



Predispositie voor mondkanker bij Fanconi-anemie

Fanconi-anemie is een recessieve erfelijke ziekte die wordt gekenmerkt door aplastische anemie en diverse andere klinische manifestaties, waaronder een predispositie voor acute myeloïde leukemie en plaveiselcelcarcinomen. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in 1 van de 13 tot nu toe bekende genen die met dit ziektebeeld verbonden zijn. Deze genen coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij reparatie van breuken in het DNA in de celkern. Plaveiselcelcarcinomen bij Fanconi-anemie ontstaan voornamelijk in de mond, maar ook in het anogenitale gebied, meestal op jonge leeftijd. Ze zijn moeilijk te behandelen omdat de patiënten extreem gevoelig zijn voor radiotherapie en chemoradiatie met cisplatine. Het vroegtijdig stellen van de diagnose en chirurgische interventie zijn daarom de beste remedie. Er zijn aanwijzingen dat het humane papillomavirus betrokken is bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met Fanconi-anemie, maar de onderzoeksresultaten zijn niet eenduidig. Vaccinatie tegen het humane papillomavirus en niet-invasieve screening naar premaligne slijmvliesafwijkingen moeten, in combinatie met frequente poliklinische controle en vroegtijdige chirurgische interventie, zorgen voor preventie en een betere prognose van deze tumoren.

Brakenhoff RH, Joenje H. Predispositie voor mondkanker bij Fanconi-anemie
Ned Tijdschr Tandheelkd 2007; 114: 515-519

Inleiding

Fanconi-anemie is een recessief erfelijke ziekte die in 1927 door de Zwitserse kinderarts Guido Fanconi voor het eerst is beschreven als een opvallende combinatie van progressieve aplastische anemie met groeiachterstand en hyperpigmentatie van de huid. Het klinisch beeld van Fanconi-anemie is sindsdien uitgebreid met veel andere manifestaties (zie afb. 1) (Auerbach et al, 2001). Hiervan zijn de aplastische anemie (beenmergfalen) die leidt tot bloedarmoede, infecties en bloedingen, en de predispositie voor het ontstaan van maligniteiten primair levensbedreigend en samen verantwoordelijk voor een sterk gereduceerde levensverwachting. Curatieve behandeling van het beenmergdefect is alleen mogelijk door middel van een beenmergtransplantatie. Met stamcellen van een passende donor heeft een beenmergtransplantatie een redelijke kans van slagen. Een geslaagde transplantatie herstelt weliswaar de beenmergfunctie en reduceert het risico van hematomaligniteiten, maar verandert niet de kans op solide tumoren.

Cellulair fenotype

Wanneer cellen van patiënten met Fanconi-anemie cytogetisch worden onderzocht, blijken deze spontane chromosombreuken te hebben. De ziekte wordt daarom ook wel een chromosomaal instabiliteitssyndroom genoemd. Dergelijke syndromen, waartoe ook het Bloom-syndroom en ataxia teleangiectasia behoren, vertonen een defect in het proces van onderhoud en herstel van het DNA in de celkern (Joenje en Patel, 2001; Levitus et al, 2006). Hierdoor kunnen

mutaties in het DNA relatief snel accumuleren met als gevolg een verhoogde kans op maligniteiten. DNA-alkylerende cytostatica, zoals cisplatine en cyclofosfamide, veroorzaken bij cellen van patiënten met Fanconi-anemie 10 tot 100 keer meer chromosoomschade dan normaal wordt waargenomen. Deze eigenschap wordt gebruikt voor de diagnostiek.

Genotype

Voor Fanconi-anemie zijn inmiddels 13 verschillende genetische subtypen gevonden, elk verbonden met een apart gen (tab. 1). De 13 genen liggen verspreid over de chromosomen, waarvan er 12 autosomaal recessieve overerving vertonen. In die gevallen zijn beide ouders drager van een gemuteerde genkopie, terwijl hun kinderen 25% kans hebben om beide gemuteerde kopieën te erven. Deze kinderen hebben dan de ziekte. Een uitzondering vormt het gen FANCB dat op het X-chromosoom ligt. Hierbij is het patroon van overerving verschillend van dat bij de overige subtypen. Kinderen ontvangen 1 van beide X-chromosomen van hun moeder en 1 X- of Y-chromosoom van hun vader. Als de moeder draagster is van een gemuteerd FANCB-gen, hebben de kinderen 50% kans om dit gemuteerde gen te erven. Bij een zoon resulteert dit in de ziekte omdat bij hen een compenserend intact FANCB-gen ontbreekt, terwijl dochters in dat geval draagsters zijn en - evenals hun moeder - 50% kans hebben om het defecte gen aan een volgende generatie door te geven. De vader speelt in dit geval geen rol. Overigens hebben in de meeste gevallen dragers van een enkel gemuteerd gen geen symptomen. Een uitzondering vormen de draagsters van

Klinische manifestaties

- Pre- and postnatale groeiretardatie
- Afwijkingen aan nieren, hart en skelet (o.a. hypoplastische of afwezige duimen en radii)
- Microcefalie, micro-ofthalmie, microstomia
- Doofheid
- Hypogonadisme en verminderde vruchtbaarheid
- Pigmentafwijkingen in de huid (café-au-lait-vlekken, hyperpigmentatie)
- Levensbedreigende symptomen
- Progressieve aplastische anemie
- Predispositie voor maligniteiten, vooral acute myeloïde leukemie en plaveiselcelcarcinomen

Manifestaties op celniveau

- Spontane ontwikkelstilstand na de DNA-replicatie
- Spontane chromosomale instabiliteit (chromatidebreuken en verklevingen)
- Hypergevoeligheid voor cisplatinum, mitomycin-C, cyclofosfamide

De klinische manifestaties zijn sterk variabel en kunnen geheel ontbreken. De manifestaties op celniveau zijn echter altijd aanwezig en zijn een doorslaggevend diagnostisch criterium.



Een 33-jarige, 145 cm lange Fanconi-anemie-patiënt die zich presenteerde met een tongcarcinoom als eerste symptoom van Fanconi-anemie (ontleend aan Alter et al, 2005).

Afb. 1. Manifestaties van Fanconi-anemie

een mutatie in FANCD1, FANCI en FANCN. Deze dragers hebben een grotere kans op borstkanker. Het FANCD1-gen bleek overigens identiek te zijn aan het BRCA2-gen, een gen waarvan al langer bekend was dat het een rol speelt bij erfelijke vormen van borstkanker, en daarmee is er een duidelijke link tussen Fanconi-anemie en erfelijke borstkanker.

Fanconi-anemie-eiwitten

De eiwitten die door de 13 verschillende genen van Fanconi-anemie worden gecodeerd, blijken op moleculair niveau samen te werken in een biochemische route, waarbij de vorming van bepaalde eiwitcomplexen en een directe interactie met het DNA van belang zijn (afb. 2). Van deze eiwitten vormen 8 een complex dat zorg draagt voor activering van

Genetisch subtype	Relatieve prevalentie (%)	Gensymbool	Referenties
A	64	FANCA	Lo Ten Foe et al, 1996 Fanconi anaemia/ breast cancer consortium, 1996
B	2	FANCB	Meetei et al, 2004
C	9	FANCC	Strathdee et al, 1992
D1	3	FANCD1/BRCA2	Howlett et al, 2002
D2	3	FANCD2	Timmers et al, 2001
E	2	FANCE	De Winter et al, 2000a
F	2	FANCF	De Winter et al, 2000b
G	9	FANCG	De Winter et al, 1998
I	2	FANCI	Dorsman et al, 2007 Sims et al, 2007 Smogorzewska et al, 2007
J	3	FANCI/BRIP1	Levitus et al, 2005 Levrin et al, 2005
L	< 1	FANCL	Meetei et al, 2003
M	< 1	FANCM	Meetei et al, 2005
N	< 1	FANCN/PALB2	Reid et al, 2007 Xia et al, 2007

Tabel 1. De 13 genetische subtypen van Fanconi-anemie en de bijbehorende ziektegenen. Geschatte wereldwijde prevalenties zijn gebaseerd op ongeveer 250 patiënten afkomstig uit Europa, Afrika, China, India, Australië, de Verenigde Staten en Zuid-Amerika. In Nederland zijn de subtypes A t/m I aangetroffen, met C en A als het meest voorkomend.

2 andere eiwitten, FANCD2 en FANCI. De activering, die geschiedt door overdracht van het signaleiwit ubiquitine (Grompe en Van de Vrugt, 2007), zorgt ervoor dat FANCD2 en FANCI het vermogen krijgen te verhuizen naar plaatsen in het DNA waar bepaalde schade is opgetreden.

Diagnose

Wanneer het klinische beeld Fanconi-anemie doet vermoeden, is bevestiging van de diagnose door middel van een test die chromosombreuken kan vaststellen, essentieel. Een hoog percentage van mensen, meestal kinderen, met dit klinische beeld (80-90%) scoort negatief in deze test, zodat de diagnose in die gevallen niet kan worden gesteld. Bij een positieve uitslag wordt de patiënt wezen naar een laboratorium voor DNA-diagnostiek, waar de bij Fanconi-anemie betrokken genen worden onderzocht op het voorkomen van mutaties. Wereldwijd worden de meeste mutaties aangetroffen in FANCA (65%), FANCC (10%) en FANCG (10%). In Nederland ligt de verdeling anders: ongeveer de helft van alle patiënten heeft een mutatie in FANCC, waarbij meestal dezelfde mutatie wordt aangetroffen. Deze mutatie blijkt relatief mild uit te werken, de hematologische

symptomen zijn minder ernstig en de levensverwachting is langer dan gemiddeld. Hierdoor vormen deze patiënten een risicogroep met betrekking tot het optreden van plaveiselcelcarcinomen.

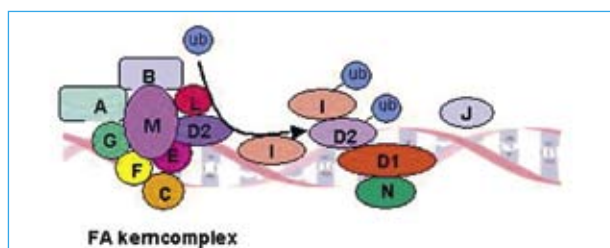
Mozaïcisme

Sommige patiënten worden met de test die chromosoombreuken kan vaststellen niet gediagnosticeerd als gevolg van een vals-negatieve uitslag. In die gevallen is er sprake van mozaïcisme in het bloed. Mozaïcisme houdt in dat herstel optreedt in het bloedbeeld als gevolg van een spontane nieuwe mutatie in het oorzakelijke gen. Hierdoor gaat dit gen weer normaal functioneren. Als deze nieuwe mutatie optreedt in een primitieve voorlopercel in het beenmerg, ontstaat de situatie dat de goed functionerende cel gaandeweg de bloedcelvorming gaat overnemen. De voor de test op chromosoombreuken benodigde lymfocyten vertonen dan niet meer de karakteristieke hypergevoeligheid voor chromosoomschade (Lo Ten Foe et al, 1997). Bij deze patiënten ontbreken de hematologische symptomen, maar bestaat nog wel het grote risico van solide tumoren. Er zijn voorbeelden van patiënten met mozaïcisme die vanwege mondkanker waren verwezen naar een hoofd-halschirurg en die uiteindelijk Fanconi-anemie bleken te hebben. Bij de test op chromosoombreuken worden dan huidfibroblasten in plaats van lymfocyten gebruikt (Alter et al, 2005).

Plaveiselcelcarcinomen

Patiënten met Fanconi-anemie hebben een predispositie voor het ontstaan van plaveiselcarcinomen, vooral in de mond, maar bij vrouwen ook in de anogenitale regio. De tumoren kunnen op zeer jonge leeftijd ontstaan. Er zijn patiënten met Fanconi-anemie gerapporteerd die al op 11-jarige leeftijd een plaveiselcarcinoom in de mond hadden, terwijl de piekleeftijd voor de normale populatie rond de 60-65 jaar ligt (Kutler et al, 2003a). Extra risicofactoren zijn beenmergtransplantatie, hetgeen deze patiënten vanwege de aplastische anemie of een dreigende acute myeloïde leukemie, frequent ondergaan, en 'graft-versus-host-disease', de immunreactie van het nieuwe beenmerg op de lichaamscellen van de patiënt. Het cumulatieve risico voor mensen

Afb. 2. De eiwitten die door de 13 verschillende genen van Fanconi-anemie worden gecodeerd en de wijze waarop ze samenwerken om DNA-mutaties te voorkomen. De centrale reactie in deze route is de activering van de eiwitten FANCD2 (D2) en FANCI (I) door overdracht van het signaleiwit ubiquitine (ub).



met Fanconi-anemie om een plaveiselcelcarcinoom te krijgen is meer dan 30%, en door extrapolaties geschat op zelfs 100% (Rosenberg et al, 2005). Het probleem neemt dan ook sterk toe, vooral omdat door de verbeterde behandelingen patiënten hun beenmergproblemen vaker overwinnen en daardoor gemiddeld steeds ouder worden.

De behandeling van de plaveiselcelcarcinomen bij deze patiënten is lastig. In de normale praktijk is een chirurgische behandeling voor kleine tumoren de standaard. Voor grotere tumoren wordt de chirurgische behandeling gecombineerd met postoperatieve radiotherapie of wordt chemoradiatie toegepast: een combinatie van een systemische behandeling met cisplatine en lokale radiotherapie. Probleem is echter dat deze patiënten relatief gevoelig zijn voor radiotherapie en zelfs extreem gevoelig voor cisplatine. Cisplatine veroorzaakt 'crosslinks' in DNA, een type schade waarmee de cellen van deze patiënten niet overweg kunnen. Behandeling met cisplatine kan zeer ernstige en levensbedreigende complicaties veroorzaken. Daardoor zijn de therapeutische mogelijkheden zeer beperkt. Vroegtijdige diagnostiek en chirurgische verwijdering van alle verdachte laesies is eigenlijk de enige optie die kan worden aanbevolen. Er zijn ondertussen in verschillende landen door patiëntenverenigingen of anderszins aanbevelingen gedaan om kinderen met Fanconi-anemie vanaf 10 jaar veelvuldig, bijvoorbeeld 1 keer per 3 maanden, te laten controleren door een hoofd-halschirurg met ervaring in de oncologie. Bij vrouwelijke patiënten geldt een vergelijkbaar beleid voor controle van de vagina, de cervix uteri en de anogenitale regio door een gynaecoloog met ervaring in de oncologie. Zelfs wanneer een controle door deze specialisten wordt uitgevoerd, is men nog wel eens te conservatief. Wil men bij een 'gewone' patiënt nog wel eens afwachten omdat een slijmvliesafwijking niet duidelijk te diagnosticeren is, bij patiënten met Fanconi-anemie geldt: bij twijfel altijd ingrijpen.

Humaan papillomavirus

Het humane papillomavirus is bekend als de veroorzaker van baarmoederhalskanker. De laatste jaren is duidelijk geworden dat het virus ook met tumoren in het hoofd-halsgebied kan zijn geassocieerd (Braakhuis et al, 2004). Infectie met humaan papillomavirus wordt in verband gebracht met seksuele gewoonten (D'Souza et al, 2007).

Op basis van klinische manifestaties bij Fanconi-anemiepatiënten ontwikkelde men de gedachte dat het humane papillomavirus een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van de plaveiselcelcarcinomen bij deze patiënten, en er werd in een serie van 25 tumoren van Fanconi-anemiepatiënten bij 84% het humane papillomavirus aangetroffen (Kutler et al, 2003b). Een belangrijke bevinding omdat uit eerste onderzoeken hiernaar is gebleken dat preventieve vaccinatie met het humane papillomavirus zeer effectief is om infectie te voorkomen (Harper et al, 2006), en mogelijk dus tumoren zou kunnen voorkomen. Recent onderzoek gaf aan dat de situatie toch niet zo helder is toen plaveiselcelcarcinomen van

patiënten met Fanconi-anemie in kweek werden gebracht (Van Zeeburg et al, 2005). Van de 4 tumoren die in kweek waren gebracht, bleek geen enkele het humane papillomavirus te bevatten. Vervolgens werden meer tumoren verzameld van Fanconi-anemiepatiënten, maar werd slechts in een enkel geval (10%) de aanwezigheid van het humane papillomavirus gevonden. De relatie van het humane papillomavirus met het ontstaan van tumoren in Fanconi-anemiepatiënten staat dus nog allerminst vast, mede omdat dit moeilijk te rijmen is met het voorkomen van juist mondtumoren bij jonge kinderen met Fanconi-anemie. Niettemin wordt op dit moment sterk overwogen om tot vaccinatie over te gaan: iedere tumor die bij Fanconi-anemiepatiënten zou kunnen worden voorkómen is er één. Duidelijk is echter dat dit probleem niet alleen met vaccinatie van het humane papillomavirus kan worden opgelost. Frequentie controle van het mondslijmvlies blijft noodzakelijk.

Vroege diagnostiek

Uit nog niet gepubliceerd onderzoek van plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met Fanconi-anemie bleek dat het type genetische afwijkingen in weefsel van de tumoren overeenkwam met het soort afwijkingen dat voorkomt in plaveiselcelcarcinomen die door de bekende risicofactoren roken en overmatig alcoholgebruik in het mondslijmvlies kunnen ontstaan. Daarmee is ook het belang en het probleem van vroegtijdige diagnostiek in beide groepen patiënten gelijk. Plaveiselcelcarcinomen in de mond kunnen worden voorafgegaan door leukoplakie en erytroplakie van het slijmvlies. Een juiste diagnose van deze slijmvliesafwijkingen is niet eenvoudig omdat alle andere oorzaken van een zichtbare slijmvliesafwijking moeten worden uitgesloten (Van der Waal et al, 1997). Ervaren specialisten zijn echter in staat zichtbare premaligne slijmvliesafwijkingen te herkennen. Zo'n 50% van de leukoplakische afwijkingen ontardt maligne op den duur (Schepman et al, 1998).

Heel lang is gedacht dat de meeste plaveiselcelcarcinomen ontstaan zonder voorafgaande premaligne slijmvliesafwijking. Door moleculair en genetisch onderzoek is dit echter onjuist gebleken. Kanker ontstaat door een accumulatie van genetische afwijkingen, bij plaveiselcelcarcinomen te zien als verlies van (delen van) chromosomen. Deze genetische veranderingen zijn ook te vinden in de premaligne afwijkingen, zoals leukoplakie. Ze nemen toe naarmate een laesie prognostisch ernstiger wordt, dus als deze zich op histologisch niveau ontwikkelt van milde naar ernstige dysplasie of tot een invasief carcinoom (Califano et al, 1996). Deze genetische veranderingen zijn zeer kenmerkend voor het proces van carcinogenese. Uit onderzoek blijkt dat de meeste, zo niet alle plaveiselcelcarcinomen voortkomen uit een premaligne slijmvliesafwijking die is gekenmerkt door deze karakteristieke DNA-veranderingen. Het gevonden afwijkende gebied is vaak veel groter dan de tumor zelf (Tabor et al, 2001; Braakhuis et al, 2003). Toch is een premaligne afwijking in die gevallen meestal macroscopisch niet zicht-

baar, terwijl er ook geen andere symptomen zijn. Leukoplakie en erytroplakie lijken dus eerder uitzonderingen dan regel, omdat ze wel zichtbaar zijn. Microscopisch zijn zowel de zichtbare als de niet-zichtbare afwijkingen vaak te herkennen als een dysplastische verandering.

Op basis van deze kennis komt nu ook de vroegdiagnostiek van alle premaligne slijmvliesafwijkingen dichterbij. Met behulp van een klein borsteltje kunnen cellen van het mondslijmvlies worden afgestreeken om door genonderzoek de aanwezigheid van DNA-veranderingen vast te stellen (Bremmer et al, 2005). Zo kunnen in principe alle afwijkingen in het slijmvlies worden aangetoond bij risicogroepen voor het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen in de mond. Uit nog niet gepubliceerd onderzoek onder patiënten met Fanconi-anemie is gebleken dat ongeveer 20% van de patiënten genveranderingen in het slijmvlies heeft die duiden op de aanwezigheid van een niet-zichtbare premaligne afwijking. Of dit nu ook het ontstaan van mondkanker kan voorspellen, is nog onduidelijk. Deze niet-invasieve screeningstest kan vroegtijdige opsporing van premaligne slijmvliesafwijkingen mogelijk maken en hiermee kan tevens de progressie worden gevolgd. Zodra er wel zichtbare afwijkingen ontstaan, kan direct en adequaat worden ingegrepen.

Relevantie voor de klinische praktijk

Bij patiënten met Fanconi-anemie moet altijd het mondslijmvlies zorgvuldig worden geïnspecteerd. Deze inspectie kan afwijkingen aan het licht kan brengen die een voorbode kunnen zijn van tumorvorming. In feite zou iedere patiënt met Fanconi-anemie onder controle moeten staan van een kaakchirurg of hoofd-halschirurg met oncologie-ervaring. In de richtlijn van de Stichting Kinderoncologie Nederland staat als aanbeveling voor patiënten met Fanconi-anemie dat vanaf 10 jaar inspectie van de mond eens per 3 maanden moet plaatsvinden.

Literatuur

- Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:635-639.
- Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. Fanconi anemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Inc., 2001.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63:1727-1730.
- Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 998-1006.
- Bremmer JF, Braakhuis BJ, Ruijter-Schippers HJ, et al. A noninvasive genetic screening test to detect oral preneoplastic lesions. *Lab Invest* 2005; 85: 1481-1488.
- Califano J, Riet P van der, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996; 56: 2488-2492.

- > Dorsman JC, Levitus M, Rockx D, et al. Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol* 2007; 29: 211-218.
- > D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956.
- > Fanconi anaemia/breast cancer consortium. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat Genet* 1996; 14: 324-328.
- > Grompe M, Vrugt H van de. The Fanconi family adds a fraternal twin. *Dev Cell* 2007; 12: 661-662.
- > Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
- > Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002; 297: 606-609.
- > Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. *Nature Rev Genet* 2001; 2: 446-457.
- > Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003a; 129: 106-112.
- > Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 2003b; 95: 1718-1721.
- > Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp BC, et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet* 2005; 37: 934-935.
- > Levitus M, Joenje H, Winter JP de. The Fanconi anemia pathway of genomic maintenance. *Cell Oncol* 2006; 28: 3-29.
- > Levran O, Attwooll C, Henry RT, et al. The BRCA1-interacting helicase BRIP1 is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet* 2005; 37: 931-933.
- > Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat Genet* 1996; 14: 320-323.
- > Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 137-148.
- > Meetei AR, Winter JP de, Medhurst AL, et al. A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet* 2003; 35: 165-170.
- > Meetei AR, Levitus M, Xue Y, et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet* 2004; 36: 1219-1224.
- > Meetei AR, Medhurst AL, Ling C, et al. A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet* 2005; 37: 958-963.
- > Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet* 2007; 39: 162-164.
- > Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; 105: 67-73.
- > Schepman KP, Meij EH van der, Smeele LE, Waal I van der. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 1998; 34: 270-275.
- > Sims AE, Spiteri E, Sims RJ 3rd, et al. FANCI is a second monoubiquiti-

nated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 564-567.

- > Smogorzewska A, Matsuoka S, Vinciguerra P, et al. Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell* 2007; 129: 289-301.
- > Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 1992; 356: 763-767.
- > Tabor MP, Brakenhoff RH, Houten VM van, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1523-1532.
- > Waal I van der, Schepman KP, Meij EH van der, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; 33: 291-301.
- > Winter JP de, Waisfisz Q, Rooimans MA, et al. The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat Genet* 1998; 20: 281-283.
- > Winter JP de, Rooimans MA, Weel L van der, et al. The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet* 2000a; 24: 15-16.
- > Winter JP de, Léveillé F, Berkel CGM van, et al. Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet* 2000b; 67: 1306-1308.
- > Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet* 2007; 39: 159-161.
- > Zeeburg HJ van, Snijders PJF, Hermsen MA, et al. Generation and molecular characterization of head and neck squamous carcinoma cell lines of fanconi anemia patients. *Cancer Res* 2005; 65: 1271-1276.

Summary

Predisposition to squamous cell carcinoma in Fanconi anemia patients

Fanconi anemia is a recessively inherited disease, characterized by various anomalies, bone marrow failure, and a predisposition to acute myeloid leukaemia and squamous cell carcinoma. The disease is caused by mutations in one of the 13 currently known Fanconi anemia genes involved in the repair of DNA breaks. Squamous cell carcinomas arise chiefly in the oral cavity, but also in the anogenital region, mostly at relatively young age. Managing the carcinomas is difficult since the patients have are extremely sensitive to treatments such as radiation and chemoradiation using cisplatin. Therefore, early diagnosis and early surgical intervention are the best approaches. Human papillomavirus may play a role in the etiology of the oral squamous cell carcinomas, but current research results are inconsistent. Human papillomavirus vaccination and non-invasive screening for premalignant lesions, combined with frequent clinical examinations and early surgical treatment should improve the prevention and prognosis of these tumors in Fanconi anemia patients.

Bron

R.H. Brakenhoff¹, H. Joenje²

Uit 'de afdeling KNO/Hoofd-Halschirurgie, sectie Tumorbiologie, en 'de afdeling Klinische Genetica, sectie Oncogenetica van het Vrije Universiteit Medisch Centrum in Amsterdam

Datum van acceptatie: 6 oktober 2007

Adres: prof. dr. R.H. Brakenhoff, VUmc, postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
rh.brakenhoff@vumc.nl