

Informatie voor de
huisarts over

het Li-Fraumeni syndroom



VSOP

Rondom *kanker*
Stichting Diagnose Kanker (SDK)



nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

Li-Fraumeni syndroom

Het Li-Fraumeni syndroom (LFS) is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten zeer gevoelig zijn voor het krijgen van maligne tumoren. Het wordt gekenmerkt door de grote verscheidenheid aan soorten kanker die patiënten kunnen krijgen, de jonge leeftijd waarop tumoren ontstaan en de kans op het krijgen van multipole primaire kanker-vormen gedurende het leven.

Het Li-Fraumeni syndroom wordt veroorzaakt door een defect in het tumorsuppressorgen P53 (TP53). De overerving is autosomaal dominant. De meeste erfelijke familiale kankersyndromen hebben betrekking op één of twee specifieke tumortypes. Patiënten met het Li-Fraumeni syndroom hebben echter een verhoogd risico op diverse soorten kanker.

Naast het Li-Fraumeni syndroom bestaat ook het Li-Fraumeni-like syndroom (LFL). Het Li-Fraumeni-like syndroom heeft klinisch een iets ander beeld, hoewel dezelfde erfelijke aanleg aangetoond kan worden. Daar waar in deze brochure over het Li-Fraumeni syndroom wordt gesproken, wordt tevens het Li-Fraumeni-like syndroom bedoeld, tenzij anders aangegeven.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** Het Li-Fraumeni syndroom en het Li-Fraumeni-like syndroom zijn beide zeer zeldzaam. In Nederland zijn op dit moment circa 50 families bekend met de klinische diagnose Li-Fraumeni syndroom, met binnen die families een onbekend totaal aantal patiënten. In 25 families werd een TP53-mutatie aangetoond. Door het erfelijke aspect zullen er per huisartsenpraktijk soms meerdere patiënten uit één familie zijn.
- **Geslachtsverdeling** Het Li-Fraumeni syndroom komt in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor.
- **Geografische verspreiding** Het Li-Fraumeni syndroom komt in gelijke mate voor bij verschillende rassen en nationaliteiten.

Erfelijkheid en etiologie

- **Overerving** De overerving is autosomaal dominant. Als één van de ouders is aangedaan, bestaat er voor elk kind een kans van 50% het syndroom ook te krijgen.
- **Etiologie** Er is een relatie tussen het Li-Fraumeni syndroom en kiembaanmutaties van het tumorsuppressorgen P53 (TP53). TP53 bevindt zich op chromosoom 17p13 en heeft een belangrijke regulerende functie bij de celdeling en homeostase. Een goed functionerend TP53 beschermt tegen een opeenstapeling van genetische defecten. Bij circa 75% van de klassieke Li-Fraumeni-families wordt een kiembaanmutatie gevonden, waardoor bij hen deze bescherming

deels is weggefallen. Er is nog onvoldoende verklaring voor de oorzaak van het Li-Fraumeni syndroom bij de andere 25% van de families. Mogelijk ligt het defect op delen van het gen die (nog) niet in kaart gebracht zijn. Ook is het mogelijk dat andere genen betrokken zijn bij het ontstaan van het Li-Fraumeni syndroom. Bij het Li-Fraumeni-like syndroom kan slechts in 20 tot 40% van de gevallen een TP53-mutatie worden aangetoond.

- **De novo mutaties** Mutaties van TP53 kunnen familiair voorkomen, dan wel de novo zijn ontstaan. Onduidelijk is hoe vaak dit laatste voorkomt.

Diagnose

- **Klinische diagnose** Een uitgebreide familieanamnese met aandacht voor alle soorten tumoren is van groot belang voor de diagnostiek. In het bijzonder geldt dit voor sarcomen (osteosarcomen en weke delen sarcomen), borstkanker, hersentumoren, leukemie en bijnierschorscarcinomen. De klinische diagnose Li-Fraumeni syndroom (LFS) berust op de volgende criteria, die alle aanwezig moeten zijn:
 - het ontstaan van een sarcoom voor het 45^e levensjaar;
 - een eerstegraads familielid met kanker die is ontstaan voor het 45^e levensjaar;
 - een eerste- of tweedegraads familielid (in dezelfde tak van de familie) met kanker die is ontstaan voor het 45^e levensjaar of een sarcoom dat op willekeurige leeftijd is ontstaan.

Bij het Li-Fraumeni-like syndroom (LFL) zijn de criteria voor de diagnostiek ruimer, maar moeten ook alle onderstaande criteria aanwezig zijn:

- kanker op kinderleeftijd of een sarcoom, hersentumor of bijnierschorskanker voor het 45^e levensjaar;
 - sarcoom, borstkanker, hersentumor, leukemie, bijnierschorskanker bij een eerste- of tweedegraads verwant;
 - kanker die is ontstaan voor het 60^e levensjaar bij een eerste- of tweedegraads verwant in dezelfde tak van de familie met kanker.
- **Genetisch onderzoek** Bij een verdenking op Li-Fraumeni syndroom of Li-Fraumeni-like syndroom kan de diagnose worden bevestigd met behulp van DNA-onderzoek, hoewel niet bij elke Li-Fraumeni-patiënt een mutatie is aan te tonen. Zodra de specifieke mutatie in een familie bekend is, kunnen familieleden presymtomatisch worden getest.

Beloop

- **Risico** Het life-time risico op kanker is voor patiënten met het Li-Fraumeni syndroom circa 90%, waarbij meer dan de helft van de tumoren optreedt voor het 40^e levensjaar. Het life-time risico op het ontwikkelen van kanker is voor vrouwen aanmerkelijk hoger dan voor mannen (bijna 100% vs. 73%). Het verschil wordt vrijwel volledig verklaard door de hoge incidentie van borstkanker. Circa 12 tot 18% van de bewezen dragers van de TP53-mutatie ontwikkelt kanker voor het 20^e levensjaar. Multiple primaire tumoren komen veel voor; 15 tot 40% van de mutatiedragers ontwikkelt een tweede primaire tumor, vooral als de eerste tumor op de kinderleeftijd ontstond.
- **Secundaire effecten behandeling** TP53-mutatiedragers hebben een vergroot risico op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor na radiotherapie (zie pagina 3 **Radiotherapie**).

SYMPTOMEN

Veel voorkomende tumoren

- **Soorten kanker** De meest voorkomende vormen van kanker bij het Li-Fraumeni syndroom zijn osteosarcomen, weke delen sarcomen, (pre-menopauzale) borstkanker, hersentumoren, acute leukemie en bijnierschorscarcinomen. Er is tevens een verhoogd risico op verscheidene andere kankervormen, echter in mindere mate.
- **Meerdere primaire tumoren** Er is een significant risico op het ontwikkelen van tweede primaire tumoren, die soms ontstaan op de plek waar eerder radiotherapie is toegepast.

Alarmsymptomen

- **Specifieke symptomen** Er zijn geen afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek van patiënten met het Li-Fraumeni syndroom, anders dan de specifieke kenmerken van een eventueel op dat moment actieve vorm van kanker. Van de bij het Li-Fraumeni syndroom veel voorkomende vormen van kanker worden hieronder de belangrijkste alarmsymptomen beschreven.
- **Mammacarcinoom:**
 - palpabele massa, zwellingen, asymmetrieën;
 - tepeluitvloed, tepelintrekking;
 - sinaasappelhuid, ulceraties, versterkte venetekening, eczeem, verhevenheid, intrekkingen, kleurverandering.
- **Hersentumor:**
 - uitvalsverschijnselen, veranderingen in het looppatroon en andere afwijkingen bij neurologisch onderzoek;
 - visus- of gezichtsveldafwijkingen;
 - braken;
 - hoofdpijn.

- **Osteosarcroom:**

- pijnklachten die aanhouden in rust;
- palpabele botmassa;
- functiebeperking van een gewricht;
- spontaan of na minimaal trauma ontstane fractuur.

- **Weke delen sarcoom:**

- groeiende palpabele massa;
- eventueel pijnklachten.

- **Leukemie:**

- anemie;
- trombocytopenie;
- koorts.

- **Bijnierschorscarcinoom:**

- syndroom van Cushing (voor meer informatie hierover zie de brochure Bijnierziekten uit deze reeks, te downloaden via www.nhg.org of www.vsop.nl);
- pubertas praecox;
- palpabele abdominale massa.

- **Overige** Symptomen die kunnen duiden op overige maligniteiten zijn:

- chronische hoest of heesheid, eventueel met hemoptoë;
- slikproblemen;
- huidafwijkingen: nieuwe of veranderende naevi, schilferende of verheven afwijkingen;
- plasklachten: aanhoudende pollakisurie, hematurie, strangurie;
- gewichtsverlies zonder duidelijke aanleiding;
- ongewoon vaginaal bloedverlies of abnormale afscheiding;
- pijn of andere klachten van de testis;
- veranderde defecatie zonder aanleiding, al dan niet met bloed- of slijmbijmenging.

Algemeen

- **Symptomatische behandeling** Het Li-Fraumeni syndroom is niet te genezen. Echter, tijdige diagnostiek kan bijdragen aan een goede symptomatische behandeling van de specifieke vorm van kanker, die een patiënt op een bepaald moment heeft. Verbetering van de behandelingen heeft de laatste jaren geleid tot goede overlevingskansen voor kinderen met kanker. Het betreft hierbij het osteosaroom, het weke delen sarcoom en leukemie.
- **Zorgcoördinatie** De besluitvorming over het beleid en de follow-up bij de individuele patiënt vindt bij voorkeur plaats in multidisciplinair verband in een Klinisch Genetisch Centrum/Polikliniek Familiaire Tumoren (zie Consultatie en verwijzing). De zorgcoördinatie ligt, waar mogelijk, in handen van de hoofdbehandelaar; meestal is dit een oncologisch internist. Deze "familie-specialist" is op de hoogte van de medische ontwikkelingen binnen de gehele familie. Een nieuwe vorm van kanker bij een patiënt kan consequenties hebben voor het screeningsprogramma van zijn/haar familieleden.
- **Voorlichting aan patiënten** Li-Fraumeni-patiënten worden geïnstrueerd laagdrempelig een arts te consulteren bij ziekte of nieuwe lichamelijke afwijkingen. Zij moeten goed worden voorgelicht over de vroege verschijnselen van de verschillende soorten kanker.

Screening

- **Algemene screening** De grote variëteit in kankersoorten en de variabiliteit in leeftijd waarop een specifieke kankervorm zich presenteert, maken een algemene screening moeilijk. Op dit moment wordt aan vrouwelijke familieleden vanaf 20-25 jaar borstonderzoek aangeboden door middel van lichamelijk onderzoek, MRI en (eventueel) mammografie. In de landelijke richtlijn voor diagnostiek en preventie van erfelijke tumoren, wordt jaarlijks algemeen lichamelijk onderzoek van Li-Fraumeni-patiënten als optioneel genoemd. Dit geldt zowel voor kinderen als volwassenen. De total-body-scan (MRI) is in de huidige praktijk nog niet gebruikelijk, maar zou mogelijk perspectieven kunnen bieden voor de toekomst.
- **Familiespecifieke screening** Momenteel wordt via de Klinisch Genetische Centra en de Polikliniek Familiaire Tumoren van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL), familie-specifieke screening aangeboden.

Dit gebeurt op basis van de reeds opgetreden vormen van kanker binnen de familie en de frequentie daarvan.

- **Doelgroep** Personen die op basis van de familie-anamnese mogelijk Li-Fraumeni hebben, maar bij wie niet getest kan worden op een bekende mutatie of die (voorlopig) afzien van genetische diagnostiek, moeten op dezelfde wijze worden gescreend als personen bij wie de mutatie is aangetoond. Screening wordt derhalve aangeboden aan:
 - dragers van een TP53-kiembaanmutatie;
 - eerstegraads verwanten uit een klassieke Li-Fraumeni-familie waarin de kiembaanmutatie (nog) niet is aangetoond;
 - eerstegraads verwanten die geen DNA-diagnostiek willen.

Behandeling van tumoren

- **Reguliere behandeling** Er is op dit moment geen bewijs dat patiënten met het Li-Fraumeni syndroom anders moeten worden behandeld dan reguliere patiënten met dezelfde vorm van kanker. Uitzondering hierop is het, waar mogelijk, voorkómen van hoge stralingsbelasting door radiotherapie.
- **Radiotherapie** Behandeling met radiotherapie kan leiden tot een tweede primaire tumor in het bestralingsgebied. Dit kan van belang zijn bij het kiezen van de therapie. De belangrijkste overweging blijft echter de optimale behandeling van de tumor. Voorafgaand aan de behandeling kan in sommige gevallen TP53-analyse geïndiceerd zijn, als dat nog niet gebeurd is. Op basis van de uitslag van die analyse kunnen de voor- en nadelen van radiotherapie worden afgewogen. In het geval van een mammacarcinoom zou bijvoorbeeld voor een mamma-amputatie gekozen kunnen worden, in plaats van een borstsparende operatie gevolgd door radiotherapie.

Preventie

- **Algemeen** Er zijn voor de belangrijkste componenten van het Li-Fraumeni syndroom (sarcoom, hersentumor) geen bewezen nuttige preventieve maatregelen. Voor de overige tumoren gelden dezelfde preventieve adviezen als voor de normale bevolking (niet roken, vermijden van schade door de zon, etc).
- **Mastectomie** Preventieve mastectomie kan worden overwogen. Het beschermt echter tegen maar één van de mogelijke maligniteiten.

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING, ZWANGERSCHAP EN BEVALLING

Ethiek

- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom moet worden geaccepteerd, dat iemand niet wil laten onderzoeken of hij/zij mutatie-drager is. Dit kan echter wel gevolgen hebben voor familieleden die hierdoor wellicht ook niet te weten komen dat zij het risico lopen mutatie-drager te zijn.
- **Informereren familieleden** Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het klinisch genetici/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie. De patiënt kan echter onder begeleiding van, en met behulp van door de klinisch geneticus opgestelde familiebrieven, zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet gewezen worden op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Diagnostiek bij familieleden

- **Familieonderzoek** Wanneer in een familie verschillende vormen van kanker voorkomen, die kunnen passen bij het Li-Fraumeni syndroom, wordt aangeraden een klinisch geneticus te consulteren. Deze kan de patiënt en familieleden voorlichten en adviseren bij de afweging om DNA-onderzoek te verrichten. Allereerst wordt bij een aangedaan familielid bepaald of er sprake is van een TP53-mutatie. Als een TP53-mutatie is aangetoond, dan kunnen ook andere familieleden worden getest op deze specifieke mutatie.
- **Psychosociale begeleiding** In Nederland kiest meer dan de helft van de leden uit families met een aangetoonde TP53-kiembaanmutatie ervoor om presymptomatisch DNA-onderzoek te laten uitvoeren. Het verkrijgen van zekerheid kan hierbij een belangrijk psychosociaal voordeel zijn. De wetenschap drager te zijn van een TP53-mutatie kan belastend zijn, mede vanwege de beperkte preventieve en screeningsmogelijkheden. Goede genetische counseling en screening op mogelijke psychosociale problematiek zijn daarom van groot belang voorafgaand aan een eventueel DNA-onderzoek, maar ook na de uitslag van het onderzoek en ten tijde van ziekteprogressie.
- **Genetisch onderzoek bij kinderen** Genetische testen kunnen diagnostisch of presymptomatisch worden aangeboden vanaf de volwassen leeftijd. Presymptomatisch onderzoek op de kinderleeftijd wordt nauwelijks verricht, omdat de psychosociale belasting onvoldoende lijkt op te wegen tegen de medisch winst. De wetenschap dat juist op jonge leeftijd vaak kanker ontstaat, kan echter belastend zijn voor de ouders (waarvan één zelf mutatie-drager is).
- **Niet-dragers** Indien bij familieleden van Li Fraumeni-patiënten door genetisch onderzoek Li-Fraumeni is uitgesloten, moeten zij zich realiseren dat zij weliswaar

geen verhoogd risico hebben op kanker, maar wel nog steeds het normale bevolkingrisico. Een negatieve test op TP53 sluit het krijgen van kanker niet uit.

Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Keuze** Keuzes rondom het krijgen van kinderen worden niet alleen beïnvloed door het risico dat het kind is aangedaan, maar ook door de wetenschap dat één van de ouders een grote kans op het ontwikkelen van kanker heeft.
- **Klinisch geneticus** Bij een kinderwens kan de patiënt worden verwezen naar een klinisch geneticus om de verschillende reproductieve opties te bespreken. Prenatale diagnostiek door middel van een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest is mogelijk, als de mutatie bij de aanstaande ouder bekend is.
- **Reproductieve opties** Patiënten met een kinderwens staan voor de keuze hoe hiermee om te gaan. Zij hebben diverse mogelijkheden en kunnen de beslissing nemen al dan niet in overleg met een klinische geneticus en/of een genetisch consulent. De opties zijn:
 - natuurlijke zwangerschap met 50% risico dat het kind is aangedaan;
 - prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind (als er een TP53-mutatie in de familie is aangetoond);
 - preïmplantatie genetische diagnostiek (als er een TP53-mutatie in de familie is aangetoond);
 - ei-/zaadceldonatie;
 - adoptie;
 - kinderloos blijven.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)** Wanneer wordt overwogen om via PGD zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutatie. Een of twee niet aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst. Het besluit om al dan niet PGD uit te voeren, is mede afhankelijk van de gezondheid van de aanstaande moeder. Aan de IVF-procedure zijn gezondheidsrisico's verbonden, die per individuele patiënte moeten worden afgewogen tegen de voordelen van PGD.
- **Rol van de huisarts** Er kan een rol voor de huisarts zijn weggelegd in de voorlichting over prenatale diagnostiek en PGD. Er is een aantal mensen dat afziet van kinderen, vanwege de angst om de mutatie door te geven. Wellicht ligt hieraan ten grondslag, dat ze onvoldoende op de hoogte zijn van de mogelijkheden om een kind te krijgen dat de mutatie niet heeft.

Zwangerschap

- **Algemeen** Voorafgaand aan een zwangerschap, of anders direct nadat de zwangerschap is ontdekt, is het van belang om eventueel aanwezige tumoren bij de aanstaande moeder op te sporen. Het risico bestaat dat de (eerste) symptomen van tumoren worden toegeschreven aan de zwangerschap, zowel door de patiënte als door de zorgverlener. Het is daarom van belang alert te blijven en bij klachten steeds weer de mogelijkheid van een tumor (cq. maligniteit) te overwegen.
- **Misselijkheid** Overgeven en misselijkheid zijn normale symptomen in de zwangerschap, maar kunnen ook een uiting van een tumor in het centraal zenuwstelsel zijn. Zo nodig moet overleg plaatsvinden met een neuroloog uit het behandelcentrum, waar de patiënte bekend is.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Algemeen

- **Rollen patiënt** Een persoon gediagnosticeerd met het Li-Fraumeni syndroom kan verschillende rollen (tegelijk) vervullen:
 - gezond persoon met de continue dreiging ziek te worden;
 - ouder van een (mogelijk) aangedaan kind;
 - naaste van (meerdere) zieke familieleden ten gevolge van het Li-Fraumeni syndroom;
 - naaste van (meerdere) familieleden die op (relatief) jonge leeftijd zijn overleden ten gevolge van het Li-Fraumeni syndroom;
 - kankerpatiënt.
- **Signalerende rol** De huisarts heeft vaak frequent en langdurig contact met zijn/haar patiënten. Dit is een groot voordeel bij het opmerken van lichamelijke of psychische veranderingen die kunnen duiden op een maligniteit. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen, omdat zij relatief vaak op het spreekuur verschijnen. Omdat bij kinderen over het algemeen geen presymptomatische mutatie-analyse wordt gedaan, is niet bekend of zij belast zijn met het Li-Fraumeni syndroom. Van de huisarts wordt extra aandacht gevraagd voor kinderen van mutatie dragers/patiënten, omdat ook zij gepredisponeerd kunnen zijn om op jonge leeftijd kanker te ontwikkelen. In tegenstelling tot menig chronisch zieke, kunnen mutatie dragers vele jaren asymptomatisch/gezond zijn. Dit brengt voor de arts het risico met zich mee de ernst van het ziektebeeld te onderschatten. De huisarts moet, bij het minste vermoeden van een tumor, tijdig verwijzen naar het academisch behandelcentrum.
- **Collegiaal contact** De hoofdbehandelaar is het aanspreekpunt voor de huisarts bij een vermoeden van een tumor. Met de hoofdbehandelaar kunnen afspraken

worden gemaakt over de inhoud en frequentie van screenende onderzoeken. In sommige families is een betrokken oncologisch internist of andere specialist aangesteld als direct contactpersoon voor de familie (familie-specialist).

- **Patiëntdeskundigheid** Li-Fraumeni-patiënten zijn vaak goed geïnformeerd over hun ziekte. Patiënten stellen het op prijs als hun kennis wordt erkend en de huisarts aangeeft niet alles over het ziektebeeld te weten.

Medische aspecten

- **Risico** Er is een reële en continue dreiging een maligniteit te ontwikkelen. Veranderingen in de medische situatie van de patiënt moeten daarom altijd met de grootst mogelijke zorg behandeld worden. Aanvullend onderzoek of verwijzing dient laagdrempelig te gebeuren.
- **Stralenbelasting** Röntgenonderzoek of andere stralenbelasting moet, in verband met de carcinogeniteit, zo veel mogelijk worden voorkomen. In overleg met de betreffende specialist of radioloog kan de noodzaak van aanvullende diagnostiek worden besproken en kan er worden gezocht naar een alternatief (meestal in de vorm van MRI).

Psychosociale aspecten

- **Psychosociale gevolgen** In families met het Li-Fraumeni syndroom kunnen familieleden veelal op jonge leeftijd worden geconfronteerd met kanker bij zichzelf en/of naaste familieleden. Daarnaast kan het zijn, dat men één of meerdere familieleden heeft verloren ten gevolge van kanker. En er is de reële zorg het syndroom doorgegeven te hebben/door te geven aan (toekomstige) kinderen. Het Li-Fraumeni syndroom kan daarmee leiden tot substantiële negatieve psychosociale gevolgen voor mutatie dragers/patiënten en hun partners en naasten. Uit recent onderzoek is gebleken dat leden van Li-Fraumeni-families over het algemeen psychologisch goed functioneren. Circa 25% van hen ervaart echter klinisch relevante niveaus van distress, waarbij aanvullende professionele psychosociale hulp geïndiceerd is.
- **Rol van de huisarts** De huisarts moet alert zijn op symptomen van distress bij Li-Fraumeni-patiënten en kan, indien nodig, doorverwijzen naar gespecialiseerde professionele hulpverleners (onder andere IPSO therapeutische centra, zie Consultatie en verwijzing). Vooral personen die weinig sociale steun ervaren, blijken verhoogde niveaus van distress te hebben. Daarnaast blijken ook vrouwen vaker distress te ervaren ten gevolge van het ziektebeeld. Het routinematig aanbieden van psychosociale ondersteuning gebeurt op dit moment nog niet, maar zou volgens een meerderheid van zowel patiënten als partners wel moeten gebeuren. Dit zou kunnen plaatsvinden in de huisartsenpraktijk met behulp van de "lastmeter".

- **Lastmeter** Om (regelmatig) het niveau van distress te meten, kan de huisarts gebruikmaken van de "lastmeter" (zie Consultatie en verwijzing). Met behulp van dit online-vragenformulier kan de patiënt voorafgaand aan het consult al gegevens over zijn/haar psychosociale welbevinden invullen.
- **Niet-dragers** Ook familieleden die geen drager blijken te zijn, kunnen behoefte hebben aan psychosociale ondersteuning. Vaak spelen er schuldgevoelens ten opzichte van wel aangedane familieleden. Daarnaast hebben zij, evenals niet verwante familieleden, te maken met naasten die wel de gevolgen van het Li Fraumeni syndroom ondervinden.
- **Partners** Partners worden veelal benoemd als een belangrijke bron voor sociale steun. Voldoende sociale steun die wordt verstrekt door de partner, kan derhalve invloed hebben op het psychisch welbevinden van zowel de patiënt als de partner zelf.
- **Beleid** Op dit moment wordt vrouwen borstonderzoek aangeboden (zie Beleid). Andere vormen van screening worden aangeboden op geleide van de verschillende vormen van kanker binnen de familie en de frequentie daarvan.

Het screeningsadvies kan per familie verschillend zijn. Dit kan voor patiënten onzekerheid en wellicht ook frustratie met zich meebrengen.

Lotgenotencontact

- Via de European Li-Fraumeni Families Foundation (ELFF), ook bekend als de belangengroep Li-Fraumeni-Families, kunnen patiënten in contact komen met lotgenoten (zie Consultatie en verwijzing). Voor patiënten met weinig sociale steun kan dit het psychisch welbevinden vergroten. De huisarts kan patiënten wijzen op het bestaan van deze patiëntenvereniging en het belang ervan benadrukken.

Verzekeringen

- De wetenschap belast te zijn met een erfelijk kanker-syndroom kan consequenties hebben ten aanzien van verzekeringen. Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies hierover (zie Consultatie en verwijzing).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** Patiënten, bij wie het vermoeden van het Li-Fraumeni syndroom bestaat, worden verwezen naar een Klinisch Genetisch Centrum in een Universitair Medisch Centrum of de Polikliniek Familiaire Tumoren van het NKI-AVL te Amsterdam. Vanuit deze poliklinieken wordt vaak een "familie-specialist" aangesteld voor families met een TP53-mutatie en (indien nodig) een multidisciplinair screeningsprogramma opgesteld. Screening wordt daarbij, zo nodig, aangepast aan de familiegeschiedenis.
- **Erfelijkheid** Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in één van de klinisch genetische centra in de academische ziekenhuizen. Intake en laboratorium-onderzoek voor PGD vinden plaats in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (Maastricht UMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en daarnaast in Groningen en Utrecht.
- **Belangenbehartiging**
 - **ELFF** De European Li-Fraumeni Families Foundation (ELFF) (voorheen Belangengroep Li Fraumeni-Families (BLF)) komt op voor de belangen van LFS/LFL-families in de breedste zin van het woord. De doelstellingen zijn onder

andere het bevorderen van goede screening, informatie-verstrekking en behandeling, het optimaliseren van registratie van patiënten/families, begeleiding van families en het bevorderen van Europese samenwerking ten aanzien van het Li-Fraumeni syndroom (zie Verantwoording).

- **SDK** De Stichting Diagnose Kanker beheert een webportaal voor kankerpatiënten en hun naasten. Via deze site is informatie voor hen beschikbaar en lotgenotencontact mogelijk. De SDK is oprichter van ELFF en ontwikkelt momenteel (anno 2011) de zorgstandaard voor het Li-Fraumeni syndroom en Li-Fraumeni-like syndroom.
- **CG raad** SDK is aangesloten bij de Chronisch zieken en Gehandicapten (CG)Raad.
- **NFK** In de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) hebben kankerpatiëntenorganisaties hun krachten gebundeld. Doelstellingen zijn het verbeteren van de zorg en nazorg en het toerusten van patiënten om zelf de regie te voeren. Ook is er veel aandacht voor patiënten die kanker hebben gehad.
- **IPSO** Instellingen voor PsychoSociale Oncologie (IPSO) is een brancheorganisatie voor instellingen voor psychosociale oncologie. Via IPSO is informatie te verkrijgen over therapeutische centra en inloophuizen.

- **StOET** De Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren geeft voorlichting aan artsen en patiënten, bevordert periodiek onderzoek (met name het waarborgen van de continuïteit van de follow-up) en evalueert de effectiviteit van screeningsprotocollen op lange termijn.
 - **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke of lichamelijke handicap en/of chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders en hun kinderen, maar ook voor volwassenen.
 - **Welder** Welder - voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk - geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.
- **Relevante websites**
- Nederlandstalige site van European Li-Fraumeni Families Foundation (ELFF)
www.li-fraumeni.nl
www.li-fraumeni.eu
 - Stichting Diagnose Kanker
www.diagnose-kanker.nl
 - CG-raad
www.cg-raad.nl
 - Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties
www.nfk.nl
 - Lastmeter, online in te vullen
www.lastmeter.nl
 - IPSO
www.ipso.nl
 - StOET
www.stoet.nl
 - Richtlijnen oncologische zorg, vereniging van integrale kankercentra
www.oncoline.nl
 - E-medicine
www.emedicine.medscape.com/article/987356-overview
 - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
 - Informatie over klinische genetica
www.vkgn.org
 - Informatie over PGD
www.pgdnederland.nl
 - Informatie over de Polikliniek Familiare Tumoren NKI-AVL
www.nki.nl/Ziekenhuis/Patienten/Polikliniek.htm
 - Centrum Familiare tumoren VUmc
www.vumc.nl/afdelingen/CFT/zorg-pt
 - Objectieve informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekte van het Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl en www.erfelijkheidinbeeld.nl
 - Algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke ziektebeelden voor jongeren
www.ikhebd.nl
 - MEE
www.mee.nl
 - Welder
www.weldergroep.nl

Literatuurlijst

1. Birch JM et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298-304.
2. Bougeard G et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: An update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45:535-8.
3. Gonzalez KD et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families With p53 Germline Mutations. *J Clin Oncol* 2009 March 10;27(8):1250-6.
4. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Apr 15;90(8):606-11.
5. Lammens CRM. Living with Li-Fraumeni Syndrome & Von Hippel-Lindau disease. Proefschrift. Amsterdam, 2010. ISBN 978-90-75575-31-6.
6. Li FP et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988 Sep 15;48(18):5358-5362.
7. Malkin D et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990 Nov 30;250(4985):1233-8.
8. Oppenheim D, Brugieres L, Chompret A, Hartmann O. The psychological burden inflicted by multiple cancers in Li-Fraumeni families: five case-studies. *J Gen Couns.* 2001;10:169-83.
9. Ruijs MWG. Li-Fraumeni syndrome, clinical and molecular genetics. Proefschrift. Amsterdam, 2010. ISBN 978-90-8659-421-4.
10. Schneider K, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Pagon RA et al. *GeneReviews* [Internet] Seattle 1993-1999, updated 2010.
11. Stichting Diagnose Kanker (voor ELFF). Als Li-Fraumeni je erfenis is! concept- zorgstandaard. 2010 (definitieve zorgstandaard wordt verwacht in 2012).
12. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland. Erfelijke tumoren, richtlijnen voor diagnostiek en preventie. 4^e editie. 2010:16-9. ISBN/EAN 978-90-806183-2-9.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting Diagnose Kanker, ELFF, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Deze brochure maakt deel uit van een reeks. De beschikbare informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen zijn te downloaden via www.nhg.org en www.vsop.nl. Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Stichting Diagnose Kanker

De Stichting Diagnose Kanker (SDK) is opgericht in 2000 door Tom en Tonia van der Wal, naar aanleiding van het zelf kankerpatiënt èn drager van het Li-Fraumeni syndroom zijn. Met de steun van kankerpatiënten en hun naasten ontwikkelde SDK zich tot een belangrijke portal met vertrouwelijke en begrijpelijke informatie en met een zeer belangrijk en omvangrijk forum en aanbod van lotgenotencontact. SDK is door Health on the Net (HON) erkend.

Voor actuele adresgegevens; zie www.diagnose-kanker.nl.

ELFF

De Belangengroep Li-Fraumeni-families (BLF) is recentelijk omgezet in een Europese organisatie: De European Li-Fraumeni Family Foundation (ELFF). ELFF behartigt de Nederlandse belangen van Li-Fraumeni-families en heeft tevens tot doel Europese samenwerking, ondersteuning en aandacht te krijgen voor deze zeer zeldzame aandoening.

Voor actuele adresgegevens; zie www.lifraumeni.nl en www.lifraumeni.eu.

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken. Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP

Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
Fax: 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
Fax: 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen, coördinator zeldzame aandoeningen VSOP
Mevrouw drs. ir. S.S. Goren, arts/auteur Patiënt en Zorg advies en begeleiding, namens de VSOP
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Dhr. T. van der Wal, oprichter/voorzitter Stichting Diagnose Kanker, voorzitter ELFF
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG.

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

Mevrouw dr. M.W.G. Ruijs, klinisch geneticus, NKI-AVL, Amsterdam
Mevrouw dr. C.R.M. Lammens, klinisch psycholoog / onderzoeker, NKI-AVL, Amsterdam.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2011

