



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Germline variants in the mismatch repair genes: Detection and phenotype

Suerink, M.

### Citation

Suerink, M. (2021, March 3). *Germline variants in the mismatch repair genes: Detection and phenotype*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3147165>

Version: 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/1887/3147165>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/3147165> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Suerink, M.

**Title:** Germline variants in the mismatch repair genes: Detection and phenotype

**Issue date:** 2021-03-03

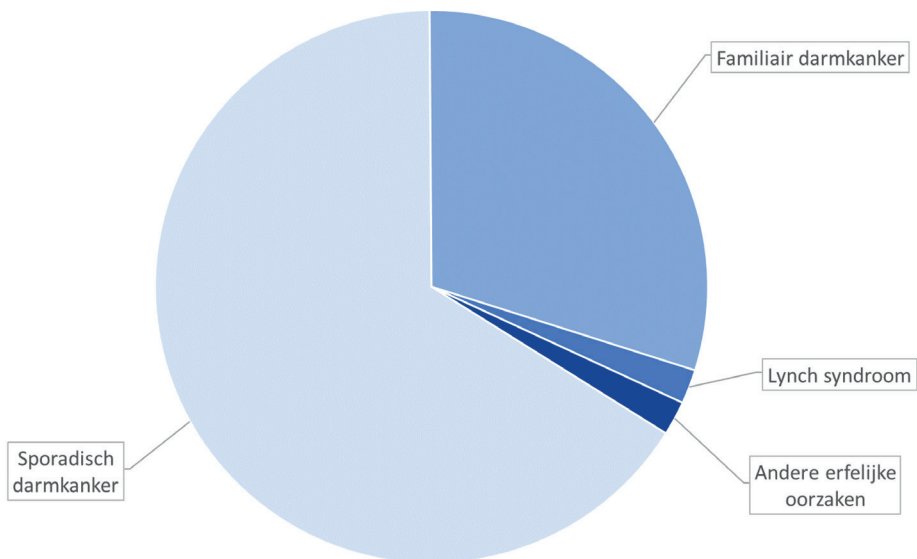
10

The image features the number '10' in a large, bold, sans-serif font. The digits are filled with a dark blue, textured pattern of small, glowing white stars, reminiscent of a night sky or a nebula. A soft, light blue shadow is cast behind the number, giving it a three-dimensional appearance. The entire graphic is centered on a plain white background.

**Nederlandse samenvatting**  
**List of publications**  
**Dankwoord**  
**Curriculum Vitae**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Darmkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker. Ieder jaar krijgen ongeveer 12.000 Nederlanders deze diagnose. Bij meer dan 30% van deze patiënten komt darmkanker in de naaste familie voor. In slechts een minderheid van de gevallen wordt een erfelijke aanleg voor darmkanker aangetoond. De meest voorkomende erfelijke aanleg voor darmkanker is het Lynch syndroom (Figuur 1). Patiënten met het Lynch syndroom hebben niet alleen een verhoogd risico op darmkanker, maar ook op andere vormen van kanker zoals baarmoederkanker, eierstokkanker, dunne darmkanker en maagkanker.



**Figuur 1.** Ongeveer 4% van alle gevallen van darmkanker wordt veroorzaakt door een erfelijke oorzaak. De helft hiervan betreft het Lynch syndroom. Bij 30% van de patiënten komt darmkanker weliswaar in de familie voor, maar kan geen erfelijke oorzaak aangetoond worden.

Lynch syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in één van de mismatch repair genen, namelijk *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* of *PMS2*. Patiënten met het Lynch syndroom worden geboren met één "gezonde" kopie en één kopie met een DNA-verandering (mutatie). Als gedurende het leven in één van de lichaamscellen ook een mutatie op de gezonde kopie van dit gen ontstaat, dan is deze cel mismatch repair deficiënt geworden en kan uitgroeien tot kanker doordat mutaties zich opstapelen. Mismatch repair deficiëntie kan ook ontstaan in een tumor als per toeval beide kopieën van een mismatch repair gen gemuteerd raken. In dat geval is er geen sprake van Lynch syndroom, dergelijke mutaties die alleen in de tumor aanwezig zijn, zijn niet erfelijk. Er is een grote spreiding in het kankerrisico bij patiënten met het Lynch syndroom. Zowel tussen patiënten met mutaties in verschillende genen, als onder patiënten met een mutatie in hetzelfde gen.

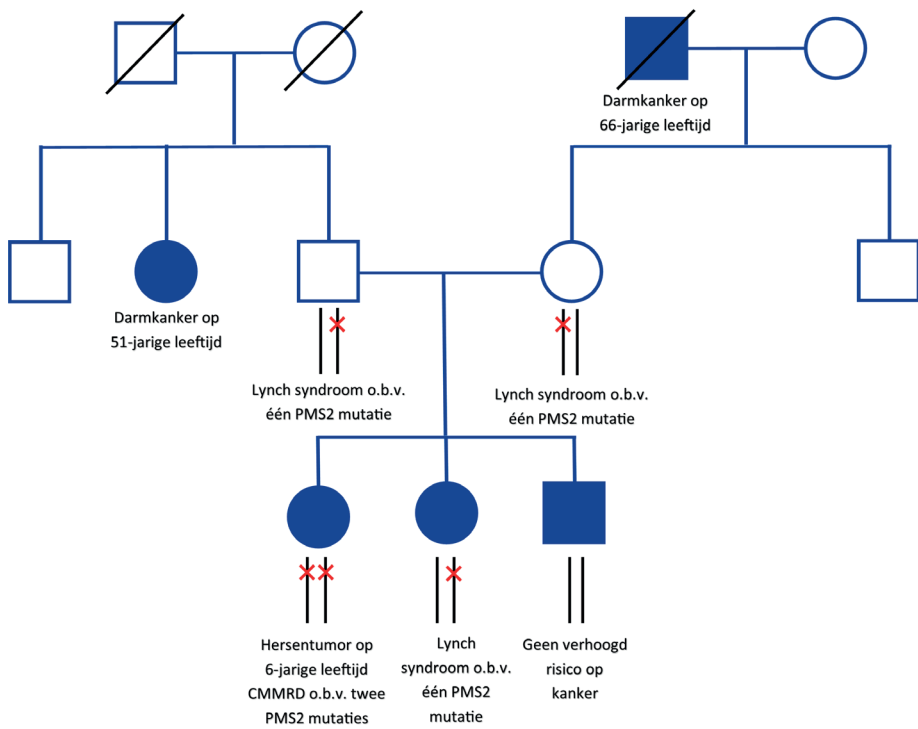
In zeldzame gevallen komt het voor dat iemand geboren wordt met een mutatie op beide kopieën van een mismatch repair gen. Dit kan gebeuren als beide ouders (vaak zonder het zelf te weten) Lynch syndroom hebben (Figuur 2). In dat geval wordt iemand geboren met een slecht functionerend mismatch repair systeem in alle lichaamscellen. Dit wordt constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) genoemd. CMMRD erft autosomaal recessief over. Patiënten met CMMRD ontwikkelen vaak al kanker op de kinderleeftijd. Daarnaast kunnen zij kenmerken hebben die niet gerelateerd zijn aan kanker, zoals café-au-lait vlekken van de huid (koffie met melk kleurige vlekken).

Als eenmaal vaststaat dat iemand het Lynch syndroom of CMMRD heeft, dan gelden er controle adviezen. Voor Lynch syndroom geldt het advies om vanaf 25-jarige leeftijd de dikke darm eenmaal per 1 a 2 jaar te controleren middels een colonoscopie. Voor vrouwen geldt daarnaast vanaf 40-jarige leeftijd het advies om de baarmoeder regelmatig te laten controleren en eventueel preventief de baarmoeder en eierstokken weg te laten halen. Voor CMMRD gelden intensieve controles vanaf de kinderleeftijd, waaronder regelmatige beeldvorming van de hersenen. Het doel van deze controles is het opsporen en weghalen van poliepen in de darm en het detecteren van kanker in een vroeg en behandelbaar stadium.

Dit proefschrift behandelt twee aspecten rondom Lynch syndroom en CMMRD. Enerzijds worden strategieën onderzocht die de detectie van Lynch syndroom en CMMRD kunnen verbeteren.

Daarnaast wordt in de proefschrift onderzocht hoe hoog het kankerrisico is bij Lynch syndroom en welke factoren mogelijk van invloed zijn op dit kanker risico.

## Nederlandse samenvatting



**Figuur 2.** Overerving van twee PMS2 mutaties (één van beide ouders) leidt tot CMMRD bij het kind. Lynch syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in een mismatch repair gen en erft autosomaal dominant over. CMMRD wordt veroorzaakt door twee mutaties in hetzelfde gen, dit heet autosomaal recessieve overerving.

## DEEL 1 – DETECTIE

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt een casus beschreven van een gezond meisje met café-au-lait vlekken van de huid. De meest waarschijnlijke verklaring voor de aanwezigheid van veel van deze vlekken bij een kind, is neurofibromatose type 1 (NF1). Er werd bij haar echter geen mutatie in het *NF1* gen aangetoond. Omdat haar ouders consanguin waren (neef-nicht huwelijk) is er een verhoogde kans op autosomaal recessieve aandoeningen, zoals CMMRD. Om deze reden werd CMMRD diagnostiek ingezet en werd een homozygote mutatie (mutatie op beide kopieën van het gen) aangetoond in het *PMS2* gen. Naar aanleiding van deze casus werd binnen het Europese CMMRD consortium (C4CMMRD) een discussie gestart, wanneer erfelijkheidsonderzoek naar CMMRD geïndiceerd is bij een kind dat (nog) geen kanker heeft ontwikkeld. Zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, werd op basis van de literatuur en de expertise binnen het consortium geconcludeerd dat CMMRD diagnostiek overwogen moet worden bij kinderen met een NF1-achtig fenotype, mits er ten minste één additionele aanwijzing is voor CMMRD, zoals consanguine ouders of een familielid met een Lynch syndroom gerelateerde tumor.

Op dit moment wordt er standaard screening naar mismatch repair deficiëntie in tumoren verricht via de pathologie bij patiënten met darmkanker of baarmoederkanker voor de leeftijd van 70. Het is echter de vraag of deze standaard screening ook toegepast moet worden op andere, zeldzamere vormen van kanker die geassocieerd zijn met het Lynch syndroom, zoals dunne darmkanker en/of eierstokkanker. In **hoofdstuk 4** wordt beschreven hoe vaak mismatch repair deficiëntie en Lynch syndroom voorkomen bij dunne darmkanker. Dit is onderzocht door via de Nederlandse pathologie registratie (PALGA) weefsel te verzamelen van een grote groep dunne darmkankers. Middels een kleuring van de mismatch repair eiwitten kan aangetoond worden of een tumor mismatch repair deficiënt is. Als dit het geval was, werd aanvullend DNA onderzoek gedaan om te kijken of de mismatch repair deficiëntie veroorzaakt was door Lynch syndroom (erfelijk) of door twee mutaties in de tumor (niet erfelijk). Hiermee toonden we aan dat 22.3% (74/332) van de geopereerde tumoren mismatch repair deficiënt was. In 20 van deze mismatch repair deficiënte tumoren (6.2% van het totale cohort) konden we aantonen dat het om Lynch syndroom ging. Bij de tumoren waarvan alleen een biopt beschikbaar was, was slechts 4.4% (3/68) mismatch repair deficiënt. Er waren geen klinische of pathologische kenmerken die onderscheidend waren tussen de mismatch repair deficiënte en de mismatch repair proficiënte tumoren. Op basis van deze bevindingen adviseren we om in alle dunne darm tumoren onderzoek te



## Nederlandse samenvatting

doen naar mismatch repair deficiëntie. Dit is van belang voor het opsporen van Lynch syndroom, maar ook voor de behandeling van de patiënt. Dit laatste is ongeacht of het om mismatch repair deficiëntie in erfelijke of sporadische setting gaat.

In **hoofdstuk 5** wordt uiteengezet waarom de kans klein is om Lynch syndroom en/of mismatch repair deficiëntie te vinden bij een specifiek subtype eierstokkanker, namelijk het hooggradig sereuze type. Enerzijds baseren we ons hierbij op de gegevens uit ons eigen cohort hooggradig sereuze tumoren (0/54 tumoren was mismatch repair deficiënt). Anderzijds op recente literatuur. Bij ons literatuuronderzoek hebben we specifiek gezocht naar recente publicaties over dit onderwerp omdat de classificatie van ovariumtumoren verbeterd is in de loop der jaren en objectiever geworden is. In de twee artikelen over het voorkomen van mismatch repair deficiëntie in hooggradig sereuze tumoren waarin de huidige standaarden aangehouden worden voor classificatie van de tumoren, worden geen gevallen van mismatch repair deficiëntie beschreven (0/273). Daarnaast wordt er in drie grote studies waarbij direct genetisch onderzoek bij de patiënten werd gedaan, slechts in 7 van de 2293 (0.3%) onderzoeken de diagnose Lynch syndroom gesteld. Mismatch repair deficiëntie was wel aanwezig in 15.2% van de gevallen in een studie waarbij de tumoren niet volgens de huidige richtlijnen werden geclassificeerd. We concluderen dan ook dat onderzoek naar mismatch repair deficiëntie en/of Lynch syndroom achterwege kan blijven bij patiënten met eierstokkanker, mits de tumor geclassificeerd is volgens de richtlijn van de World Health Organisation (WHO) uit 2014.

## DEEL 2 – FENOTYPE

Het is belangrijk om voor ieder mismatch repair gen apart te weten wat de hoogte van het darmkanker risico is, zodat controle adviezen hierop aangepast kunnen worden. Een uitdaging bij het bepalen van de hoogte van dit risico, is dat we in de kliniek vaak alleen de patiënten zien die al kanker gehad hebben. De gezonde personen die ook drager zijn van dezelfde mutatie kennen we niet, omdat er bij hen volgens de huidige richtlijnen geen aanleiding is voor genetisch onderzoek. Het gevaar hiervan is dat de kankerrisico's overschat worden. Een manier om hiervoor te corrigeren is door statistische correcties toe te passen op de risico berekeningen, maar ook hier zitten onzekerheden in. In **hoofdstuk 6** wordt een alternatieve aanpak beschreven om het kankerrisico bij PMS2 en MSH6 mutatiedragers te bepalen, zonder ingewikkelde statistische correcties toe te hoeven passen. Middels dit onderzoek konden we bevestigen dat kankerrisico voor MSH6 en PMS2 laag is, namelijk 8.7% tot de leeftijd van 70 voor PMS2 en 11.7% voor MSH6.

In **hoofdstuk 7** wordt onderzoek beschreven naar de invloed van twee factoren op de hoogte van het darmkankerrisico bij patiënten met een *PMS2* mutatie. De eerste factor die we bekeken hebben is of het soort mutatie invloed heeft op de hoogte van het risico en de leeftijd waarop darmkanker zich voordoet. Dit wordt ook wel een genotype-fenotype correlatie genoemd. Hoewel er geen duidelijk effect gezien werd van het genotype op de hoogte van het risico, zagen we wel dat patiënten met een specifiek type mutatie (waarbij er naar verwachting nog wel eiwit tot expressie komt) gemiddeld ouder waren op het moment van darmkankerdiagnose dan patiënten die een variant hebben waarbij geen eiwit meer tot expressie komt. We toonden daarnaast aan dat het niet uitmaakt of je de mutatie van je vader of van je moeder erft voor de hoogte van het kankerrisico.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 8** beschreven hoe vaak er poliepen en darmkanker gevonden worden bij patiënten met een *PMS2* mutatie die regelmatige darmcontroles krijgen. De controles blijken zeer effectief te zijn aangezien er slechts één patiënt was die darmkanker ontwikkelde. Opvallend genoeg vonden we dat patiënten met een *PMS2* mutatie meer poliepen lijken te ontwikkelen dan patiënten met een mutatie in een van de andere Lynch genen. Dit is opvallend omdat het kankerrisico juist lager is bij *PMS2* dan bij de andere genen. Een mogelijke factor die hierbij een rol zou kunnen spelen is dat de patiënten in ons cohort gemiddeld ouder zijn.