

Kinderen en kanker

H. van den Berg

M.D. van de Wetering (redactie)

BOOM

Inhoud

	Voorwoord , H. van den Berg, M.D. van de Wetering	7
1	Kanker en erfelijkheid , I. Kluijt	9
2	Radiodiagnostiek , A.M.J.B. Smets	17
3	Medicamenteuze therapie , A.C. Verschuur	25
4	Chirurgie , H.A. Heij	47
5	Radiotherapie bij kinderen , F. Oldenburger	51
6	Nucleair geneeskundig onderzoek , B.L.F. van Eck-Smit	61
7	Nucleair geneeskundige behandeling , B.L.F. van Eck-Smit	71
8	Stamceltransplantatie , H. van den Berg	75
9	Ondersteunende behandeling in de kinderoncologie , M.D. van de Wetering	83
10	Leukemie en myelodysplasie , H. van den Berg	97
11	Maligne lymfoom , J. Zsíros	113

12	Histiocytose en hemofagocytose , T.W. Kuijpers	131
13	Gonadale en kiemceltumoren , J. Zsíros	141
14	Nefroblastoom of Wilms-tumor , J. de Kraker	149
15	Hersentumoren , A.Y.N. Schouten-van Meeteren, M.D. van de Wetering, C. van den Bos	155
16	Bottumoren , G.R. Schaap en H. van den Berg	173
17	Spier- en overige weke-delentumoren , J.H.M. Merks	185
18	Neuroblastoom , H.N. Caron	195
19	Levertumoren , J. Zsíros	203
20	Retinoblastoom , A.Y.N. Schouten-van Meeteren	213
21	Kankerbehandeling bij kinderen: late gevolgen , C. van den Bos en H.J.H. van der Pal	221
22	Verpleegkundige aspecten , N.E. Langeveld	233
23	Omgaan met de ziekte en de behandeling , B.F. Last, M.A.Grootenhuis, L.Boeve, M.D. van de Wetering	241
24	Samen sta je sterk: de Vereniging 'Ouders, Kinderen en Kanker' (vokk) , M.C. Naafs-Wilstra	255
	Auteurslijst	263

Voorwoord bij derde editie

Kinderen en kanker

Voor u ligt de derde editie van het boek *Kind en Kanker*. De doelgroep voor deze uitgave wordt gevormd door de kinderen en hun ouders en natuurlijk iedereen die met een kind met kanker in contact komt. We verwachten in het bijzonder ouders en verzorgers informatie te geven over de ziektebeelden, de algemene principes van behandeling en over onderzoek per groep aandoeningen. Maar ook andere geïnteresseerden, zoals leerkrachten, verpleegkundigen en jeugdleiders zullen in dit boek informatie kunnen vinden.

Hiernaast proberen we algemene informatie te verstrekken over zaken waar alle kinderen en begeleiders mee geconfronteerd worden. Belangrijk is te beseffen dat het ziektebeeld voor elk kind op specifieke punten kan verschillen. De lezer zal dan ook geconfronteerd kunnen worden met voor het kind specifieke afwijkingen van bevindingen en handswijze zoals beschreven in dit boek.

Bij deze derde druk is geprobeerd de tekst aan te passen aan de situatie anno 2009. Vergeleken met de eerdere uitgaven zijn de veranderingen geringer dan de wijzigingen toen de tweede druk werd samengesteld. Op meerdere punten zijn essentiële wijzigingen nodig gebleken. Het aanbrengen van deze veranderingen zou zeker zijn toegejuicht door de samensteller van de eerdere uitgaven, wijlen dr. H. Behrendt. Helaas is de initiator van de eerste en tweede editie ons in 2004 ontvallen.

Amsterdam, 2009

H. van den Berg

M.D. van de Wetering

1 Kanker en erfelijkheid

I. Kluijt

Inleiding

Kanker komt voor bij een op de drie à vier mensen. De ziekte is het gevolg van veranderingen in het DNA (het erfelijk materiaal). Deze veranderingen (foutjes) komen bij iedereen voor. Ze ontstaan bij delingen van cellen en door schade van buitenaf (UV-straling, voeding, et cetera). Wanneer in één cel een aantal opeenvolgende foutjes opgetreden zijn, kan dit het begin zijn van tumorvorming.

Kanker is dus in feite een ziekte van het DNA. Dit betekent niet dat kanker altijd erfelijk is. Slechts in een klein gedeelte van alle gevallen van kanker is een erfelijke aanleg de belangrijkste factor. Voor bijvoorbeeld borstkanker en darmkanker geldt dat 5% van alle gevallen veroorzaakt wordt door erfelijke aanleg. Vermoedelijk geldt dit voor veel meer vormen van kanker.

Kanker bij kinderen en erfelijkheid

Op de kinderleeftijd zijn de meestvoorkomende vormen van kanker (in genoemde volgorde): leukemie en lymfeklierkanker, hersentumor, sarcoom, Wilms-tumor, neuroblastoom en retinoblastoom. De laatste drie zijn typische kindertumoren.

Kanker op de kinderleeftijd heeft in de meeste gevallen geen erfelijke oorzaak. In de familie komt kanker niet veel vaker voor dan men zou verwachten. Ook is het risico op kanker bij andere kinderen in het gezin niet of weinig verhoogd.

Bij een klein percentage van de kinderen met kanker is er sprake van een *erfelijk tumorsyndroom*. Het kan gaan om aanleg voor een bepaal-

de vorm van kanker, of aanleg voor meerdere vormen van kanker. Ook kan sprake zijn van een aandoening waarbij andere verschijnselen op de voorgrond staan.

Een aantal voorbeelden van (meestal zeldzame) tumorsyndromen wordt aan het einde van het hoofdstuk genoemd.

Erfelijke kanker

Bij erfelijke kanker gaat het om een aanleg die geërfd is van een ouder of van beide ouders. Een DNA-verandering die daarvoor verantwoordelijk is, wordt kiembaanmutatie genoemd. Een kiembaanmutatie is al aanwezig in de bevruchte eicel waaruit een mens ontstaat. Alle lichaamscellen die daarvan afstammen, bevatten dus deze mutatie. Dit betekent echter niet dat overal in het lichaam kanker kan ontstaan. Het DNA is opgebouwd uit 30.000 genen. Elk gen heeft de code voor een erfelijke eigenschap en heeft invloed op bepaalde structuren of functies in het lichaam. Elders in het lichaam heeft het gen geen werking.

Van elk gen bestaan twee kopieën: één van vader, één van moeder geërfd. Zowel een man als een vrouw geven van elk paar genen één gen door aan hun kind. Wanneer een ouder drager is van een foutje in een bepaald gen, kan een kind de kopie met het foutje of de kopie zonder het foutje geërfd hebben: 50% kans om eveneens drager te zijn.

Genen die betrokken zijn bij het ontstaan van kanker zijn tumorsuppressorgenen, proto-oncogenen en reparatiegenen. De eerste twee regelen de delingen van cellen. Proto-oncogenen stimuleren het proces, tumorsuppressorgenen houden het proces in toom. Reparatiegenen kunnen schade in het DNA, ontstaan door diverse oorzaken, weer herstellen. Foutjes in elk van deze soorten genen kunnen het begin zijn van een ontsporing die uiteindelijk leidt tot kanker.

Erfpatronen bij erfelijke kanker

De meeste vormen van erfelijke kanker hebben een zogenaamd *autosomaal dominant* erfpatroon. Dit betekent dat de aanleg bij mannen en vrouwen voorkomt. Ieder kind van een persoon met de aanleg heeft een kans van 50% om de aanleg geërfd te hebben. 'Dominant' wil zeggen dat een foutje op een van beide kopieën overheerst over het bij-

behorende gen en zorgt dat de ziekte (in de meeste gevallen) tot uiting komt.

Erfelijke vormen van kanker met dit erfpatroon komen vaker op volwassen leeftijd tot uiting dan op de kinderleeftijd. Enkele vormen hebben wel consequenties op de kinderleeftijd.

Een ander erfpatroon dat bij erfelijke kanker een rol kan spelen is het *autosomaal recessieve* erfpatroon. Dit houdt in dat de normale kopie van een genenpaar overheerst over de kopie met het foutje. Iemand die drager is van een dergelijke DNA-verandering heeft hier in het algemeen geen last van. Wanneer beide ouders drager zijn van een verandering in hetzelfde gen, kunnen kinderen de verandering van beiden erven. Wanneer een kind een dergelijk foutje in tweevoud heeft geërfd, komt een ziekte (meestal) tot uiting. Bij dit erfpatroon is het goed mogelijk dat een kind de eerste met deze aandoening in een familie is.

Er zijn diverse tumorsyndromen met dit erfpatroon bekend. Dit zijn ernstige aandoeningen. Naast een grote kans op kanker vanaf de kinderleeftijd zijn er vele andere verschijnselen zoals afweerstoornissen en afwijkingen van het skelet.

Het vaststellen van een erfelijke oorzaak

Aan een tumor is niet door de microscoop te zien of hij erfelijk is of niet. Een aantal factoren bepaalt of kanker in een familie erfelijk genoemd wordt. Heel algemeen geldt dat kanker (vermoedelijk) erfelijk is wanneer meerdere familieleden eenzelfde soort kanker hebben gehad, wanneer in een familie meerdere soorten kanker voorkomen die eenzelfde oorzaak kunnen hebben, wanneer iemand meerdere vormen van kanker heeft gehad of wanneer kanker op een veel jongere leeftijd voorkomt dan gemiddeld voor die vorm van kanker.

Daarnaast kunnen soms andere verschijnselen wijzen op een erfelijke oorzaak van de kanker: bijvoorbeeld huidafwijkingen, groeistoornissen of skeletafwijkingen.

Zowel stamboomonderzoek, het onderzoeken van medische dossiers van familieleden als lichamelijk onderzoek bij een patiënt kunnen helpen bij het vaststellen van een erfelijke oorzaak.

In toenemende mate is DNA-onderzoek mogelijk om de erfelijke oorzaak te bevestigen. Wanneer bekend is dat een ziekte samenhangt met een bepaald gen, kan geprobeerd worden om in dat gen het verantwoordelijke foutje op te sporen. Wanneer dit foutje gevonden is, is er extra zekerheid over de diagnose. Daarnaast is het dan mogelijk om bij gezonde familieleden na te gaan of zij de aanleg geërfd hebben.

Voorspellend DNA-onderzoek

Voorspellend DNA-onderzoek is onderzoek bij gezonde personen naar een aanleg die ervoor zorgt dat iemand een grote kans heeft om later in het leven een ziekte te krijgen. Bij erfelijke kanker kan vaak periodiek onderzoek aangeboden worden om kanker in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen of om een voorstadium van kanker te verwijderen. Ook bestaat soms de mogelijkheid om uit voorzorg weefsel te verwijderen waarin kanker kan ontstaan.

Wanneer in een familie sprake is van een erfelijke aanleg voor kanker die uitsluitend op volwassen leeftijd tot uiting komt, is het niet gebruikelijk of wenselijk om kinderen te testen op deze aanleg. Men acht het testen niet in het belang van het kind, en zelfs in het nadeel van het kind, ook als ouders het kind niets zouden vertellen over het doel en de uitslag van een test.

Bij FAP (zie hierna) is het risico op kanker op de kinderleeftijd niet groot. Wel kunnen de grote aantallen poliepen problemen geven: bloedarmoede, malaise en buikpijn. Het is zinvol om bij kinderen vanaf circa 10 à 12 jaar een keer per twee jaar darmonderzoek te doen. Rond de leeftijd van 10 jaar wordt daarom DNA-onderzoek aangeboden (indien in de familie een DNA-verandering gevonden is). Kinderen van deze leeftijd beslissen samen met hun ouders over het al dan niet doen van DNA-onderzoek.

Bij MEN2A (zie hierna) is er al op jonge kinderleeftijd een hoog risico op schildklierkanker. In families met het men2a-syndroom kan het advies gelden om al vóór het vijfde jaar de schildklier te verwijderen, wanneer een kind de aanleg geërfd heeft. DNA-onderzoek wordt daarom al heel vroeg aangeboden.

Enkele tumorsyndromen

Autosomaal dominant erfpatroon

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

Gen: APC-gen op chromosoom 5.

Voorkomen: 1 per 14.000 mensen.

Kenmerken: In de dikke (en dunne) darm ontstaan honderden tot duizenden poliepen vanaf de leeftijd van 5 tot 15 jaar. Op de kinderleeftijd kunnen klachten bestaan van malaise en buikpijn. Patiënten hebben een kans van vrijwel 100% op kanker vanuit één of meerdere poliepen op een gemiddelde leeftijd van 40 jaar.

Peutz-Jeghers-syndroom

Gen: STK11-gen op chromosoom 19.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: In de eerste levensjaren ontstaan pigmentvlekjes (sprietten) in het gelaat, met name rond en op de lippen en op het mondslijmvlies. Op de kinderleeftijd tot jongvolwassen leeftijd ontstaan poliepen in de dunne darm. Deze kunnen buikpijn en bloedverlies vanuit de darm geven. Een ernstige complicatie is het instulpen van een poliep met een stuk darm in een volgend stuk darm. Patiënten hebben een verhoogd risico op kanker, met name van alvleesklier, borst, darmen en eierstokken op volwassen leeftijd.

Li-Fraumeni-syndroom

Gen: P53 op chromosoom 17.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: Mensen met dit syndroom hebben een grote kans op sarcoom en borstkanker en daarnaast op andere typen kanker. Sarcomen, hersentumoren en leukemie ontstaan met name op de kinderleeftijd, borstkanker vaak op jongvolwassen leeftijd.

MEN2A, MEN2B

Gen: RET-gen op chromosoom 10.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: Bij het MEN2-syndroom is er een sterk verhoogde kans op schildklierkanker vanaf de kinderleeftijd en daarnaast op feochromocytoom ('goedaardige' tumor in de bijnier die via hormonen de bloeddruk opjaagt). Bij het 2B-type zijn er uiterlijke kenmerken: neurinomen (zwellingen van zenuwuiteinden) op tong, lippen en mondslijmvlies en een lange, tengere gestalte.

Erfelijk retinoblastoom

Gen: RB1 op chromosoom 13.

Voorkomen: retinoblastoom bij 1 per 20.000 kinderen; erfelijke vorm: 40%.

Kenmerken: Kinderen met de erfelijke aanleg hebben 90% kans op retinoblastoom. Op latere leeftijd is er een wat verhoogde kans op sarcoom. Meerdere familieleden met retinoblastoom en/of retinoblastoom van beide ogen duidt op een erfelijke vorm.

Beckwith-Wiedemann-syndroom (BWS)

Gen: WT2 op chromosoom 11.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: Kinderen met bws hebben een hoog geboortegewicht, een grote tong, groefjes in de oorlellen, grote inwendige organen en vaak een open buikwand. Circa een derde van de kinderen heeft hemihypertrofie (versterkte groei van één lichaamshelft). Vooral deze kinderen hebben een verhoogde kans op kanker: Wilms-tumor, neuroblastoom en hepatoblastoom.

WAGR (Wilms-tumor, aniridie, gonadoblastoom/urogenitale afwijkingen, retardatie)

Gen: WT1 op chromosoom 11.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: Kinderen hebben een aanlegdefect van de iris, aangeboren afwijkingen van het urinewegstelsel en de geslachtsorganen, geestelijke ontwikkelingsstoornissen en een verhoogde kans op Wilms-tumor.

*Autosomaal recessief erfpatroon**Ataxia teleangiectasia (AT)*

Gen: ATM op chromosoom 11.

Voorkomen: 1 per 30.000 tot 100.000 kinderen.

Kenmerken: Kinderen met AT krijgen in toenemende mate loop-, coördinatie- en spraakstoornissen. Verder hebben zij bloedvatverwijdingen, afweerstoornissen en een sterk verhoogde kans op leukemie en lymfeklierkanker.

Xeroderma pigmentosa (XP)

Genen: op chromosoom 9, 2, 19 en 15.

Voorkomen: 1 per 250.000 kinderen.

Kenmerken: Kinderen hebben een sterk (zon)gevoelige huid met pigmentstoornissen en versterkte verhoorning. Ook oogafwijkingen en neurologische verschijnselen kunnen optreden. De kinderen hebben een sterk verhoogde kans op huidkanker (basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinoom en melanoom).

Bloom-syndroom (BS)

Gen: BLM op chromosoom 15.

Voorkomen: zeldzaam.

Kenmerken: Kinderen met bs hebben een korte lengte, roodheid van het gelaat, afweerstoornissen en een verhoogde kans op leukemie, lymfeklierkanker en maag-darmtumoren.

Literatuur

ASHG/ACMG report (1995). 'Points to consider: ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in child ren and adolescents'. American Journal of Human Genetics, 57, 1233-41.

Clarke, A. (1998). The genetic testing of children. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd.

Incidence of cancer in the Netherlands; ninth report of the Netherlands cancer registry. Vereniging van Integrale Kankercentra. Utrecht, 2001.

McKusick, V.A. Online Mendelian Inheritance in Men. www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html

Offitt, K. (1998). *Clinical Cancer Genetics; risk counselling and management*. New York: Wiley-Liss, Inc.