

---

## abstract

*Clinical investigators and the pharmaceutical industry.* – The diminished financial support by the government of clinical investigation has led to clinical units that depend for their infrastructure largely on contract research for the pharmaceutical industry. This poses a threat to the independence of scientific research, to the freedom to publish scientific results and to the continuity of the research. Moreover, it is not easy for a researcher to retain a position of integrity and independence in the face of a jungle of conflicting interests and not to let personal interests prevail. The difficult relation between the physician and the pharmaceutical industry is the subject of a forthcoming short series of articles.

---

## literatuur

<sup>1</sup> Offerhaus L. Arts en farmaceutische industrie. I. Langs de koninklijke weg of per Royal Class? Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:13-6.

- <sup>2</sup> Roos JC. Post-marketing surveillance. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140:620-1.  
<sup>3</sup> Vandenbroucke JP, Grobbee DE. Lessen uit een kunsthartklepcontroverse. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:1648-52.  
<sup>4</sup> Rawlins MD. Doctors and the drug makers. Lancet 1984;ii:276-8.  
<sup>5</sup> Nathan DG, Weatherall DJ. Academia and industry: lessons from the unfortunate events in Toronto. Lancet 1999;353:771-2.  
<sup>6</sup> Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. N Engl J Med 1998;339:417-23.  
<sup>7</sup> White C. Call for research misconduct agency. BMJ 1998;316:1695.  
<sup>8</sup> Rennie D. Dealing with research misconduct in the United Kingdom. An American perspective on research integrity. BMJ 1998;316: 1726-8.  
<sup>9</sup> Köbben AJF, Tromp H. De onwelkome boodschap of Hoe de vrijheid van wetenschap bedreigd wordt. Leids Instituut voor sociaal-wetenschappelijk onderzoek/Rijksuniversiteit Leiden. Amsterdam: Mets; 1999. p. 176-7.

Aanvaard op 1 april 1999

---

## Capita selecta

# Genen en genetica bij de ziekte van Hirschsprung

s.m.maas, a.s.brooks, r.c.m.hennekam, v.m.r.heydendael, f.a.wijburg en r.m.w.hofstra

De ziekte van Hirschsprung (HSCR) komt naar schatting bij 1 op de 5000 levendgeboren kinderen voor (circa 40 kinderen per jaar in Nederland). De ziekte wordt gekenmerkt door de afwezigheid van parasymphatische ganglioncellen in de submucosale plexus (van Meissner) en de myenterische plexus (van Auerbach) over een variabele lengte van de darm, waarbij de zogenaamde kortsegmentvorm (beperkt tot rectum en anus) het meest voorkomt.<sup>1</sup> Bij pasgeborenen zijn de bekendste symptomen het uitblijven van de eerste meconiumlozing, een opgezette buik en gallig braken. Oudere kinderen en volwassenen presenteren zich met chronische obstipatie, al dan niet gecompliceerd door verschijnselen van enterocolitis. Met behulp van röntgenonderzoek, anorectale manometrie en pathologisch onderzoek van een zuigbiopt van het rectumslimvlies wordt de diagnose gesteld. De huidige vorm van behandeling bestaat uit chirurgische verwijdering van het aganglionaire deel van de darm met continuïteitsherstel.<sup>1</sup>

---

## samenvatting

- De ziekte van Hirschsprung (HSCR) is een aangeboren aandoening die wordt gekenmerkt door de afwezigheid van innervatie van (een deel van) de darmen door het ontbreken van intramurale ganglioncellen.  
– Het familiair voorkomen en een verhoogde herhalingskans vormen aanwijzingen dat genetische factoren een belangrijke rol zouden spelen bij de ontwikkeling van de ziekte. Inmiddels zijn mutaties in 5 verschillende vatbaarheidsgenen ontdekt.  
– Eén van de belangrijkste bevindingen uit het genetisch onderzoek is het vinden van specifieke mutaties in één van de genen, het zogenaamde *RET*-gen, die behalve tot HSCR ook kunnen leiden tot het erfelijk kankersyndroom multipole endocriene neoplasie type 2A (MEN2A).  
– HSCR-patiënten met dergelijke mutaties hebben een sterk verhoogde kans op het ontstaan van met MEN2A samenhangende tumoren.

---

## genetische heterogeniteit van de ziekte van hirschsprung

De verhoogde kans voor broers en zussen op de ziekte, het voorkomen in families en de samenhang met een aantal specifieke chromosoomafwijkingen en monogenetische syndromen wijzen op een betrokkenheid van genetische factoren bij het ontstaan van HSCR.<sup>2</sup> Hoewel de ziekte vaker sporadisch voorkomt dan familiair, zijn verschillende vormen van overerving beschreven: zowel autosomaal dominant als autosomaal recessief, X-gebonden en multifactorieel (dat wil zeggen dat meerdere genetische elementen een rol spelen). Deze aanwijzingen maken het aannemelijk dat HSCR een genetisch heterogene aandoening is.<sup>2</sup> Bij erfelijkheidsvoorlichting

---

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

Afd. Klinische Genetica: S.M.Maas, assistent-geneeskundige; dr. R.C.M.Hennekam, kinderarts/klinisch-geneticus (tevens: afd. Kinder-geneeskunde).

Afd. Kindergeneeskunde: V.M.R.Heydendael, basisarts; dr.F.A.Wijburg, kinderarts.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Klinische Genetica/Kinderheeskunde, Rotterdam.

A.S.Brooks, assistent-geneeskundige.

Rijksuniversiteit, afd. Medische Genetica, Groningen.

Dr.R.M.W.Hofstra, moleculair-geneticus.

Correspondentieadres: S.M.Maas.

werd tot voor kort de herhalingskans geschat op grond van empirische gegevens: het geslacht van het kind en de lengte van het aganglionaire segment. De herhalingskans voor een ouderpaar dat eerder een kind met de ziekte van Hirschsprung kreeg, ligt dan tussen 0,6 en 18%.<sup>2</sup>

### genen betrokken bij de ziekte van hirschsprung

Onderzoek heeft tot nu toe geresulteerd in de identificatie van 5 genen betrokken bij het ontstaan van de ziekte.

#### Het RET-gen op chromosoom 10

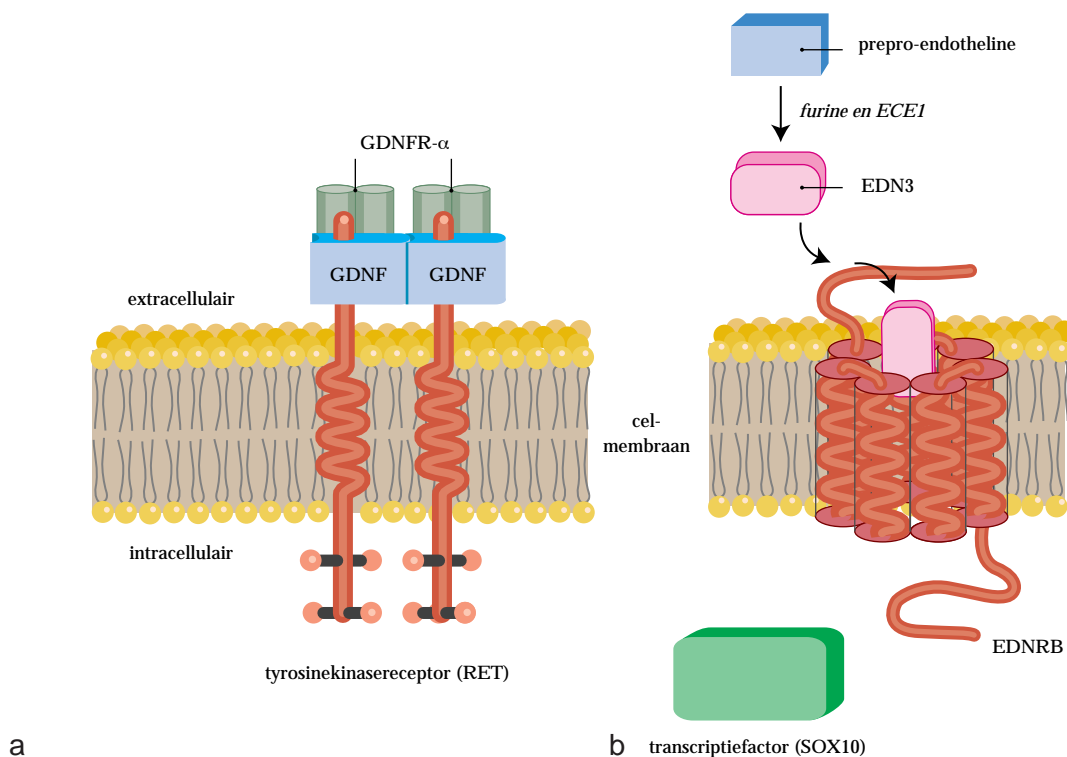
In 1993 werd aangetoond dat mutaties in het zogenaamde *RET*-gen (de naam komt van 'rearranged during transfection') verantwoordelijk zijn voor een dominante vorm van HSCR.<sup>3-4</sup> Dit gen codeert voor een tyrosinekinasereceptor (figuur 1).<sup>5</sup> Door middel van binding van onder andere het ligans 'glial cell-line derived neurotrophic factor' (GDNF; zie verderop) aan het extracellulaire deel van het RET-eiwit worden via de vorming van dimeren en autofosforylering signalen van buiten de cel doorgegeven naar binnen in de cel.

Bij mutatieonderzoeken kon in ongeveer de helft van de familiare gevallen (in Nederland 53%) en in een klein

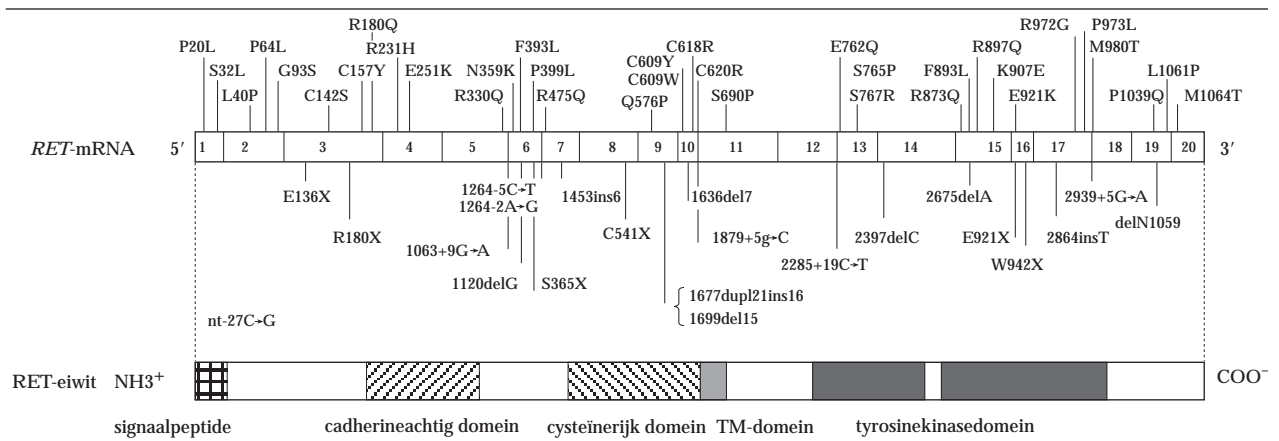
deel van de sporadische gevallen (in Nederland 13%) een mutatie in het *RET*-gen worden aangetoond. Behalve dat de mutaties verschillend van aard zijn ('missense', 'nonsense', 'frameshift'-mutaties en grote deleties), liggen ze ook verspreid over het gehele gen (figuur 2).<sup>3-6</sup> Wisselende penetrantie van de mutaties maakt het niet eenvoudig de herhalingskans op HSCR binnen een familie te berekenen.

Mutaties van het *RET*-gen leiden tot *multiple endocrine neoplasieën en familiair medullair schildkliercarcinoom*. Mutaties in het *RET*-gen liggen ook ten grondslag aan de kankersyndromen *multiple endocrine neoplasie type 2A en type 2B (MEN2A en MEN2B)* en de *familiaire vorm van medullair schildkliercarcinoom (FMTC)*.<sup>7-9</sup> MEN2A wordt gekarakteriseerd door medullair schildkliercarcinoom (bij vrijwel alle patiënten), feochromocytoom (bij ongeveer de helft van de patiënten) en bijschildklierhyperplasie (bij 10-20%). MEN2B heeft eveneens medullair schildkliercarcinoom en feochromocytoom als kenmerken, maar geen hyperplasie van de bijschildklier. Vrijwel pathognomonisch voor MEN2B is het voorkomen van mucosaneuromen op de tong samen met schildklierkanker.<sup>10</sup>

Terwijl bij HSCR de *RET*-mutaties divers van aard zijn en verspreid liggen over het hele gen, blijken *RET*-mutaties bij MEN2A, MEN2B en FMTC specifiek te



figuur 1. Schematische weergave van de eiwitten die betrokken zijn bij de ziekte van Hirschsprung (HSCR): (a) zogenaamde RET-route waarbij RET (afkorting afkomstig van 'rearranged during transfection'), een tyrosinekinasereceptor, wordt geactiveerd (gefosforyleerd) door zijn ligans 'glial cell-line derived neurotrophic factor' (GDNF) in combinatie met GDNFR- $\alpha$ ; (b) endothelineroute: het endotheline-3-eiwit (EDN<sub>3</sub>) ontstaat na omzetting van prepro-endotheline door furine en het endotheline-converterend enzym (ECE<sub>1</sub>); het activeert processen binnen de cel via zijn receptor endotheline-B (EDNRB). SOX<sub>10</sub> is een transcriptiefactor, waarschijnlijk betrokken bij embryologische ontwikkeling van neurale lijstcellen.



figuur 2. Schematische weergave van het mRNA van het zogenaamde *RET*-gen, het RET-eiwit, en de mutaties die bij de ziekte van Hirschsprung gevonden zijn tot op heden; weergegeven zijn de posities van de mutaties in zowel het eiwit als het mRNA (exons).

zijn en geclusterd in een beperkt aantal codons voor te komen.<sup>7-9</sup>

*MEN2A en de ziekte van Hirschsprung.* Specifieke *RET*-mutaties van het MEN2A-type blijken zowel oorzakelijk te kunnen zijn voor het ontstaan van MEN2A als voor het ontstaan van HSCR en de combinatie van deze twee klinische beelden.<sup>11</sup> Onder een groep van 98 Nederlandse gescreende HSCR-patiënten bevinden zich 3 patiënten met een dergelijke mutatie van het MEN2A-type.<sup>12</sup> In één geval komt MEN2A daadwerkelijk in de familie voor, in de twee andere gevallen niet. Het is echter niet uit te sluiten dat bij deze andere twee alsnog MEN2A zal optreden.<sup>13</sup> De leeftijd waarop de endocriene tumoren kunnen ontstaan, is immers variabel: zo heeft maar 10% van de gendragers klinische symptomen voor de leeftijd van 30 jaar.<sup>13</sup> Families waarin zowel HSCR als MEN2A voorkomt, tonen intra- en interfamiliaire verschillen in het al dan niet optreden van HSCR bij mutatie dragers, in de leeftijd waarop de medullaire schildkliertumoren zich openbaren en in het al dan niet vóórkomen van feochromocytoom of bijschildklierhyperplasie. De prognose van een patiënt met een medullair schildkliercarcinoom is slechter dan die van een patiënt bij wie gedurende periodieke screening een aanwijzing wordt gevonden voor een C-celhyperplasie (het voorstadium van een medullair schildkliercarcinoom), hoewel vroege detectie niet altijd tot curatie leidt.<sup>13 14</sup>

Vanuit klinisch oogpunt is het daarom ook gerechtvaardigd alle HSCR-patiënten te screenen op mutaties van het MEN2A-type. Als een dergelijke mutatie wordt gevonden, kan de patiënt periodiek gescreend worden op het zich ontwikkelen van MEN2A-tumoren en als er aanwijzingen zijn dat dat gebeurt, kan tijdig tot verwijdering van de schildklier en/of bijnier(en) worden besloten. Ten aanzien van profylactische thyreoïdectomie bij negatieve uitslag van de biochemische screening bestaat nog de nodige reserve, aangezien het tumorrisico bij HSCR-patiënten met een MEN2A-mutatie minder goed in kaart is gebracht dan in MEN2A-families.<sup>12</sup>

Uiteraard moet de patiënt erop gewezen worden dat het vinden van een dergelijke mutatie ook negatieve aspecten voor hem of haar heeft (zoals angst en onzekerheid tijdens de screeningsprocedure, periodieke controles, en kosten), zoals bij vele vormen van presymptomatische diagnostiek.

#### *Het GDNF-gen*

In 1996 werd de 'glial cell-line derived neurotrophic factor' (GDNF) geïdentificeerd als ligand van RET dat samen met een ander eiwit (GDNFR- $\alpha$ ) zorgt voor dimeervorming van RET (zie figuur 1).<sup>15</sup> Recentelijk zijn in GDNF mutaties gevonden waarvan men vermoedt dat ze bijdragen aan het HSCR-fenotype.<sup>16 17</sup> In 3 van deze gevallen werd echter tevens een tweede genetische predispositie (een *RET*-mutatie of trisomie 21) gevonden. Gelijktijdige betrokkenheid van twee (of meer) genen wordt aangedragen als verklaring voor het ontstaan van HSCR (zie figuur 1).<sup>16 17</sup>

#### *Het endotheline-B-receptorgen*

Endothelinen zijn (kleine) peptiden die betrokken zijn bij vasoconstrictie. Mutaties in het endotheline-B-receptor (*EDNRB*)-gen zijn gevonden bij een aantal patiënten met familiale of sporadische HSCR.<sup>18 19</sup> In de familiale mutaties bleken patiënten met homozygote mutaties niet alleen HSCR, maar ook het Waardenburg-syndroom type 2 te hebben, dat wordt gekenmerkt door onder andere hypopigmentatie en doofheid (ook wel Shah-Waardenburg-syndroom genoemd). Personen met een heterozygote mutatie hebben vaak of HSCR of Waardenburg-syndroom-type-2-achtige kenmerken.<sup>19 20</sup> Ook hier is de penetrantie van de mutaties wisselend.<sup>18-20</sup>

#### *Het endotheline-3-gen*

Een vierde gen voor HSCR is het gen dat codeert voor het ligand van endothelinereceptor B, endotheline 3 (zie figuur 1). Voor dit gen geldt, evenals voor het *EDNRB*-gen, dat de homozygote vorm samengaat met het Waardenburg-syndroom type 2 en dat patiënten met een

heterozygote mutatie óf HSCR óf Waardenburg-syndroomachtige kenmerken hebben.<sup>21 22</sup>

#### Het *SOX10*-gen

*SOX10* is een gen dat codeert voor een transcriptiefactor die waarschijnlijk betrokken is bij de embryologische ontwikkeling van neuralelijstcellen. Men heeft HSCR-patiënten gescreend op het humane *SOX10*-gen en heterozygote mutaties werden slechts gevonden bij patiënten met het Shah-Waardenburg-syndroom.<sup>23</sup>

#### conclusie

Het vinden van genetische predisposities voor de ziekte van HSCR is niet eenvoudig. De vijf genen waarvan nu bewezen is dat ze verband houden met het HSCR-fenotype verklaren het voorkomen van HSCR slechts bij een deel van de patiënten. Interpretatie van een gevonden mutatie is gecompliceerd. Wanneer kan een ziektebeeld daadwerkelijk toegeschreven worden aan de gevonden mutatie? Indien polygene erfelijkheid wordt vermoed, heeft een mutatie alleen effect in combinatie met mutaties in andere modifierende genen of samen met exogene factoren.<sup>24</sup> Genetische analyse en erfelijkheidsvoorlichting worden hierdoor niet eenvoudiger en een voorstelling over de penetrantie is nauwelijks te geven.

Van de tot nu toe geïdentificeerde genen kan alleen het *RET*-gen worden beschouwd als belangrijk locus ('major locus'), met een geschatte mutatiefrequentie van 50% bij HSCR-patiënten met een positieve familieanamnese. Bij de sporadische HSCR worden *RET*-genmutaties voornamelijk gevonden bij patiënten met een langsegmentvorm van de ziekte. *EDNRB*, *EDN3* en *SOX10* lijken voornamelijk belangrijk in de families met het Shah-Waardenburg-syndroom. Van klinisch belang zijn de mutaties van het MEN2A-type bij HSCR-patiënten. Wanneer bij een patiënt met HSCR een MEN2A-mutatie wordt aangetoond, bestaat er een verhoogde kans op het krijgen van MEN2A. Verminderde penetrantie maakt het echter moeilijk de hoogte van dat risico aan te geven. Vanuit klinisch oogpunt moeten patiënten met HSCR met een mutatie van het MEN2A-type in het *RET*-gen gescreend worden op het ontstaan van endocriene tumoren.

**DNA-onderzoek.** Gezien het lage percentage mutaties dat op dit moment gevonden wordt bij bloedonderzoek en de consequenties die er bij erfelijkheidsvoorlichting aan verbonden kunnen worden, is het de vraag of iedere HSCR-patiënt in aanmerking komt voor screening op alle bekende HSCR-genen. Daarom worden op dit moment alle patiënten met sporadische HSCR (dat wil zeggen dat er slechts een enkele patiënt in de familie voorkomt) of met geïsoleerde HSCR (dat wil zeggen niet bij een syndroom passende HSCR), alléén gescreend op *RET*-genmutaties van het MEN2A-type, na erfelijkheidsvoorlichting waarin ouders en patiënten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het vinden van deze mutatie en de consequenties hiervan.

Mutatieanalyse van het gehele *RET*-gen zal alleen verricht worden bij HSCR-patiënten bij wie de kans op het vinden van een *RET*-mutatie reëel is. Dit betekent

DNA-onderzoek bij iedere patiënt met sporadische HSCR en een langsegment-HSCR of bij een patiënt met een positieve familieanamnese. Screening op de *EDNRB*-, *EDN3*- en *SOX10*-genen is alleen gerechtvaardigd bij symptomen die passen bij Waardenburg-syndroom type 2 bij een patiënt of bij één van zijn of haar naaste familieleden.

Prof.dr.C.H.C.M.Buys, antropogeneticus te Groningen, en dr.C.Meijers, arts-embryoloog te Rotterdam, gaven commentaar op het manuscript.

---

#### abstract

##### *Genes and genetics of Hirschsprung's disease*

– Hirschsprung's disease (HSCR) is a congenital disorder characterized by intestinal obstruction due to the absence of intramural ganglia along variable lengths of the colon.

– Occurrence among family members and recurrence risks among siblings are indications for involvement of genetic predispositions. Mutations have been discovered in five different susceptibility genes.

– One of the most important findings is the detection of specific mutations in the so-called *RET* gene, which can also be responsible for the multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) syndrome.

– HSCR patients with such specific mutations run an increased risk of developing MEN type 2A related tumours.

---

#### Literatuur

- 1 Zee DC van der, Bax NM. Moderne behandeling van de ziekte van Hirschsprung: einde van het stomatijdperk. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:1065-7.
- 2 Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. Am J Hum Genet 1990;46:568-80.
- 3 Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, Barone V, Seri M, Ceccherini I, et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in Hirschsprung's disease. Nature 1994;367:377-8.
- 4 Edery P, Lyonnet S, Mulligan LM, Pelet A, Dow E, Abel L, et al. Mutations of the *RET* proto-oncogene in Hirschsprung's disease. Nature 1994;367:378-80.
- 5 Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H, Hiai H. Cloning and expression of the *ret* proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. Oncogene 1988;3:571-8.
- 6 Angrist M, Bolk S, Thiel B, Puffenberger EG, Hofstra RM, Buys CHCM, et al. Mutation analysis of the *RET* receptor tyrosine kinase in Hirschsprung disease. Hum Mol Genet 1995;4:821-30.
- 7 Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 1993;363:458-60.
- 8 Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet 1993;2:851-6.
- 9 Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the *RET* proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 1994;367:375-6.
- 10 Forster-Gibson CJ, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2. Eur J Cancer 1994;30A:1969-74.
- 11 Mulligan LM, Eng C, Attié T, Lyonnet S, Marsh DJ, Hyland VJ, et al. Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of the *RET* proto-oncogene. Hum Mol Genet 1994;3:2163-7.
- 12 Sijmons RH, Hofstra RMW, Wijburg FA, Links TP, Zwierstra RP, Vermey A, et al. Oncological implications of *RET* gene mutations in Hirschsprung's disease. Gut 1998;43:542-7.
- 13 Easton DF, Ponder MA, Cummings T, Gagel RF, Hansen HH, Reichlin S, et al. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. Am J Hum Genet 1989;44:208-15.



- <sup>14</sup> Lips CJM, Landsvater RM, Höppener JWM, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schillhorn van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828-35.
- <sup>15</sup> Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, Grigoriou M, Wartiovaara K, Suvanto P, et al. GDNF signalling through the RET receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996;381:789-93.
- <sup>16</sup> Angrist M, Bolk S, Halushka M, Lapchak PA, Chakravarti A. Germline mutations in glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and RET in a Hirschsprung disease patient. *Nat Genet* 1996;14:341-4.
- <sup>17</sup> Salomon R, Attié T, Pelet A, Bidaud C, Eng C, Amiel J, et al. Germline mutations of the RET ligand GDNF are not sufficient to cause Hirschsprung disease. *Nat Genet* 1996;14:345-7.
- <sup>18</sup> Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS, Nakao K, Wit D de, Yanagisawa M, et al. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell* 1994;79:1257-66.
- <sup>19</sup> Chakravarti A. Endothelin receptor-mediated signaling in Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 1996;5:303-7.
- <sup>20</sup> Attié T, Till M, Pelet A, Amiel J, Edery P, Boutrand L, et al. Mutation of the endothelin-receptor B gene in Waardenburg-Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2407-9.
- <sup>21</sup> Hofstra RMW, Osinga J, Tan-Sindhunata G, Wu Y, Kamsteeg E-J, Stulp RP, et al. A homozygous mutation in the endothelin-3 gene associated with a combined Waardenburg type 2 and Hirschsprung phenotype (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996;12:445-7.
- <sup>22</sup> Edery P, Attié T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RMW, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996;12:442-4.
- <sup>23</sup> Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, Goerich DE, Préhu M-O, Puliti A, et al. SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet* 1998;18:171-3.
- <sup>24</sup> Hofstra RMW, Osinga J, Buys CHCM. Mutations in Hirschsprung disease: when does a mutation contribute to the phenotype. *Eur J Hum Genet* 1997;5:180-5.

Aanvaard op 4 maart 1999

## Preventie van het melanoom van de huid

h.j.van der rhee en j.w.w.coebergh

De geschiedenis der geneeskunde ten aanzien van de behandeling en de preventie van het melanoom wordt gekenmerkt door momenten waarop rigoureuze actie werd ondernomen. Deze berustte meer op, vanwege de ernst van de aandoening begrijpelijke, emotie dan op wetenschappelijk inzicht. In het verleden was in het bijzonder het therapeutisch ingrijpen rigoureuze en dat werd ingegeven door het zeer bedreigende karakter van het melanoom: de mortaliteit lag boven de 50%. Zo werd het melanoom, ongeacht de dikte, gedurende het grootste deel van deze eeuw chirurgisch behandeld met een tumorvrije marge van 5 cm, hetgeen veelal een mutilerende ingreep betekende. Pas vrij onlangs is door middel van klinisch onderzoek vast komen te staan dat een marge van 2 cm waarschijnlijk het maximaal noodzakelijke is.<sup>1</sup>

In de laatste decennia is de relatieve mortaliteit ten gevolge van het melanoom aanzienlijk gedaald. Het bedreigende karakter van het melanoom was nu vooral toe te schrijven aan de sterke stijging van de incidentie. De preventieve acties die hiervan het gevolg waren, berusten aanvankelijk ook eerder op emoties veroorzaakt door deze snelle stijging (vooral in de leeftijdscategorie 30-50 jaar) dan op inzicht in het effect van de te nemen preventieve maatregelen.

Reeds in de jaren zeventig is men in Australië begonnen met het voeren van acties gericht op primaire en secundaire preventie van huidkanker in het algemeen en

### samenvatting

- Het melanoom van de huid vertoonde een snel stijgende incidentie in de jaren zeventig en tachtig. Dientengevolge werden campagnes gevoerd ter primaire en secundaire preventie, allereerst in Australië, later ook in Nederland.
- In Nederland is de mortaliteit van het melanoom sinds 1980 stabiel op een niveau van 2,4 per 100.000 persoonsjaren. De incidentie stabiliseert zich sinds 1989 op ongeveer 11 per 100.000.
- Bij het ontstaan van het melanoom is niet zozeer de gecumuleerde zonexpositie van belang, zoals bij plaveiselcelcarcinoom, maar veel meer incidentele ernstige zonverbrandingen. Vooral blootstelling op jonge leeftijd verhoogt het risico op melanoom, evenals dat van basalecelcarcinoom.
- Bij de primaire preventie van het melanoom is vooral het voorkomen van zonverbranding op jonge leeftijd van belang.
- Secundaire preventie is het beste te verwezenlijken door controle van risicogroepen en een verhoogde oplettendheid op veranderende moedervlekken onder de bevolking, maar ook bij artsen die om welke reden dan ook de huid van patiënten te zien krijgen.

het melanoom in het bijzonder. De primair preventieve acties werden ingegeven door de snel stijgende incidentie en het inzicht dat het melanoom veroorzaakt werd door overmatige zonexpositie. Secundair preventieve acties zijn gericht op vroege detectie; omdat de meeste melanomen zonder diagnostische hulpmiddelen relatief eenvoudig te ontdekken zijn, lijkt dat bij deze tumor uiterst zinvol. De prognose wordt bij een melanoom immers vooral bepaald door de Breslow-dikte (de histologisch gemeten dikte). Patiënten met een melanoom met een dikte van 0,75 mm of minder hebben een uiterst gunstige prognose. Bij het toenemen van de Breslow-dikte wordt de prognose progressief slechter.<sup>2</sup>

In Nederland, waar sinds de jaren zestig de incidentie

Ziekenhuis Leyenburg, afd. Dermatologie, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag.

Dr.H.J.van der Rhee, dermatoloog.

Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, Rotterdam.

Dr.J.W.W.Coebergh, arts-epidemioloog.

Correspondentieadres: dr.H.J.van der Rhee.