



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Identification and prevention of the Lynch syndrome

Meulen - de Jong, A.E.

Citation

Meulen - de Jong, A. E. (2007, June 6). *Identification and prevention of the Lynch syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12042>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12042>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

11

Nederlandse Samenvatting

Dikke darmkanker (colorectaal carcinoom, CRC) is een veelvoorkomend gezwel in de westerse wereld en is na longkanker de belangrijkste oorzaak van sterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen. In Nederland wordt de ziekte jaarlijks bij circa 9000 mensen ontdekt en ongeveer de helft van hen sterft binnen 5 jaar. Het risico om een keer in het leven CRC te krijgen is ongeveer 4%. Voor mannen is het risico iets groter dan voor vrouwen. De etiologie van CRC is complex; dieet- en omgevingsfactoren spelen al dan niet samen met genetische factoren een rol.

Studies hebben aangetoond dat familieleden van patiënten met CRC een verhoogd risico hebben om zelf ook de ziekte te ontwikkelen. Bij ongeveer vijf procent van de patiënten met CRC spelen erfelijke aanlegfactoren een doorslaggevende rol. De drie meest voorkomende erfelijke CRC syndromen zijn Lynch syndroom, of hereditair nonpolyposis colorectaal carcinoom (HNPCC), Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) en MUTYH-geassocieerde polyposis.

Familieclustering van CRC komt ook voor zonder duidelijk patroon van overerving. In ongeveer 10-15% van alle patiënten met CRC is sprake van een positieve familieanamnese voor CRC en ongeveer 10% van niet aangedane personen heeft een positieve familieanamnese voor darmkanker.

CRC ontstaat via een proces van histologische stadia, variërend van normaal ogend epitheel tot een poliep (goedaardige uitstulping van het darmslijmvlies, adenoom genaamd) en tot een kwaadaardige tumor. Dit wordt de adenoom-carcinoom cascade genoemd.

De prognose van patiënten met CRC hangt nauw samen met het stadium waarin de ziekte wordt ontdekt. Uit studies is gebleken dat het opsporen en verwijderen van adenomen middels colonoscopie (kijkonderzoek van de dikke darm) de incidentie van dikke darmkanker sterk doet afnemen.

LYNCH SYNDROOM

Lynch syndroom is een dominant overervende aandoening die wordt veroorzaakt door een defect in een van de 'DNA-mismatch repair' (MMR)-genen: *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6* en *hPMS2*. Deze genen spelen een rol bij het herstel van fouten die optreden tijdens de verdubbeling van het DNA kort voor de celdeling. Bij uitval van een herstelgen stapelen fouten zich op in het DNA (microsatellieteninstabiliteit; MSI). De aanwezigheid van MSI is het voornaamste kenmerk van Lynch syndroom.

Mutatiedragers uit Lynch syndroom families hebben een hoog risico op het ontwikkelen van dikke darmkanker (30-85%) en endometrium (baarmoeder) kanker (30-50%), evenals bepaalde andere type tumoren (van nierbekken/ureter, maag, dunne darm, eierstok, hersenen, galwegen en talgklieren; < 10%). CRC wordt meestal vastgesteld op jonge leeftijd (gemiddeld 45 jaar), meerdere tumoren kunnen optreden (synchroon of metasynchroon CRC bij 30% van de patiënten) en bij ongeveer 67% van de patiënten is de tumor in het proximale gedeelte van de dikke darm gelokaliseerd. Een microscopisch kenmerk dat vaak wordt waargenomen in CRC geassocieerd met Lynch Syndroom is de aanwezigheid van infiltrerende lymfocyten in en rondom de tumor.

De identificatie van individuen met een verhoogd risico op CRC is belangrijk, om effectieve preventieve maatregelen te kunnen nemen. Een gedetailleerde familieanamnese is de eenvoudigste en meest effectieve manier qua kosten om erfelijk CRC te identificeren. In 1990 zijn voor het eerst klinische criteria opgesteld door de 'International Collaborative Group on HNPCC' (ICG-HNPCC), de Amsterdam criteria, met als doel de uniformiteit in de terminologie van Lynch syndroom te bevorderen en internationale studies mogelijk te maken. Deze criteria werden aangepast (Amsterdam-criteria-II) toen bleek dat Lynch syndroom ook is geassocieerd met verschillende

andere buiten de dikke darm gelegen tumoren. Families die voldoen aan de Amsterdam-II criteria (Tabel 1) hebben een sterke verdenking op Lynch syndroom en dan is verwijzing naar een klinisch genetisch centrum noodzakelijk waar verder genetisch onderzoek zal worden verricht. Omdat mutatieonderzoek duur is wordt eerst een screening verricht. MSI-analyse is één methode om Lynch syndroom meer of minder waarschijnlijk te maken. Een andere methode is immunohistochemische kleuring (IHC) van de herstelgenewitten in tumorcellen. Bij afwezigheid van deze eiwitten is een gendefect waarschijnlijk. IHC kan ook worden gebruikt om te beslissen welk gen het meest waarschijnlijk is aangedaan en derhalve als eerste getest moet worden.

Bij families met een minder sterke verdenking op Lynch syndroom (Bethesda criteria) wordt verdere moleculaire analyse van tumoren aanbevolen. De specialist betrokken bij de behandeling van een patiënt die voldoet aan

de Bethesda criteria (Tabel 1), zou na overleg met de betrokkene eerst MSI en/of immunohistochemisch onderzoek van de tumor kunnen aanvragen. Wanneer er dan aanwijzingen zijn voor Lynch syndroom, is verder genetisch onderzoek aangewezen. Bij normale uitslagen kan men volstaan met adviseren van periodiek darmonderzoek van de familieleden (zie verder).

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft de opbrengst van MSI-analyse in families die verdacht zijn van het hebben van Lynch syndroom en vergelijkt de resultaten van MSI en IHC analyse. Ook wordt de additionele waarde van PMS2 kleuring onderzocht. Klinische gegevens en tumoren werden verzameld van 725 individuen uit 631 families verdacht van Lynch syndroom. Een significant aandeel van MSI-H tumoren werd vastgesteld niet alleen in families die voldeden aan de Bethesda criteria (21-49%), maar ook in families die voldeden

Tabel 1. Klinische Criteria voor Lynch Syndroom

verdacht Lynch Syndroom ¹	waarschijnlijk Lynch Syndroom ²
1. Patiënten met CRC op leeftijd < 50 jaar;	1. er moeten ten minste drie personen zijn met CRC of een met HNPCC-geassocieerde tumor (tumor van endometrium, nierbekken, ureter of dunne darm) <i>en</i>
2. Patiënten met synchrone of metasynchrone HNPCC-gerelateerde carcinomen, ongeacht leeftijd ³ ;	2. één persoon moet een eerstegraads familielid zijn van de andere twee <i>en</i>
3. Patiënten met CRC met specifieke pathologie < 60 jaar ⁴ ;	3. tenminste twee opeenvolgende generaties moeten zijn aangedaan <i>en</i>
4. Patiënten met CRC en een eerstegraads familielid met een HNPCC-geassocieerde tumor en/of adenoom, één van beide gediagnosticeerd op leeftijd < 50 jaar (adenoom < 40 jaar);	4. tenminste één carcinoom moet gediagnosticeerd zijn vóór de leeftijd van 50 jaar <i>en</i>
5. Patiënten met CRC met twee of meer familieleden met een HNPCC-gerelateerde tumor, ongeacht leeftijd, waarbij één persoon eerstegraads familielid is van de andere twee.	5. polyposis moet zijn uitgesloten <i>en</i>
	6. de tumoren moeten histologisch bevestigd zijn.

¹ Gereviseerde Bethesda criteria;

² Amsterdam II criteria;

³ CRC, endometrium, maag, hepatobiliair, dunne darm, overgangsepitheelcarcinoom van het nierbekken of ureter;

⁴ bijv. peritumorale en tumor infiltrerende lymfocyten

aan andere specifieke criteria (10-26%). We suggereerden de volgende revisies van de Bethesda Criteria: toevoegen van 'late-onset' families (drie of meer gevallen van CRC in de familie allen vastgesteld boven de leeftijd van 50 jaar) en om de leeftijd van diagnose van CRC te verhogen van 45 naar 50 jaar in de oorspronkelijke criteria. In 2002 werd er een internationale werkgroep gehouden in Bethesda, met als doel de bestaande Bethesda criteria te doen verbeteren. De resultaten van deze bijeenkomst en de gereviseerde Bethesda criteria (zie Tabel 1) werden gepubliceerd in 2004.

Verder vonden we in deze studie dat IHC, met gebruik van vier antilichamen, in 93% van de gevallen de uitslagen van de MSI-analyse bevestigde. Toevoeging van de vierde eiwitkleuring, PMS2, leidde tot de identificatie van een additionele 23% van de personen met een *hMLH1* kiembaan mutatie.

In **hoofdstuk 3** worden de verschillende diagnostische stappen bij verdenking op Lynch syndroom, de analyse van tumorweefsel door middel van MSI-analyse en IHC onderzoek, en DNA-analyse verder bediscussieerd. Het diagnostisch schema dat wordt gepresenteerd in dit hoofdstuk maakt het mogelijk om op een efficiënte en effectieve manier gebruik te maken van alle huidige beschikbare technieken.

Adenomen in Lynch Syndroom

Adenomen bij patiënten met het Lynch syndroom vertonen specifieke kenmerken. De histologische kenmerken zijn geassocieerd met een hoog risico op maligne degeneratie, zoals een hooggradige dysplasie, en de adenomen hebben vaker villeuze kenmerken dan adenomen bij patiënten zonder het Lynch syndroom. De adenoom-carcinoom cascade duurt over het algemeen ook kort, meestal korter dan 3 jaar, in vergelijking met ongeveer 15 jaar bij mensen zonder het Lynch syndroom. Dit suggereert dat het mismatch repair gendefect is geassocieerd met een versnelde adenoom-

carcinoom cascade. Echter het is niet bekend of het MMR systeem ook reeds betrokken is bij de initiële ontwikkeling van het adenoom.

In **hoofdstuk 4** bestudeerden we de rol van MMR gendefecten en de ontwikkeling van adenomen in Lynch syndroom families in vergelijking met een controlegroep. De Nederlandse HNPCC registratie werd hiervoor gebruikt en we vergeleken de mutatiedragers met hun familieleden die geen mutatiedrager zijn. In eerdere studies werden autopsie series gebruikt als controlegroep. We vonden dat de dragers van een MMR defect vaker adenomen ontwikkelen dan de controle groep. De adenomen gedetecteerd bij de gendragers waren verder groter, en een significant groter aandeel van de adenomen toonde histologische kenmerken van maligne degeneratie, zoals de aanwezigheid van hooggradige dysplasie en meer villeuze kenmerken. Adenomen en carcinomen in Lynch syndroom waren vaker gelokaliseerd in het proximale colon. De meeste adenomen in Lynch syndroom vertoonden MSI of afwezigheid van IHC kleuring van één van de MMR eiwitten. MSI of IHC-analyse kan derhalve worden overwogen bij jonge patiënten met grote adenomen (≥ 7 mm) en hooggradige dysplasie. We concludeerden dat het MMR gendefect reeds in een vroeg stadium betrokken is bij de ontwikkeling van adenomen.

Screening en het Lynch syndroom

Screening van familieleden met het Lynch syndroom leidt tot de detectie van colorectale nieuwvormingen in een vroeg stadium. Onderzoekers uit Finland toonden aan dat screening niet alleen leidt tot een reductie van de incidentie van CRC maar ook tot een reductie van de mortaliteit. In 1995 rapporteerde de 'Dutch National Collaborative Group on Lynch Syndrome' een onverwacht groot aantal carcinomen binnen 2 tot 5 jaar na een eerder negatieve screening. Dit onderzoek, samen met de wetenschap van een versnelde adenoom-carcinoom cascade in Lynch syndroom, leidde

tot screeningsrichtlijnen opgesteld door de 'International Collaborative Group on Lynch Syndrome' om het interval van colonoscopie te verkleinen tot iedere 1 á 2 jaar in plaats van iedere 2 á 3 jaar. Ondanks de verschillende studies die aantonen dat het risico op het ontwikkelen van darmkanker in mutatie dragers dramatisch is afgenomen met de komst van de screeningsprogramma's, is dit risico nog steeds ongeveer 5-10% per 10 jaar follow-up. De vraag is, hoe het screeningsprogramma verder kan worden verbeterd om het risico nog verder terug te dringen.

In **hoofdstuk 5** bespreken we of meer intensieve screening in verschillende subgroepen leidt tot een verdere daling van de CRC incidentie in Lynch syndroom. We vonden dat meer frequent screenen door middel van colonoscopie (jaarlijks in plaats van elke 2 jaar) bij familieleden in de leeftijd 40-60 jaar niet significant zal leiden tot het vaststellen van CRC in een vroeger stadium. Verder vonden we dat opnieuw een colonoscopie na 1 jaar in plaats van na 2 jaar na het vaststellen en verwijderen van een adenoom niet effectiever was. De kans dat kinderen (tweedegraads familieleden) darmkanker ontwikkelen voordat hun ouders een Lynch-syndroom geassocieerde tumor ontwikkelen is erg klein (<2%). Gebaseerd op de resultaten van deze studie adviseren we om iedere 2 jaar een colonoscopie uit te voeren bij dragers van een MMR genmutatie en bij hun eerstegraads familieleden vanaf een leeftijd van 20 jaar tot de leeftijd van 80 jaar.

In **hoofdstuk 6** evalueren we het effect van screening op de kanker mortaliteit ten gevolge van CRC en endometrium carcinoom (EC) in Lynch syndroom. We vergelijken ook de mortaliteit ten gevolge van alle andere carcinomen met de mortaliteit in de hele bevolking. De meest frequente kanker-gerelateerde doodsoorzaken in het totale cohort (n=2788) waren CRC, EC, hersentumoren, longkanker en maagkanker. Een significante

daling in de gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) ten gevolge van CRC werd waargenomen in de periode 1990-2004 in vergelijking met de periode 1960-1975. Dit was het meest uitgesproken voor die patiënten die deelnamen aan het colonoscopie screeningsprogramma. De SMR voor EC toonde geen dalende trend in de tijd. Over alle periodes was de SMR significant gestegen voor kankers van de dunne darm, hersenen, nier, eierstok, alvleesklier en maag. Lange termijn studies zijn noodzakelijk om aan te kunnen tonen dat intensieve screeningsprogramma's zullen leiden tot een verdere reductie van CRC mortaliteit.

POSITIEVE FAMILIE ANAMNESE, NIET-LYNCH SYNDROOM

In families met clustering van CRC die voldoen aan de Amsterdam en/of Bethesda criteria, maar waarbij de resultaten van MSI analyse en IHC van de dikke darm tumoren negatief zijn, hebben we niet te maken met het Lynch syndroom. Familiaire clustering komt veel voor en de genetische achtergrond is waarschijnlijk divers.

Het relatieve risico geassocieerd met een positieve familieanamnese voor CRC hangt af van het aantal aangedane familieleden en de leeftijd van diagnose. Personen met een eerstegraads familielid bij wie darmkanker is vastgesteld boven de leeftijd van 50 jaar hebben een relatief risico om CRC te ontwikkelen van 2-3. Personen met twee (of meer) eerstegraads familieleden met CRC, onafhankelijk van de leeftijd van diagnose, of personen met een eerstegraads familielid met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar hebben een relatief risico van 4 tot 6 om zelf CRC te ontwikkelen.

Screening

CRC bij ≥ 3 familieleden, dominant patroon

Weinig studies hebben het CRC risico onderzocht voor individuen bij wie in de familie klinisch aanwijzingen zijn voor Lynch

syndroom (families die voldoen aan Bethesda / Amsterdam criteria), maar waar MSI / IHC-analyse negatief is. In de literatuur is één studie bekend die deze families onderzocht waarbij er geconcludeerd werd dat deze families niet dezelfde kanker incidentie vertonen als de Lynch syndroom families.

Hoofdstuk 7 beschrijft een prospectieve studie die wij hebben verricht naar de uitkomst van screening bij individuen met een positieve familieanamnese waarbij de resultaten werden vergeleken tussen niet-Lynch syndroom en Lynch syndroom families. De resultaten tonen dat niet-Lynch syndroom families een gelijk risico vormen op het krijgen van hoog-risico adenomen in vergelijking met Lynch syndroom families, maar dat ze een significant lager risico hebben om (interval) carcinomen te ontwikkelen. We vonden dat individuen van niet-Lynch syndroom families een hoger risico hadden op het ontwikkelen van multipole adenomen.

Colorectaal carcinoom bij 1 of 2 familieleden

De meeste deskundigen adviseren ook screening met colonoscopie bij personen met een matig verhoogd risico om CRC te ontwikkelen ($RR \geq 4$). In Nederland wordt geadviseerd om alle personen vanaf de leeftijd van 45 jaar screening aan te bieden met twee (of meer) eerstegraads familieleden met CRC, of met een eerstegraads familielid bij wie CRC is vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar. Het is niet bekend hoeveel personen hiervoor in aanmerking komen. We hebben daarom een studie uitgevoerd in een at random cohort (alle personen in de leeftijd 45-70 jaar ingeschreven bij één van de huisartsen in de plaats Coevorden) om dit aantal personen te achterhalen. In **hoofdstuk 8** wordt deze studie besproken. De resultaten geven weer dat het percentage personen in de algemene bevolking met een verhoogd risico op het krijgen van CRC, gebaseerd op hun familieanamnese, aanzienlijk is. Van alle personen in de leeftijdsgroep 45-70 jaar, vermeldde 11,2% ten

minste 1 eerstegraads familielid met CRC; 2,3% van de respondenten had twee of meer eerstegraads familieleden met CRC of had een eerstegraads familielid met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar. Gebaseerd op de bevindingen van deze studie, schatten we dat meer dan 500.000 personen in Nederland in de leeftijdsgroep 45-70 jaar een relatief risico van 2-3 heeft op het krijgen van darmkanker. Ongeveer 100.000 van deze personen heeft een relatief risico van 4-6.

Indien alle personen in Nederland met een positieve familieanamnese daadwerkelijk worden geïdentificeerd en worden gestimuleerd om deel te nemen aan een screeningsprogramma, dan kan mogelijk 10-15% van alle darmkankers worden voorkomen (900-1400 gevallen per jaar). Colonoscopie lijkt de beste screeningsmethode. Studies zijn noodzakelijk om het meest optimale screeningsinterval vast te stellen.

ALGEMENE BEVOLKING

De meerderheid van alle gevallen van CRC komt voor bij individuen met een gemiddeld risico. Er zijn goede redenen om implementatie van een bevolkingsonderzoek op CRC te overwegen. De screeningsmethoden die in aanmerking komen zijn de faeces test op occult bloed, sigmoïdoscopie iedere 5 jaar, of colonoscopie iedere 10 jaar.

Onderzoek verricht in het buitenland toont dat de faeces occult bloed test een duidelijke reductie geeft van de mortaliteit ten gevolge van CRC en deze test lijkt inmiddels een geaccepteerde methode als bevolkingsonderzoek.

Zorgvuldige afweging van zowel de verwachte gezondheidswinst van screening, als de negatieve kanten zoals fysieke en psychische belasting, mogelijke overdiagnostiek, complicaties ten gevolge van screening, en ontregeling van het gezondheidssysteem, is vereist.

Hoofdstuk 9 geeft informatie over het voorkomen van adenomen en hun klinische karakteristieken in een jonge populatie zonder verhoogd risico op CRC op basis van familieanamnese. Het voorkomen van adenomen was substantieel, echter er kwamen nauwelijks adenomen voor met hooggradige dysplasie of met vilieuze kenmerken. De prevalentie van adenomen / carcinomen bij eerste colonoscopie was 6,1% en bij eerste sigmoïdos-

copie 2,9%. Op basis van deze studie concludeerden we dat het risico op de ontwikkeling van adenomen / carcinomen zonder aanwijzingen voor een genetische aanleg laag is in Nederland. Screeningsprogramma's moeten zich derhalve richten op jonge individuen met een positieve familie- (of persoonlijke) anamnese voor adenomen of CRC, of op individuen die ouder zijn dan 50 jaar.