



# NEDERLANDSE SAMENVATTING

(DUTCH SUMMARY)

# RETINOBLASTOOM: MOLECULAIRE GENETICA EN KLINISCHE CONSEQUENTIES



## ALGEMENE INTRODUCTIE

Retinoblastoom (Rb) is een zeldzame kwaadaardige tumor die ontstaat in een embryonale retina- precursorcel (voorlopercel van het netvlies). Rb komt voor bij 1 op de 16.000 tot 18.000 levend geboren. In Nederland komt dat neer op ongeveer 10-12 nieuwe patiëntjes per jaar. Het is een aandoening die in de vroege kinderleeftijd ontstaat: tumorontwikkeling kan al beginnen voor de geboorte. Onbehandeld leidt Rb tot de dood, maar met tijdige opsporing en adequate behandeling hebben Rb-patiënten een uitstekende prognose: 97% van de patiënten overleeft de ziekte.

Rb komt bij 60% van de kinderen in één oog (unilateraal) voor en bij 40% in twee ogen (bilateraal). Van alle patiënten met Rb is 90% de eerste met Rb in de familie (niet-familiair) en in 10% is er sprake van meer mensen met Rb in de familie (familiaal).

Voor de behandeling van Rb zijn meerdere opties: enucleatie (verwijdering van een oog), lasertherapie, cryotherapie, chemotherapie of radiotherapie. Chemotherapie kan systemisch worden toegediend. Chemotherapie kan echter ook lokaal worden toegediend, in het glasvocht (intravitreale chemotherapie) of als selectieve intra-oculaire arteriële chemotherapie. Bij deze laatste methode wordt via de lies een catheter opgevoerd naar de arteria ophthalmica en daar wordt de chemotherapie heel lokaal afgegeven. Ook voor radiotherapie bestaan twee toedieningsvormen: brachytherapie (een radioactieve plaque bevestigd op het oog) of uitwendige bestraling. Uitwendige radiotherapie is zeer effectief, maar heeft ook ernstige bijwerkingen zoals staar en een vervorming van de oogkas door achterblijvende groei van het bestraalde gebied. De meeste mensen die zijn behandeld voor retinoblastoom hebben een verminderd gezichtsvermogen of hebben slechts één oog ten gevolge van enucleatie, een klein deel is blind of ernstig slechtziend.

## Moleculaire genetica

Rb kan ontstaan als de twee retinoblastoom-allelen van het retinoblastoom-gen *RB1*, een tumorsuppressorgen gelegen op chromosoom 13, in een retina-precursorcel worden uitgeschakeld door mutaties. Knudson baseerde zijn beroemde "two-hit hypothesis" voor het ontstaan van tumoren in 1971 op observaties bij Rb patiënten en hun families. Deze twee mutaties kunnen zowel een erfelijke als een niet-erfelijke oorzaak hebben.

In de *erfelijke* vorm van Rb is de eerste mutatie al aanwezig in de kiembaan en dus in alle cellen van het lichaam. De tweede mutatie is ontstaan in een retina-precursorcel, die dan tot tumorcel wordt. Erfelijk Rb is een autosomaal dominant erfelijke aandoening met dus 50% kans op het doorgeven van de kiembaan *RB1*-mutatie aan kinderen. In het merendeel van de mutaties is er sprake van een hoge penetrantie (95%): de kans op Rb voor een kind dat drager is van een kiembaan *RB1*-mutatie is ongeveer 95%.

In de *niet-erfelijke* vorm van Rb ontstaan beide *RB1*-mutaties alleen in één retina-precursorcel en is er in de rest van het lichaam geen mutatie aanwezig. Bilateraal Rb is altijd erfelijk en dus veroorzaakt door een kiembaan mutatie in het *RB1*-gen. Deze mutatie kan zowel van een ouder zijn geërfd (familiaal) als nieuw zijn ontstaan bij het kind (niet-familiaal). Unilateraal Rb kan zowel erfelijk als niet-erfelijk zijn. Ongeveer 15% van de niet-familiaire unilaterale patiënten heeft een *de novo RB1*-kiembaan mutatie en is daarmee dus de eerste in de familie met een erfelijke vorm van Rb. In de overige 85% van de unilaterale niet-familiaire patiënten is er alleen sprake van twee *RB1*-mutaties in de Rb-tumor en zijn er in de rest van het lichaam geen *RB1*-mutaties aanwezig.

Inmiddels is overigens duidelijk dat er naast uitschakeling van het *RB1*-gen meer genomische veranderingen in de cel nodig zijn om tumorformatie te initiëren. Daarnaast is recent aangetoond dat in ongeveer 1% van de unilaterale, niet-familiaire gevallen er sprake is van een hele andere oorzaak: daar is de oorzaak van de tumorformatie gelegen in *MYC-N* amplificatie. Dit is een (hoogstwaarschijnlijk) niet-erfelijk tumorfenomeen.

### **Tweede primaire tumoren**

Dragers van een *RB1*-kiembaanmutatie hebben, naast een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van Rb, een verhoogde kans op andere primaire tumoren later in het leven. Dit risico wordt nog verder verhoogd na behandeling met radiotherapie. De meest voorkomende andere tumoren zijn: sarcomen en melanomen en boven de 40 jaar epitheliale tumoren zoals blaaskanker, longkanker en borstkanker. Tweede primaire tumoren zijn tegenwoordig de belangrijkste doodsoorzaak van patiënten met erfelijk Rb. Veertig jaar na de Rb diagnose bedraagt de cumulatieve incidentie voor een tweede maligniteit 28% (betrouwbaarheidsinterval (BI) 21-35%). Als er een genotype-fenotype relatie zou bestaan tussen de *RB1*-mutatie en de kans op een tweede primaire tumor en/of een specifiek type tweede primaire tumor, kan dit van belang zijn voor controle adviezen of eventuele therapiekeuze.

### **Counseling**

In het VU medisch centrum (VUmc) bevindt zich het Retinoblastoom Centrum Nederland, met een betrokken multidisciplinair team en Rb onderzoeksgroep. Alle kinderen met Rb in Nederland worden hier behandeld en ook de levenslange follow-up vindt hier plaats. DNA-diagnostiek van het *RB1*-gen wordt verricht in het DNA-laboratorium van de afdeling klinische genetica van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Er is een intensieve samenwerking tussen de behandelende artsen, het DNA-laboratorium Groningen en de afdeling klinische genetica van het VUmc. Bij alle patiënten wordt DNA-onderzoek van het *RB1*-gen verricht, indien mogelijk zowel in bloed als in tumormateriaal. Alle volwassen patiënten met

retinoblastoom en alle ouders van kinderen met retinoblastoom worden verwezen voor counseling naar de polikliniek klinische genetica. In de counseling komt onder andere de herhalingskans voor (volgende) kinderen aan de orde. Aangezien met de huidige technieken van DNA-onderzoek niet alle mutaties in het *RB1*-gen kunnen worden aangetoond, geldt voor een deel van de ouders van een kind met Rb een verhoogde kans op nog een kind met Rb, ook als het - zeer waarschijnlijk - een niet-erfelijke vorm van Rb betreft. In onderstaande tabel staan de Rb risico's op een rij voor de vier mogelijke familie situaties.

Familie situatie	Rb risico voor (toekomstige) kinderen*
Adviesvrager is drager van een kiembaan <i>RB1</i> - mutatie	50%
Adviesvrager is behandeld voor unilateraal niet-familiair Rb en er is geen <i>RB1</i> -mutatie in het bloed aangetoond	0.5 - 1%
Adviesvragers zijn gezonde ouders van een kind met een <i>de novo RB1</i> -mutatie	2 - 3%
Adviesvragers zijn gezonde ouders van een kind met unilateraal niet-familiair Rb, bij wie geen kiembaan <i>RB1</i> -mutatie is aangetoond	< 1%

\*Gebaseerd op Genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>) en een *RB1*-mutatie detectiekans van 90%.

Tegenwoordig wordt na enucleatie ook onderzoek verricht naar de twee oorzakelijke *RB1*-mutaties in de tumor. Als er bij een patiënt met unilateraal, niet-familiair Rb twee mutaties in de tumor worden aangetoond en niet in het bloed, is er voor broertjes en zusjes geen verhoogde kans op Rb.

Identificatie van de *RB1*-mutaties, zowel in de kiembaan als in de tumor, kan van belang zijn voor de behandeling en follow-up van patiënten. Verder kan deze informatie Rb patiënten en hun families helpen met het nemen van beslissingen ten aanzien van hun kinderwens. Omdat verreweg de meeste Rb patiënten hun ziekte overleven en de vruchtbare leeftijd bereiken, worden ze geconfronteerd met een mogelijk verhoogd risico op een kind met Rb. Hoe paren de kennis van dit verhoogde risico meenemen bij hun reproductieve beslissingen was nauwelijks bekend.

Ouders met een verhoogde kans op een (volgend) kind met retinoblastoom hebben de volgende reproductieve opties:

- Afzien van (eigen) kinderen
- Het risico aanvaarden en afwachten
- Indien mogelijk DNA-onderzoek bij het kind doen na de bevalling om te zien of een verhoogde kans op Rb is uit te sluiten, in alle andere gevallen:

- Intensieve screening door middel van regelmatig oogspiegelen vanaf de geboorte tot 3 jarige leeftijd; vanaf 6 maanden tot 3 jaar wordt dit onder narcose verricht (bij erfelijk Rb vanaf 3 maanden en tot 4 jaar onder narcose)

Indien er sprake is van erfelijk retinoblastoom en de *RB1*-mutatie is aangetoond, is tevens mogelijk:

- Prenatale diagnostiek (PND) naar de in de familie voorkomende *RB1*-mutatie en eventueel zwangerschapsafbreking, indien de foetus is aangedaan
- Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) naar de *RB1*-mutatie
- Kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID) of eiceldonatie

### IVF en Rb

Imprinting is een epigenetisch proces, waarbij slechts één allel van een gen tot expressie komt, gebaseerd op paternale of maternale afkomst. Dit kan onder andere veroorzaakt worden door methylering: een methylgroep wordt aan een DNA-molecuul toegevoegd waardoor het gen niet langer afgelezen wordt. Sinds 2001 zijn er verschillende studies geweest die een mogelijk verband hebben gelegd tussen aandoeningen veroorzaakt door verstoorde imprinting en in-vitrofertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI). Andere artikelen hebben een relatie gesuggereerd tussen Rb en IVF/ICSI. Het *RB1*-gen kent regio's met imprinting. Daarnaast is één van de *RB1*-mutaties die in een Rb-tumor tot uitschakeling van het *RB1*-gen kan leiden, hypermethylering van de *RB1*-promotor. Daarom is verstoring van de imprinting gepostuleerd als link tussen Rb en IVF/ICSI.

## DOELSTELLINGEN VAN DIT PROEFSCHRIFT

De focus van dit proefschrift ligt op de moleculair genetische en klinisch genetische aspecten van Rb. Om de klinisch genetische counseling voor Rb zo optimaal mogelijk te kunnen maken, zijn drie onderzoeksdoelen geformuleerd:

- 1) Het uitbreiden van de kennis over de genotype-fenotype relatie van de *RB1*-mutaties in de Nederlandse Rb-patiëntenpopulatie en het onderzoeken van het kankerrisico veroorzaakt door de kiembaan *RB1*-mutaties.
- 2) Onderzoeken welke reproductieve keuzes personen maken met een verhoogde kans op een kind met Rb en welke factoren van invloed zijn op deze keuzes.
- 3) De mogelijke associatie tussen IVF/ICSI en het ontstaan van Rb bestuderen.

## SAMENVATTING VAN DE VERSCHILLENDE HOOFDSTUKKEN

**Hoofdstuk 1** is een algemene introductie op dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** is het *RB1*-mutatie spectrum beschreven dat vastgesteld is bij patiënten uit het Nederlandse Retinoblastoom Register. In dit register zijn alle Nederland gediagnosticeerde Rb patiënten opgenomen vanaf 1862. Van de 1173 Rb patiënten die tot januari 2013 geregistreerd stonden, konden 529 patiënten afkomstig uit 433 afzonderlijke families worden geïnccludeerd. Met onze mutatie-detectietechnieken kon bij 92% van de bilaterale en/of familiale patiënten een kiembaan *RB1*-mutatie worden gevonden en bij 10% van de niet-familiaire unilaterale patiënten. In totaal werd bij 187 (43%) van de 433 Rb index patiënten een mutatie gevonden, waarvan 33 niet eerder beschreven mutaties. De frequentie van het type mutatie dat werd vastgesteld in ons cohort zonder selectiebias komt overeen met de wereldwijde beschreven frequenties.

**Hoofdstuk 3** beschrijft het onderzoek naar een mogelijke associatie van specifieke *RB1*-mutaties en een groter risico op tweede primaire tumoren in een groot cohort van patiënten met erfelijk Rb. Uit de periode 1905-2005 konden we 199 patiënten includeren met een gedocumenteerde *RB1*-mutatie. Tweede primaire tumoren werden vastgesteld bij 44 Rb patiënten na een mediane follow-up van 30,2 jaar (spreiding 1,33 tot 76 jaar). Er kon geen correlatie worden vastgesteld tussen het type mutatie of de locatie van de mutatie in het gen en de soort tweede primaire tumor. Er bleek echter wel een significant verhoogd risico voor dragers van één van de 11 bekende CGA>TGA *RB1*- stopmutaties (Hazard ratio (HR)=3,53; [95% BI 1,82-6,84];  $p=0,000$ ). Daarnaast werd een significant lager risico gezien voor dragers van een *RB1*-mutatie met verminderde penetrantie (HR=0,19; [95% BI=0,05-0,81];  $p=0,025$ ).

**Hoofdstuk 4** is een kwalitatieve interview studie van 14 paren met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met Rb. De impact van een prospectief verhoogd risico op reproductieve keuzes, factoren van invloed op deze keuzes en de behoeftes van paren ten aanzien van begeleiding in het maken van hun reproductieve keuzes werden onderzocht. Voor de meeste paren bleek de diagnose Rb van invloed te zijn geweest op de besluitvorming rond het krijgen van kinderen. Twee paren maakten gebruik van prenatale diagnostiek, anderen zagen af van het krijgen van (meer) kinderen. Reproductieve beslissingen werden beïnvloed door de ervaren ziektelast van de patiënt en de familieleden, de impact die oogheelkundige screening onder narcose heeft en het ervaren risico (de *gevoel*skans). Dit ervaren risico kwam niet altijd overeen met het objectieve risico. Ideeën ten aanzien van het gewenste aantal kinderen bleken in de loop van de tijd te veranderen. Uit dit onderzoek komen belangrijke onderwerpen naar voren om te bespreken tijdens genetische counseling van paren met een verhoogd risico op een kind met Rb. Laagdrempelige toegang tot een nieuw gesprek bij de klinische genetica, ook na de eerste diagnose en behandeling van een kind met Rb is van belang.

**Hoofdstuk 5** betreft een cross-sectionele kwantitatieve studie door middel van vragenlijsten, die per post werden verstuurd aan 118 Rb families die de polikliniek klinische genetica, verbonden aan het Retinoblastoom Centrum Nederland in het VUmc, bezochten. De vragenlijst werd gebaseerd op de uitkomsten van de interviewstudie, klinische ervaring van het onderzoeksteam en op literatuur gegevens. Van de 118 aangeschreven families, deden er 81 mee met het onderzoek (69%). Van de 43 respondenten die een kinderwens hadden nadat ze wisten dat ze een verhoogd risico hadden op een kind met Rb, lieten er 25 (58%) respondenten hun reproductieve keuzes beïnvloeden door Rb. Veertien van deze 25 respondenten had een risico van minder dan 3% op een kind met Rb. Twintig van de 25 besloten af te zien van (nog) een kind en vijf kozen voor prenatale diagnostiek. Van de 43 respondenten met een kinderwens kregen 18 (meer) kinderen zonder gebruik van alternatieve reproductieve opties. De helft van hen gaf echter aan dat ze wel eens twijfelden over hun genomen beslissing. Multipelle logistische regressie toonde aan dat alleen het door de respondenten ervaren risico significant geassocieerd was met invloed van Rb op de reproductieve keuzes ( $p=0,003$ ). Zeventien respondenten hadden nog een kinderwens, waarvan 11 (65%) overwogen om gebruik te maken van één van de alternatieve reproductieve opties.

In **Hoofdstuk 6** werd het gebruik van prenatale diagnostiek (PND) voor Rb in Nederland onderzocht en vergeleken met het gebruik van PND voor andere erfelijke kankersyndromen: Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL), Li-Fraumeni syndroom (LFS), familiale adenomateuze polyposis (FAP) en erfelijke borst- en eierstokkanker (HBOC). Het aantal onafhankelijke mutatie-positieve families dat geïdentificeerd werd vanaf de start van diagnostisch testen tot mei 2013 en het aantal PNDs dat werd verricht voor deze syndromen in deze families werd vastgesteld door middel van een vragenlijst per email aan alle negen DNA-diagnostiek laboratoria in Nederland. Van de Rb families maakte 11,8% (22/187) gebruik van PND. Dit verschilde niet significant van het gebruik van PND voor VHL (6,5%, 7/92) en voor LFS (4,9%, 2/41). Het gebruik van PND voor FAP (1,6%, 6/364) en HBOC (<0,2%, 6/>3000) was echter significant lager dan het gebruik voor Rb. De eerste PND voor Rb werd drie jaar na de introductie van DNA-diagnostiek voor Rb in Nederland verricht. Voor de andere kanker syndromen werd PND pas 10-15 jaar na introductie van de DNA-diagnostiek voor het eerst gedaan. Gebruik van PND voor Rb was stabiel door de jaren heen, terwijl het gebruik van PND voor de andere tumor syndromen een toename liet zien na 2009. De conclusie is dat het gebruik van PND voor Rb significant hoger dan voor FAP en HBOC, maar niet sterk verschilt van het gebruik voor VHL en LFS. Vroege leeftijd van diagnose van kanker zou één van de factoren kunnen zijn die van invloed zijn op het gebruik van PND voor kanker syndromen.



**Hoofdstuk 7** beschrijft een follow-up studie over IVF en Rb. Informatie werd verzameld over onvruchtbaarheidsbehandeling van de ouders van bijna alle 162 (98%) kinderen met de diagnose Rb tussen 1 januari 1995 en 31 december 2007. In deze periode werd bij zeven kinderen geboren na IVF Rb vastgesteld. Op basis van landelijke schattingen van het aantal levend geborenen na IVF-zwangerschap werd het te verwachte aantal patiënten met Rb geboren na IVF-behandeling berekend voor deze periode. Het relatieve risico werd berekend en voor de periode 1995-2007 werd een statistisch verhoogde kans op Rb voor kinderen verwekt via IVF gevonden. Het aangetoonde licht verhoogde risico in de gehele studieperiode bleek echter voornamelijk gebaseerd op het sterk toegenomen risico in de periode 1995 tot 2002.

**Hoofdstuk 8** evalueert de gesuggereerde relatie tussen IVF, Rb en tumormethylatie. Er werden zeven Rb-tumoren onderzocht van kinderen verwekt via IVF of ICSI. In alle tumoren werden de twee oorzakelijke *RB1*-mutaties vastgesteld. Geen van de tumoren liet hypermethylering van de *RB1*-promotor zien. Hiermee lijkt een associatie tussen Rb en IVF/ICSI via dit epigenetische tumormechanisme onwaarschijnlijk.

In **Hoofdstuk 9** worden de resultaten samengevat en bediscussieerd en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk.

## AANBEVELINGEN VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK

### *RB1*-mutaties en tweede primaire tumoren

Inmiddels is intensieve samenwerking gestart met verschillende grote Rb-centra in het buitenland om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen tweede primaire tumoren, *RB1*-mutaties en tumorformatie. Om genetische en epigenetische factoren die van invloed zijn op het tumorrisico te kunnen bestuderen, zullen exoomstudies worden verricht op zowel weefsel van Rb tumoren als op weefsel van andere tumoren van *RB1*-mutaties dragers. Samenwerking met wetenschappers die met diermodellen voor Rb werken is van belang, zodat theorieën over tumorontwikkeling en over behandelingsopties getest kunnen worden. Het ultieme doel voor toekomstig onderzoek is de preventie van Rb en van tweede primaire tumoren of, als één na beste optie, het behandelen van deze tumoren met zo min mogelijk schade. Verbetering van het op de persoon toegespitste genetische risico voor elke patiënt met erfelijk Rb is hiervoor van belang. Dit zou uiteindelijk tot preventieve behandeling kunnen leiden of zou screeningsadviezen kunnen beïnvloeden en daarmee morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van Rb en tweede primaire tumoren kunnen verminderen.

Er is momenteel geen “evidence based” screeningsprogramma voor tweede primaire tumoren voor patiënten met erfelijk Rb. Onze onderzoeksgroep in het

VUmc is recent een prospectieve multicenterstudie gestart naar de mogelijkheid van vroegdetectie van tweede primaire tumoren bij bestraalde patiënten met erfelijk Rb van 8 tot 18 jaar door middel van een jaarlijkse craniofaciale MRI. Of dit daadwerkelijk tot verminderde morbiditeit en mortaliteit zal leiden is nog de vraag. Een pilot-studie uit de Verenigde Staten naar jaarlijkse total-body MRI voor deze groep patiënten liet zien dat er wel tweede primaire tumoren werden gevonden, maar met slechts een sensitiviteit van 66,7%. Een ander onderwerp voor toekomstige studies is het langetermijneffect van behandeling met chemotherapie op het ontwikkelen van tweede primaire tumoren en algehele gezondheid van patiënten met erfelijk Rb.

### **Reproductieve beslissingen**

In toekomstige studies zouden de voorgenomen beslissingen van de onderzochte personen uit ons cohort ten aanzien van hun kinderwens kunnen worden vergeleken met hun uiteindelijke reproductieve keuzes. Daarnaast zouden prospectieve reproductieve keuzes van nieuwe paren met een verhoogd risico op een kind met Rb onderzocht kunnen worden. Het is van belang om meer inzicht te krijgen in de motieven van die paren die voor prenatale diagnostiek voor erfelijke kanker hebben gekozen. Ook zou onderzoek moeten plaats vinden naar het vergelijken van de paren die PND hebben gekozen met de paren die voor pre-implantatie genetische diagnostiek kozen. Al deze informatie kan zinvol zijn om de zorg voor families met een predispositie voor erfelijke kanker, zoals Rb, te verbeteren.

### **IVF/ICSI**

Tot slot is het nog altijd van belang om informatie te verzamelen over vruchtbaarheidsbehandeling van ouderparen van Rb kinderen, zodat de eventuele associatie tussen Rb en vruchtbaarheidsbehandelingen definitief ontkracht kan worden. Bovendien is er grootschalig onderzoek naar de gezondheid van alle kinderen verwekt via IVF/ICSI nodig.

## **AANBEVELINGEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK**

### **Gespecialiseerd behandelcentrum**

Omdat Rb een zeldzame ziekte is, is het van groot belang dat patiënten in een gespecialiseerd centrum worden behandeld door een multidisciplinair team. In Nederland is behandeling op een nationaal niveau geregeld: alle patiënten worden behandeld in het Retinoblastoom Centrum Nederland, in het VUmc. Ook verschillende andere landen hebben nationale behandelcentra. Het multidisciplinaire team moet gecentreerd zijn rond gespecialiseerde oogartsen en het team moeten verder bestaan uit een kinderoncoloog, een volwassen oncoloog, een klinisch geneticus, een moleculair geneticus, een gespecialiseerde radioloog en een patholoog, radiotherapeut, psycholoog, ocularist en gespecialiseerde

verpleegkundigen. Nauwe samenwerking tussen alle leden van het team is belangrijk en waarborgt ook de snelle verwijzing naar een lid van het team, indien geïndiceerd.

### **RB1-mutatie onderzoek**

Onderzoek van het *RB1*-gen is essentieel, onafhankelijk van lateraliteit en familieanamnese. Bij voorkeur wordt zowel de kiembaan als, indien aanwezig, het tumorweefsel onderzocht. Dit DNA-onderzoek kan helpen bij de keuze van therapie en controleschema's en is daarnaast van belang voor reproductieve beslissingen van de patiënt en/of zijn ouders. **Figuur 1** bij hoofdstuk 9 is een stroomdiagram dat als leidraad kan dienen voor de verschillende stappen van DNA-onderzoek en het eventueel hieruit voortkomende advies voor oogheelkundige screening van *at-risk* familieleden.

### **Follow-up**

Nadat de behandeling voor Rb is afgerond, wordt regelmatig contact met één van de behandelaren uit het team geadviseerd. Patiënten worden uitgenodigd voor levenslange follow-up bij de oogheekunde, waarbij de frequentie afhangt van de leeftijd, het type behandeling en of er sprake is van een erfelijke vorm. Patiënten die behandeld zijn met chemotherapie, radiotherapie en alle patiënten met erfelijk Rb zouden geïnccludeerd moeten worden in levenslange oncologische controles. Op dit moment is het belangrijkste doel van deze oncologische na-controles directe en adequate evaluatie van klachten die een aanwijzing kunnen zijn voor een tweede primaire tumor. Jaarlijkse craniofaciale MRI zou overwogen kunnen worden voor alle patiënten met erfelijk Rb, maar bij voorkeur alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek om deze vorm van controle te evalueren.

### **Aanbevelingen voor klinisch genetische counseling:**

Het is van groot belang dat alle Rb patiënten en hun ouders makkelijke toegang hebben tot de klinische geneticus, ook na de eerste diagnose en behandeling. De volgende punten zijn van belang om aan bod te laten komen in het gesprek met adviesvragers met een verhoogd risico op een kind met Rb:

- Perceptie van het risico op het krijgen van een kind met Rb, dat wil zeggen: de interpretatie van het objectieve risico door de adviesvrager.
- Beleving van de gevolgen van Rb voor het kind en de ouders, waaronder het risico op het doorgeven van een eventuele erfelijke aanleg voor Rb, het risico op een kind met slechziendheid of blindheid en de angst voor het ontwikkelen van tweede primaire tumoren.
- De ervaren invloed van uitgebreide behandeling van Rb patiënten, inclusief de eventuele negatieve ervaringen ten gevolge van de complicaties van de behandeling.

- De ervaren belasting voor het gezin van periodieke oogheekundige screening onder narcose van kinderen met een verhoogd risico op Rb.

Alle patiënten met erfelijk Rb en/of hun ouders moeten worden geïnformeerd over het verhoogde risico op tweede primaire tumoren, evenals hun behandelend artsen. Daarnaast moeten deze patiënten en/of hun ouders zich bewust zijn van de factoren die van het risico mogelijk verder zouden kunnen verhogen, zoals roken en uitgebreide blootstelling aan UV stralen. Röntgenstralen moeten zoveel mogelijk worden vermeden, zowel bij diagnostische onderzoeken als bij behandeling. Tot slot moeten patiënten en/of hun ouders worden aangespoord om bij onbegrepen klachten een dokter te raadplegen.

### **Deelname aan toekomstig onderzoek**

Het advies is om in de medische status van alle nieuwe Rb patiënten vast te leggen of het kind werd verwekt met behulp van vruchtbaarheidsbehandelingen.

Alle patiënten en/of hun ouders zouden moeten worden uitgenodigd om hun geanonimiseerde klinische en genetische gegevens toe te voegen aan lopend en toekomstig onderzoek door middel van een informed consent.