



Universiteit
Leiden
The Netherlands

HNPCC, molecular and clinical dilemmas

Wagner, A.

Citation

Wagner, A. (2005, April 27). *HNPCC, molecular and clinical dilemmas*. Macula, Boskoop.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/2719>

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/1887/2719>

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

Summary

HNPCC is a hereditary cancer syndrome with an increased risk of tumours of the colorectum and endometrium. The cumulative lifetime risk of colorectal cancer is 60-90% and of endometrial cancer 30-40%. Also cancers of the stomach, small intestine, biliary system, urinary tract, ovary, brain and skin may occur among HNPCC patients though their relative risks generally do not exceed 10%. From a clinical point of view, HNPCC families are characterised by the Amsterdam criteria: two first degree relatives in two generations with colorectal, endometrial, urinary tract, or small bowel cancer, with at least one being diagnosed under the age of 50 years; FAP has to be excluded and the diagnoses must be pathologically verified. HNPCC is caused by mutations in mismatch repair (MMR) genes, involved in the repair of replication errors in DNA. Mutations in at least 4 different mismatch repair (MMR) genes are described, namely *MSH2* and *MLH1* in the majority of cases and, more rarely, *MSH6* and *PMS2*. Former studies failed to detect germline mutations in *MSH2* and *MLH1* in a still considerable proportion (36-55%) of the Amsterdam criteria positive families.

To answer the question whether unresolved HNPCC families were due to a lack of sensitivity of *MSH2* and *MLH1* mutation detection techniques, or to mutations of *MSH6* or other genes. We analysed a cohort of 59 families, selected by Prof H.T. Lynch as suspected for HNPCC, for *MSH2*, *MLH1* and *MSH6* mutations. In this cohort we detected a mutation in 88% of the families. This high mutation detection rate is partly due to the optimal clinical selection. Another reason was that the families were analysed for genomic rearrangements at the major MMR genes. In 24% of the families a genomic rearrangement was found. One of these appeared a common *MSH2* deletion accounting for ~10% of our cohort. Genealogical, molecular and haplotype studies showed that this common deletion represents a North-American founder mutation that originates from Germany and could be traced back to the 18th century. We also identified a 10Mb paracentric inversion of chromosome 2p inactivating the *MSH2* gene.

A small portion of the classic HNPCC families negative for *MSH2* or *MLH1* mutations is caused by *MSH6* mutations. We showed a delayed age of onset of colorectal and endometrial cancer in *MSH6* mutation carriers (55-57 years vs. 43-44 years and 54 years vs. 48-49 years respectively). Moreover, the cumulative lifetime risk of endometrial cancer in female carriers is increased when compared to *MLH1* and *MSH2* mutation carriers (71% vs. 27-40% at 70 years of age), while the risk of colorectal cancer is reduced (30% vs. 53-68% at 70 years). This is very important in view of the selection of families for

MSH6 mutation analysis and in view of the screening and preventative advices for female *MSH6* carriers, that may be modulated.

In conclusion, we showed that the vast majority of 'classical' HNPCC families is due to *MLH1* or *MSH2* mutations. *MSH6* and possibly *PMS2* mutations cause a more atypical phenotype and are responsible for only a small proportion of classical families. Based on our observations, it is unlikely that other major HNPCC genes will be found in the future.

The detection of a familial MMR gene mutation, enables individuals at risk to obtain certainty about whether they inherited the HNPCC susceptibility or not. HNPCC is inherited in an autosomal dominant fashion. Therefore, children of MMR gene mutation carriers have 50% risk to carry the familial mutation. If tested negative, relatives can be dismissed from screening. MMR gene mutation carriers can benefit from cancer screening. Regular colonoscopic screening drastically decreases colorectal cancer risk in HNPCC risk carriers.

We performed a pedigree study based on 18 families with a known *MLH1*, *MSH2* or *MSH6* mutation diagnosed in a clinical setting. Fifty-seven percent of the 50% risk carriers opted for genetic testing at a mean follow-up of 42 months. As for other late onset genetic predispositions, testing was used more frequently by women (women vs. men = 62% vs. 51%; $p=0.045$), and by subjects with children (with children vs. without children = 70% vs. 45%; $p=0.013$). Hence, in a clinical setting a considerable portion of the risk carriers refrains from the genetic test. Reasons for not testing may include lack of information, fear for cancer for themselves or their children, fear for screening procedures or fear for social discrimination. More data on the reasons and psychosocial impact of refraining from genetic testing are needed. The more since 88% of proven Dutch HNPCC carriers opted for regular colonoscopic screening compared to 31% before testing at our department. This leads to a considerable decrease of their colorectal cancer risk. Despite the positive impact of screening protocols, the majority of mutation carriers diagnosed at our department experienced colonoscopic screening as a burden. An important task for the professionals involved in the care for HNPCC carriers is to develop and evaluate less invasive screening and preventive options.

It has been previously shown that most tested individuals are satisfied about the counselling procedure and are able to cope with genetic testing for a cancer predisposition, including HNPCC, on the short-term (one year follow-up). At a follow-up of three and a half years, we also found that the majority of the carriers tested at our department was satisfied about the information and support during counselling. Also, the majority can cope with their cancer risks. Ten percent of the carriers experienced high

cancer worry and 9% regrets having taken the test. High cancer worry was significantly associated with a high perception of colorectal cancer risk, possibly induced by cancer related events in the family. Our data indicate that from the day suspicion of HNPCC arises in a family, relatives should have ongoing access to counselling and psychological support. Finally, 4 out of 10 healthy carriers tested at our department who opted for life insurance, disability insurance or mortgage, experienced some kind of restraint. The latter represents a potential threat to the accessibility of genetic testing for cancer susceptibilities.

The challenge for clinical geneticists and others working in the field of hereditary cancer, is to supply optimal multidisciplinary care on the short and long term, to develop non-invasive screening and prevention options, and to contribute to a social climate necessary for individuals to make free and personal though educated choices relative to testing for genetic risk factors.

Samenvatting

HNPCC is een erfelijk kankersyndroom met een verhoogd risico op met name dikkedarm-, en baarmoederkanker. Het cumulatieve risico op dikkedarmkanker is 60-90% en op baarmoederkanker 30-40%, op de leeftijd van 70 jaar. Daarnaast komen soms andere vormen van kanker voor, namelijk maagkanker, dunnedarmkanker, urinewegtumoren, eierstokkanker, hersentumoren en huidkanker. Het risico op deze tumoren ligt meestal niet boven 10%. Om klinisch een familie met HNPCC te definiëren wordt veelal gebruik gemaakt van de *Amsterdam criteria*: drie familieleden, waarvan één eerste graads van de twee anderen, met dikkedarm-, baarmoeder-, urineweg-, of dunnedarm-kanker, bij minimaal één gediagnosticeerd onder de 50 jaar, waarbij FAP (familiaire adenomateuze polyposis) is uitgesloten en de diagnoses pathologisch bevestigd zijn.

HNPCC wordt veroorzaakt door afwijkingen (mutaties) in zogenaamde *mismatch repair* genen. De eiwitten die naar deze genen gemaakt worden, zijn betrokken bij de reparatie van fouten in het DNA die met name bij de DNA-verdubbeling (replicatie) ontstaan. Kiembaanmutaties in ten minste vier verschillende genen zijn beschreven als oorzaak van HNPCC, namelijk in *MLH1* en *MSH2* en in mindere mate in *MSH6* en *PMS2*. In eerder verrichte studies werd in 45-64% van de Amsterdam criteria positieve families een *MLH1*- of *MSH2*-mutatie gevonden. Dit betekent dat in een aanzienlijk aantal families geen moleculaire diagnose werd gesteld. Om na te gaan of dit veroorzaakt werd doordat in deze families sprake was van een mutatie in *MSH6* of een ander HNPCC-gen of door het tekort schieten van de mutatie-analyse, onderzochten wij een groep van 59 families, door Professor H.T. Lynch geselecteerd op HNPCC, op *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutaties. In dit cohort vonden wij een mutatie in *MLH1* of *MSH2* in 88% van de families. Daarnaast bevatten 3 families een *MSH6*-mutatie. De hoge mutatie-detectie is toe te schrijven aan de goede klinische selectie van de families. Bovendien verrichtten wij naast de conventionele mutatie-analyse ook onderzoek naar genomische herrangschikkingen. Hierbij werd in 24% van de families een genomische herrangschikking van *MLH1* of *MSH2* gevonden. Een van de genomische deleties in *MSH2* bleek een Amerikaanse *founder*-mutatie. Door middel van uitgebreid genealogisch en moleculair onderzoek kon deze mutatie teruggevoerd worden op een Duitse immigrantenfamilie, welke in het begin van de 18^e eeuw naar Amerika emigreerde. Ook werd een paracentrische inversie van chromosoom 2 ontdekt, die inactivatie van *MSH2* veroorzaakt.

In een klein gedeelte van de klassieke HNPCC-families wordt een mutatie in *MSH6* gevonden. Door middel van analyse van 20 *MSH6*-families, waaronder een zeer grote Nederlandse familie, toonden wij aan dat de leeftijd bij het ontstaan van de darm-, en

baarmoederkanker in *MSH6*-mutatiedragers significant hoger is dan in *MLH1*- en *MSH2*-mutatiedragers (respectievelijk 55-57 jaar vs. 43-44 jaar en 54 jaar vs. 48-49 jaar). Daarnaast is het cumulatieve risico op dikkedarmkanker op de leeftijd van 70 jaar voor vrouwelijke *MSH6*-draagsters lager en het risico op baarmoederkanker hoger dan voor *MLH1*- en *MSH2*-mutatiedragers/draagsters (30% vs. 53-68% and 71% vs. 27-40%). Dit is van belang voor de selectie van families voor mutatie-analyse en voor het geven van adviezen voor controle en preventie.

Concluderend toonden wij aan dat verreweg het merendeel van de klassieke HNPCC-families het gevolg is van mutaties in *MLH1* of *MSH2*. *MSH6*- en mogelijk *PMS2*-mutaties geven een atypischer fenotype en veroorzaken maar een klein deel van de klassieke families. Bovendien lijkt het onwaarschijnlijk dat er naast de nu bekende HNPCC-genen nog een klassiek HNPCC-gen van betekenis bestaat.

Wanneer in een familie met HNPCC een ziekteveroorzakende mutatie in *MLH1*, *MSH2* of *MSH6* gevonden wordt, is het mogelijk familieleden te testen op de aanwezigheid van deze aanleg. HNPCC erft autosomaal dominant over. Dit betekent dat kinderen van iemand met een *MLH1*-, *MSH2*- of *MSH6*-mutatie 50% kans hebben de aanleg voor kanker te hebben geërfd. Wanneer een familielid de familiale aanleg niet bij zich draagt, heeft hij of zij niet het familiale risico op kanker en kan de aanleg ook niet doorgeven of doorgegeven hebben aan eventuele kinderen. Familieleden die de aanleg wel geërfd hebben, komen in aanmerking voor intensieve controle: colonoscopie iedere 1 à 2 jaar vanaf de leeftijd van 20-25 jaar, jaarlijks gynaecologische controle vanaf de leeftijd van 30-35 jaar, en controle van maag, dunne darm en urinewegen afhankelijk van de familiegeschiedenis. Ook kunnen zij de aanleg aan hun eventuele kinderen doorgeven of gegeven hebben. Regelmatige darmcontrole brengt het risico op dikkedarmkanker bij HNPCC-mutatiedragers drastisch omlaag.

In 18 Nederlandse families met een bewezen *MLH1*-, *MSH2*- of *MSH6*- mutatie koos 57% van de personen met een *à priori* kans van 50% op de familiale aanleg voor de genetische test. Het wel of niet kiezen voor testen bleek gecorreleerd aan het risico op het hebben van de mutatie en het hebben van kinderen (wel kinderen vs. geen kinderen = 70% vs. 45%; $p=0.013$). Ook kozen vrouwen, net als bij het genetisch testen voor andere, later in het leven tot uiting komende aandoeningen, vaker voor testen (vrouwen vs. mannen = 62% vs. 51%; $p=0.045$). Hoewel dus het merendeel van de risicodragers geïnteresseerd is in genetisch testen, ziet ook een aanzienlijk deel hiervan af. Dit kan komen doordat zij niet goed zijn voorgelicht, door angst dat zij zelf of hun kinderen kanker zullen krijgen, of door angst voor de controles of voor sociale discriminatie. Het is belangrijk meer inzicht

te krijgen in de redenen waarom risicodragers afzien van testen, met name omdat van de op onze afdeling geteste dragers 88% gebruik maakt van colonoscopie, terwijl voor de genetische test 31% van hen regelmatig colonoscopie liet verrichten. Deze toename van dikkedarmcontrole brengt hun risico op het krijgen van dikkedarmkanker sterk omlaag. Ondanks dat dragers goed gebruik maken van de mogelijkheid om colonoscopie te laten verrichten, ervaart een groot deel van de dragers het onderzoek als onplezierig en zou het merendeel een andere manier van controle op prijs stellen (respectievelijk 57% en 71%). Een belangrijke taak voor de deskundigen is dan ook weggelegd voor wat betreft het ontwikkelen van minder belastende methoden van onderzoek en preventie. Eerdere studies op het gebied van HNPCC gaven aan dat op de kortere termijn (follow-up van 1 jaar) het merendeel van de HNPCC-risicodragers tevreden is over de counsellingsprocedure en goed om kan gaan met het hebben van de aanleg voor HNPCC. Op basis van vragenlijsten, ingevuld door 70 *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers uit 24 Nederlandse families, blijkt dat ook op de langere termijn het merendeel van de dragers tevreden is over de tijdens de counseling ontvangen informatie en begeleiding. Bij een gemiddelde follow-up van 3,5 jaar maakt 10% van de dragers zich nog ernstig zorgen om hun kankerrisico, waarbij zes dragers (9%) zelfs spijt hebben van de genetische test. Grote kankerangst is significant gekoppeld aan het ervaren van een hoog eigen risico op dikkedarmkanker, wat mogelijk geïnduceerd wordt door het overlijden aan kanker van familieleden. Onze studie geeft aan dat vanaf het moment dat de verdenking van HNPCC in een familie rijst, de familieleden toegang moeten hebben tot counseling en psychologische ondersteuning, zowel op de korte als op de lange termijn. Tenslotte rapporteerden 4 van 10 gezonde mutatiedragers, die een levensverzekering, arbeidsongeschiktheidsverzekering of hypotheek wilden afsluiten, hierbij problemen te hebben ondervonden. Sociale discriminatie, of de angst daarvoor, kan een serieuze bedreiging vormen voor de vrije keuze van risicodragers voor het genetisch testen op een aanleg voor kanker.

De uitdaging voor deskundigen op het gebied van kankergenetica is om goede multidisciplinaire zorg te bieden, nieuwe minder invasieve controle- en preventiemogelijkheden te ontwikkelen en bij te dragen aan een sociaal klimaat dat nodig is om voor betrokken personen een vrije keus ten aanzien van testen op een genetisch risico op HNPCC te waarborgen.