

Specifieke informatie oncogenetica

(Versie november 2025)

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)

FAMMM: OMIM, 155600 en 155720

Gen	Technieken
CDKN2A	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A, 1B en 2 t/m 3) inclusief intron/exon overgangen. -MLPA (MRC-Holland kit ME024-A1) voor de detectie van deleties en duplicaties in CDKN2A gen regio..
CDK4	-Sequentie analyse van exon 2
POT1	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 5 t/m exon 19, inclusief exon/intron overgangen (& niet coderend exonen 1 t/m 4)
BAP1	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 17, inclusief exon/intron overgangen
ACD	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 12, inclusief exon/intron overgangen
TERF2IP	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 3, inclusief exon/intron overgangen
TINF2	-Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 1 t/m exon 9, inclusief exon/intron overgangen
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 - 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 - 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 - CNV analyse op NGS data middels NxClincial
BRCA2	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio, exon 2 t/m 27, inclusief exon/intron overgangen - 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 - 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 (Familiäre Pancreascarcinoom)

- Bij aanvraag voor bevestiging diagnose PACA (Familiäre Pancreascarcinoom) kunnen alle boven vermelden genen bij Familiäre 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 Familiäre Pancreascarcinoom

GEN INFORMATIE

Gen	Genproduct	Core\$	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>ACD</i>	ACD/ PIP1	nee	16q22.1	Autosomaal dominant	609377	NC_000016.9, NM_001082486.1
<i>ATM</i>	ATM	ja	11q22.3	Autosomaal dominant	607585	NC_000011.10 , NM_000051.3
<i>BAP1</i>	BAP1	ja	3p21.1	Autosomaal dominant	603089	NC_000003.11, NM_004656.3
<i>BRCA1</i>	BRCA1	ja	17q21	Autosomaal dominant	113705	NC_000017.10, NM_007294.3
<i>BRCA2</i>	BRCA2	ja	13q12.3	Autosomaal dominant	600185	NC_000013.10, NM_000059.3
<i>CDK4</i>	CDK4	ja	12q14	Autosomaal dominant	123829	NC_000012.11, NM_000075.2
<i>CDKN2A</i>	CDKN2A	ja	9p21	Autosomaal dominant	600160	NC_000009.11, NM_000077.4 (p16) en NM_058195.3 (p14ARF)
<i>MITF</i>	MITF: c.952G>A	(ja)	3p13	Risico factor	156845	NC_000003.11, NM_000248.3
<i>PALB2</i>	PALB2	ja	16p12.2	Autosomaal dominant	610355	NM_024675.3
<i>POT1</i>	POT1	(ja)	7q31.33	Autosomaal dominant	606478	NC_000007.13, NM_015450.2
<i>TERF2IP</i>	TERF2IP	nee	16q23.1	Autosomaal dominant	605061	NC_000016.9, NM_018975.3
<i>TINF2</i>	TINF2	nee	14q12	Autosomaal dominant	604319	NC_000014.9 NM_001099274.3
<i>TERT</i>	TERT (Prom)	nee	5p15.33	Autosomaal dominant	187270	NC_000005.9, NM_198253

\$ Voor Core Genen is altijd het hele coderende sequentie voldoende gedekt en geanalyseerd.

Genome build: GRCh37

Databases / links:

http://chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=CDKN2A

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). -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) -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) -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) -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) -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 (HRPT2)	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 17) inclusief intron/exon overgangen. 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; 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 (aandoening)	Aandoening	Overervend (2)	Gen	Panel (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 (606660)	MBD4-Associated Neoplasia Syndrome (MANS) (Uveal melanoma, susceptibility to, 1)	AR (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	AD	<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 ¹	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 matrix-associated 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>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 36) inclusief intron/exon overgangen middels NGS - Copy number variant analyse van NGS data
<i>SMARCB1</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS - Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P258 (MRC Holland)
<i>SMARCE1</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen middels Sanger sequentie analyse of NGS - Copy number variant analyse van NGS data of middels MLPA P478 (MRC Holland)

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>