (NGS) met de ONCO Agilent select kit. Op deze data wordt tevens een Copy Number Variant (CNV) analyse uitgevoerd. **Indien gewenst kan ook een onderzoek beperkt tot één of een aantal genen worden aangevraagd.**

**Gericht onderzoek naar een in de familie bekende variant wordt i.h.a. uitgevoerd middels Sanger sequentie analyse of MLPA.**

#### Detectie ratio Lynch syndroom:

Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten. In 30% van de index patiënten met een afschakeling van MLH1 in de tumoren wordt een pathogene MLH1 kiembaan mutatie gevonden. In 62% van de index patiënten met een afschakeling van MSH2 in de tumoren wordt een pathogene MSH2 kiembaan mutatie gevonden. In 63% van de index

patiënten met een specifieke afschakeling van MSH6 in de tumoren wordt een pathogene MSH6 kiembaan mutatie gevonden.

In 66% van de index patiënten met een specifieke afschakeling van PMS2 in de tumoren wordt een pathogene PMS2 kiembaan mutatie gevonden.

#### Detectie ratio Adenomateuze polyposis:

Adenomateuze polyposis: Dit is een klinisch zeer heterogene groep patiënten, variërend van klassieke polyposis tot enkele poliepen op latere leeftijd. In 2000 patiënten getest voor APC en/of MUTYH zijn 330 (16%) pathogene APC mutaties gevonden en 105 (5%) patiënten met 2 MUTYH mutaties.

De aandoeningen passend bij de overige genen zijn zeer zeldzaam, de detectie ratio is dan ook zeer laag.

#### Databases / links:

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/GENnaam>

## SMARCxx tumorpredispositie syndromen

| OMIM   | Aandoening                                                     | Gen                             |
|--------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 613325 | Rhabdoid tumor predispositie syndroom, type 2 (RTPS2)          | <i>SMARCA4</i>                  |
| 609322 | Rhabdoid tumor predispositie syndroom, type 1 (RTPS1)          | <i>SMARCB1</i>                  |
| 607174 | Clear cell meningeoom (CCM) / Familiare multiple meningeomen   | <i>SMARCE1</i> , <i>SMARCB1</i> |
| 162091 | Schwannomatose                                                 | <i>SMARCB1</i>                  |
| 613325 | Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT) | <i>SMARCA4</i> , <i>SMARCB1</i> |

| Gen            | Genproduct                                                                                   | Locus    | Overerving          | OMIM nummer | Referentiesequentie         |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|-------------|-----------------------------|
| <i>SMARCA4</i> | SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 4 | 19p13.2  | Autosomaal dominant | 603254      | NC_000019.9, NM_001128849.1 |
| <i>SMARCB1</i> | SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1 | 22q11.23 | Autosomaal dominant | 601607      | NC_000022.10; NM_003073.3   |

|                |                                                                                              |         |                     |        |                           |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------|--------|---------------------------|
| <i>SMARCE1</i> | SWI/SNF-related matrixassociated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1 | 17q21.2 | Autosomaal dominant | 603111 | NC_000017.10, NM_003079.4 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------|--------|---------------------------|

| Gen            | Technieken                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>SMARCA4</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 36) inclusief intron/exon overgangen middels NGS</li> <li>Copy number variant analyse van NGS data</li> </ul>                                                                |
| <i>SMARCB1</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS</li> <li>Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P258 (MRC Holland)</li> </ul>  |
| <i>SMARCE1</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS</li> <li>Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P478 (MRC Holland)</li> </ul> |

**Procedure:** Indien de familiale mutatie nog niet bekend is worden de specifiek aangevraagde genen tegelijk ingezet. De analyse vindt dan i.h. a. plaats middels Next Gen Sequencing (NGS) met de ONCO Agilent select kit. Op deze data wordt tevens een Copy Number Variant (CNV) analyse uitgevoerd. Per gen wordt zowel sequentie analyse en CNV analyse en/of indien aangeboden MLPA standaard uitgevoerd.

**Gericht onderzoek naar een in de familie bekende variant wordt i.h.a. uitgevoerd middels Sanger sequentie analyse of MLPA.**

**Detectie ratio:** Deze aandoeningen zijn zeer zeldzaam, bovendien gaat het om een klinisch heterogene groep patiënten. Er is een pathogene tumorpredispositie-mutatie gevonden in 25% van de *SMARCA4* analyses, 6% in *SMARCB1* en 10% in *SMARCE1*.

#### **Sensitiviteit:**

Alle coderende exonen, of de genoemde exonen, inclusief 20 nucleotiden in de flankerende intron sequenties worden gesequenced – indien een variant in deze gebieden aanwezig is, is de detectiekans >99,9%. Indien een variant in slechts een deel van de bloedcellen aanwezig is (mozaïek), kan het zijn dat de VAF (variant allel frequentie) onder de detectie grens ligt, de detectiegrens ligt in het algemeen rond de VAF van 20%, al kan dit erg verschillen per variant. Translocaties of inversies zullen iha niet worden gedetecteerd.

Varianten in regulerende sequenties of ver in de intronen en structurele chromosoomafwijkingen, zoals translocaties en inversies kunnen met de gebruikte techniek(en) niet worden aangetoond.

De variant interpretatie is gebaseerd op de op dit moment beschikbare kennis: neutrale polymorfismen, waarschijnlijk niet-pathogene variaties en variaties die we niet nader kunnen duiden zijn niet gerapporteerd.

NB: Heterozygote mutaties in het *SMARCB1*, *SMARCA4* en *SMARCE1* zijn in eerste instantie gevonden bij *Coffin-Siris syndroom (CSS)*, waarbij er i.h.a. géén predispositie op tumoren lijkt te zijn; bij CSS gaat het vooral om missense of in-frame mutaties, terwijl grotere deleties, frameshift, splice site en truncerende mutaties geassocieerd zijn met een tumorpredispositie.

#### **Literatuur :**

- Sredni ST and Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2015 Jan-Feb;18(1):49-58

- Biegel et al. SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes and Cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Sep;166C(3):350-66.
- Gossai et al. Report of a Patient With a Constitutional Missense Mutation in SMARCB1, Coffin–Siris Phenotype, and Schwannomatosis. *Am J Med Genet A.* 2015 Sep 14. doi: 10.1002/ajmg.a.37356.
- Holsten et al., Germline variants in SMARCB1 and other members of the BAF chromatinremodeling complex across human disease entities: a meta-analysis. *European Journal of Human Genetics* 2018 26:1083–1093
- Gerkes et al., A heritable form of SMARCE1-related meningiomas with important implications for follow-up and family screening. *Neurogenetics* (2016) 17:83–89
- Melean et al., RNA-based analysis of two SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningiomas. *Neurogenetics* (2012) 13:267–274
- Piotrowski et al., Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nature Genetics* (2014) 46 (2): 182-187

#### Databases / links:

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/GENnaam>