

Coloncarcinoom en polyposis

Merel Maiburg, Klinisch Geneticus, UMCU

Disclosure belangen spreker

<i>Potentiële Belangenverstrengeling</i>	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnaam
Sponsoring of onderzoeksgeld	nvt.....
Honorarium of andere (financiële vergoeding)	nvt.....
Aandeelhouder	nvt.....
Andere relatie, namelijk....	nvt.....

Coloncarcinoom en polyposis

Lynch syndroom en polyposis vormen

Verwijscriteria

Diagnostiek

Risicoschatting en adviezen

Casuïstiek

Coloncarcinoom

Stelling (1)

Darmkanker <50 jaar is een indicatie voor verwijzing naar de klinische genetica

1. Juist
2. Onjuist

Stelling (2)

Eerstegraads familieleden van een patiënt met darmkanker <50 jaar komen in aanmerking voor periodieke darmcontroles

1. Juist
2. Onjuist

MC-vraag (1)

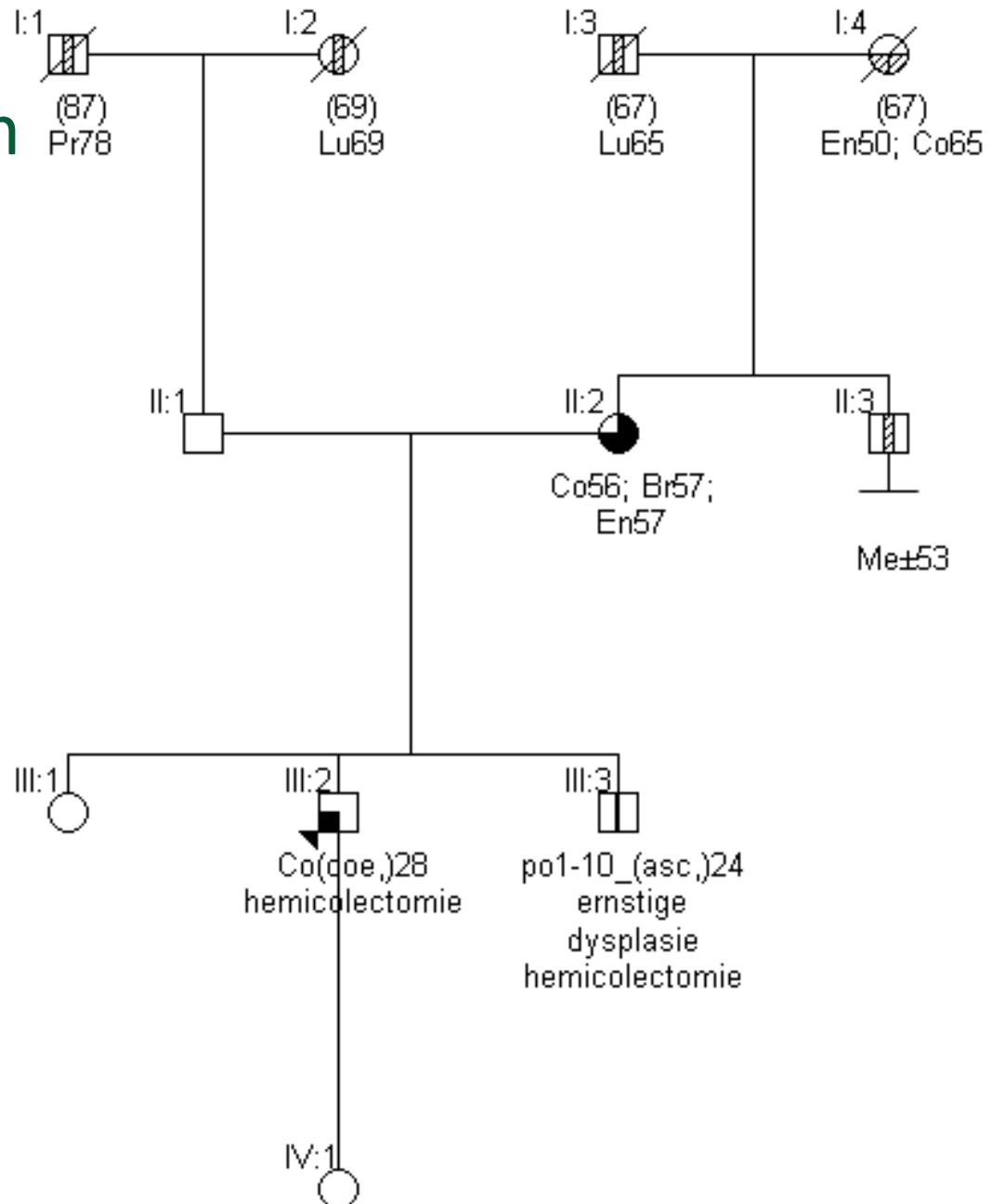
Hoeveel % van alle darmkanker is erfelijk?

- 1) ~ 1%
- 2) ~ 5%
- 3) ~ 10%
- 4) > 15%

Coloncarcinoom

- 1:20 Nederlanders → lifetime risico 5%
- > 14.000 diagnoses / jaar*
- ~5% erfelijke aanleg
 - Lynch syndroom
 - erfelijke polyposis
 - zeldzame tumorsyndromen
- Familiair colorectaal carcinoom

Casus coloncarcinoom



Oude verwijscriteria

- (Amsterdam Criteria)
- (Bethesda Criteria)
- Gereviseerde Bethesda Criteria
 - patiënt < 50 jaar met CRC
 - patiënt met synchrone of metachrone met HNPCC-gerelateerde carcinomen ongeacht de leeftijd
 - patiënt < 60 jaar met CRC en met pathologische afwijkingen die samenhangen met een hoge graad van microsatellietinstabiliteit (MSI-H)*
 - patiënt met CRC en een eerstegraads familielid met een HNPCC-gerelateerde tumor, een van beiden gediagnosticeerd < 50 jaar
 - patiënt met CRC met 2 of meer eerste- of tweedegraads familieleden met een HNPCC-gerelateerde tumor ongeacht de leeftijd

*tumorinfiltrerende lymfocyten, 'Crohn-like' lymfocytenreactie, mucineuze differentiatie, zegelringdifferentiatie, medullair groeipatroon

In praktijk:

ONDERZOEK

Onvoldoende verwijzing voor genetische evaluatie van patiënten met een colorectaal carcinoom

Paulien M. Staal-Rosier, Inge M. Rabeling-Keus en Ph.M. (Flip) Kruyt

DOEL Nagaan in hoeverre patiënten met een colorectaal carcinoom (CRC) die voldoen aan de gereviseerde bethesda-criteria voor erfelijke darmkanker worden verwezen voor klinisch-genetische evaluatie.

METHODE Wij stuurden een vragenlijst over de familieanamnese naar 176 patiënten die in de periode januari 2004-december 2005 geopereerd werden voor een CRC in Ziekenhuis Gelderse Vallei en in maart 2007 nog in leven waren.

RESULTATEN Van de patiënten stuurden 154 (87,5%) een ingevulde vragenlijst terug. Van dezen voldeden 39 (25,3%) aan de gereviseerde bethesda-criteria. Van hen gaven 6 (15,4%) aan verwezen te zijn naar een genetisch centrum.

CONCLUSIE Deze studie toont aan dat de meerderheid van de patiënten in ons ziekenhuis, die voor verwijzing in aanmerking kwamen, niet werden verwezen. Meer gerichte aandacht voor de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op een CRC op basis van de familieanamnese, kan de zorg voor deze patiënten en hun familieleden verbeteren.

Richtlijn Erfelijke Darmkanker 2015



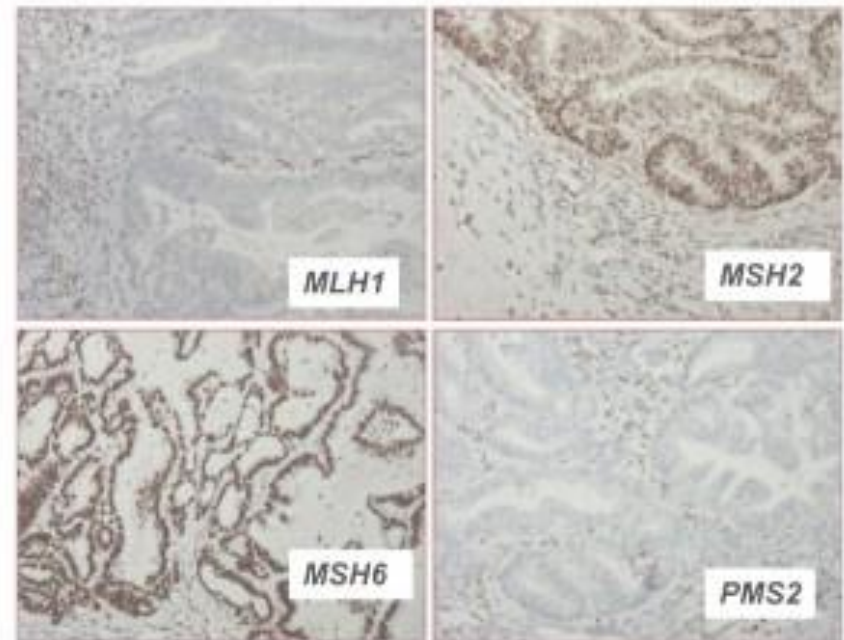
Erfelijke darmkanker
Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Laatst gewijzigd : 31-12-2015
Methodiek: Evidence based
Verantwoording: VKGN

koncoline

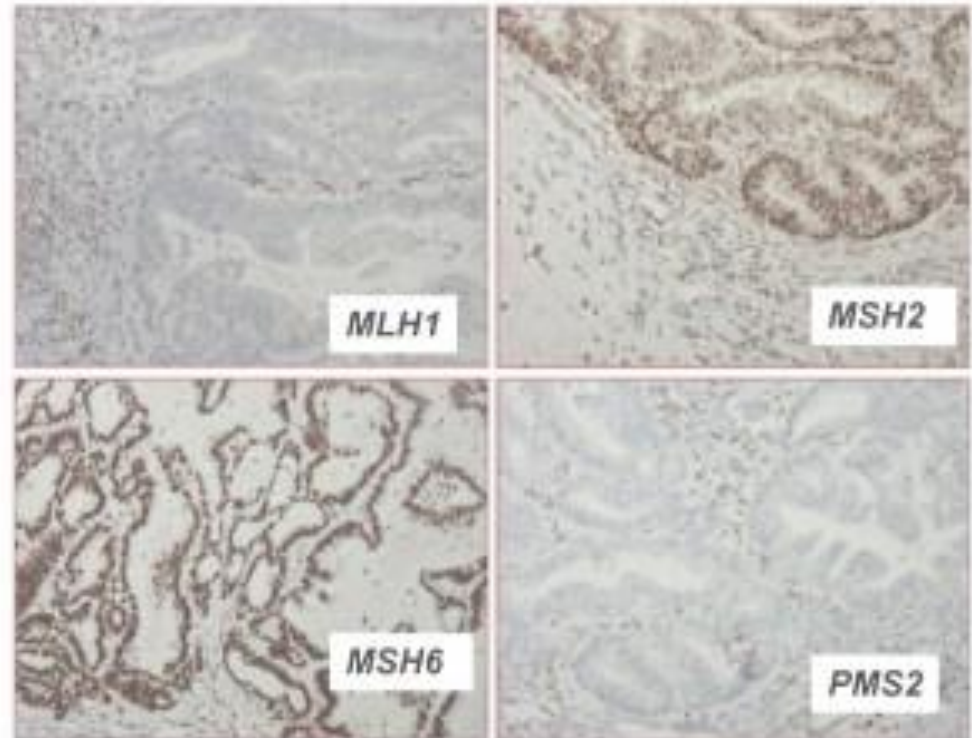
Alle patiënten met colon- of
endometriumcarcinoom <70 jr

→ immuunhistochemie (IHC) door
patholoog



Diagnostiek Lynch syndroom

- Tumorweefselonderzoek
 - MSI = microsatelliet instabiliteit
 - IHC = immunohistochemie
- Alle patiënten met colon- of endometriumcarcinoom <70 jr
→ IHC door patholoog
- “Mismatch repair genen”:
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

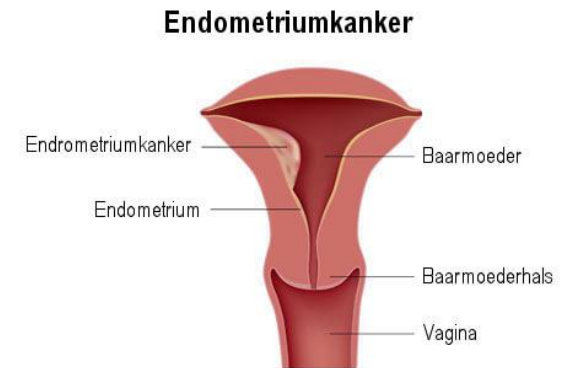
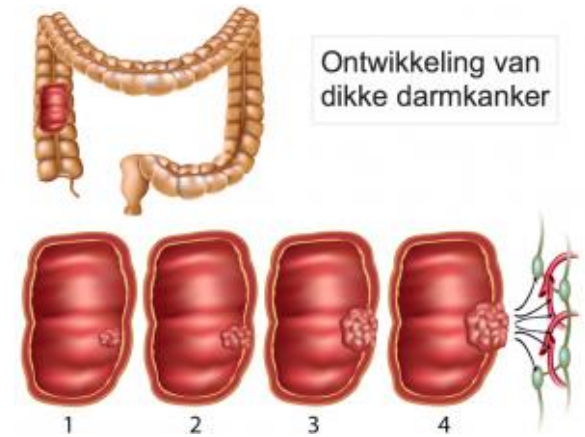


Voordelen weefselonderzoek

- Als aanwijzingen voor Lynch, dan *gerichte* DNA-diagnostiek
 - Als geen aanwijzingen voor Lynch, dan DNA-diagnostiek meestal niet nodig
 - Als geen DNA beschikbaar dan (vaak) wel weefselonderzoek mogelijk
-
- Indien mutatie aangetoond in DNA uit bloed: Lynch syndroom bevestigd

Lynch syndroom

- 25-70% kans op darmkanker
(PMS2-gen: 5-35%)
- 15-55% kans op baarmoederkanker
(PMS2-gen: 5-35%)
- andere Lynch geassocieerde tumoren:
eierstok-, maag, nierbekken-, blaas- en/of
urinewegkanker
- Mutatie in MLH1-, PMS2-, MSH2- en MSH6-gen;
EPCAM-deletie
- Autosomaal dominant

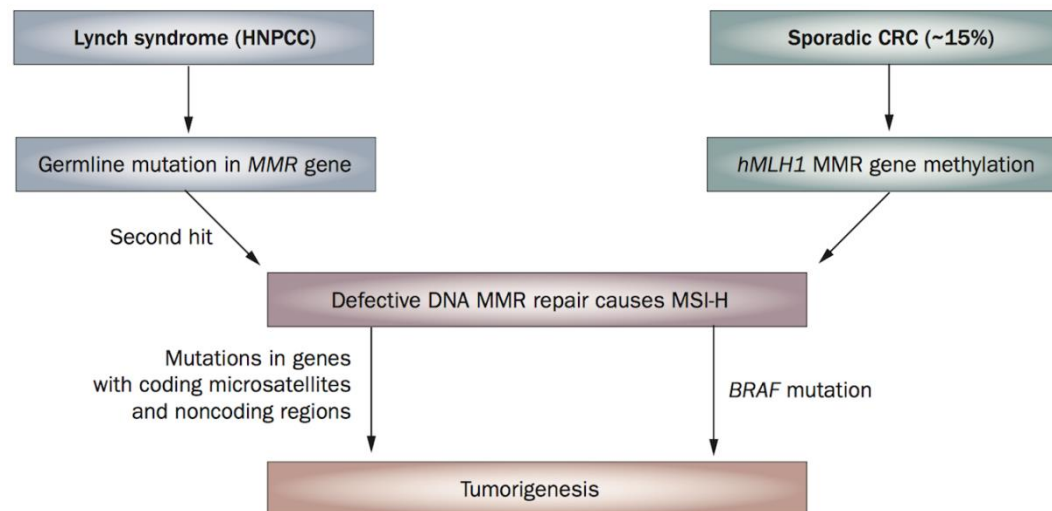


Adviezen bij Lynch syndroom

- Mannen en vrouwen vanaf 25 jaar
 - 1x / 2 jr coloscopie
 - eenmalig Helicobacter Pylori test + zo nodig eradicatie
- Vrouwen 40-60 jaar
 - jaarlijks afname (biopsie) en controle van weefsel uit de baarmoeder
 - jaarlijks vaginale echografie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken
 - jaarlijks bloedonderzoek (CA125)
 - overweging: preventieve verwijdering van de baarmoeder, eierstokken en eileiders

Afwijkende uitslag MSI/IHC niet altijd Lynch...

- Kiembaanmutatie aangetoond = Lynch syndroom → erfelijk
 - Somatische hypermethylering MLH1-promotor → niet erfelijk
 - Somatische mutaties → niet erfelijk
 - Onverklaard
-
- Van niet-erfelijke (sporadische) darmkanker ~15% toch afwijkende MSI/IHC



Verwijscriteria colorectaal carcinoom (CRC)

- nog geen weefselonderzoek verricht

- < 50 jaar
- < 70 jaar en 2e primaire CRC of Lynch geassocieerd ca < 70 jaar (bij dezelfde patiënt)
- < 70 jaar en 1e graads familielid met CRC < 70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC < 50 jaar
- < 70 jr en ten minste twee (1e of 2e graads) familieleden met CRC of Lynch geassocieerd ca, allen < 70 jaar
- < 70 jr en veel of bijzondere poliepen (zie specificatie verderop)

Verwijscriteria colorectaal carcinoom (CRC) - al weefselonderzoek verricht:

- < 40 jaar met normale of met afwijkende IHC / MSI uitslag (altijd verwijzen)
- < 70 jaar met afwijkende IHC / MSI (tenzij hypermethylering van de *MLH1*-promoter, dan niet verwijzen)
- < 70 jr en veel of bijzondere poliepen (zie specificatie verderop)

NB: CRC 40-50 jaar, weefselonderzoek normaal → wel screeningsadvies patiënt en eerstegraads familieleden

Verwijstest



Home

Ik ben patiënt

Ik ben zorgprofessional



Test het risico op erfelijke kanker

Doe de test om te zien of uw patiënt(e) in aanmerking komt voor een erfelijkheidsadvies door een klinisch geneticus.

Ik ben zorgprofessional > **Verwijstest**

Selecteer hieronder een geschikte verwijstest voor uw patiënt(e).

Verwijstest Darmpoliepen

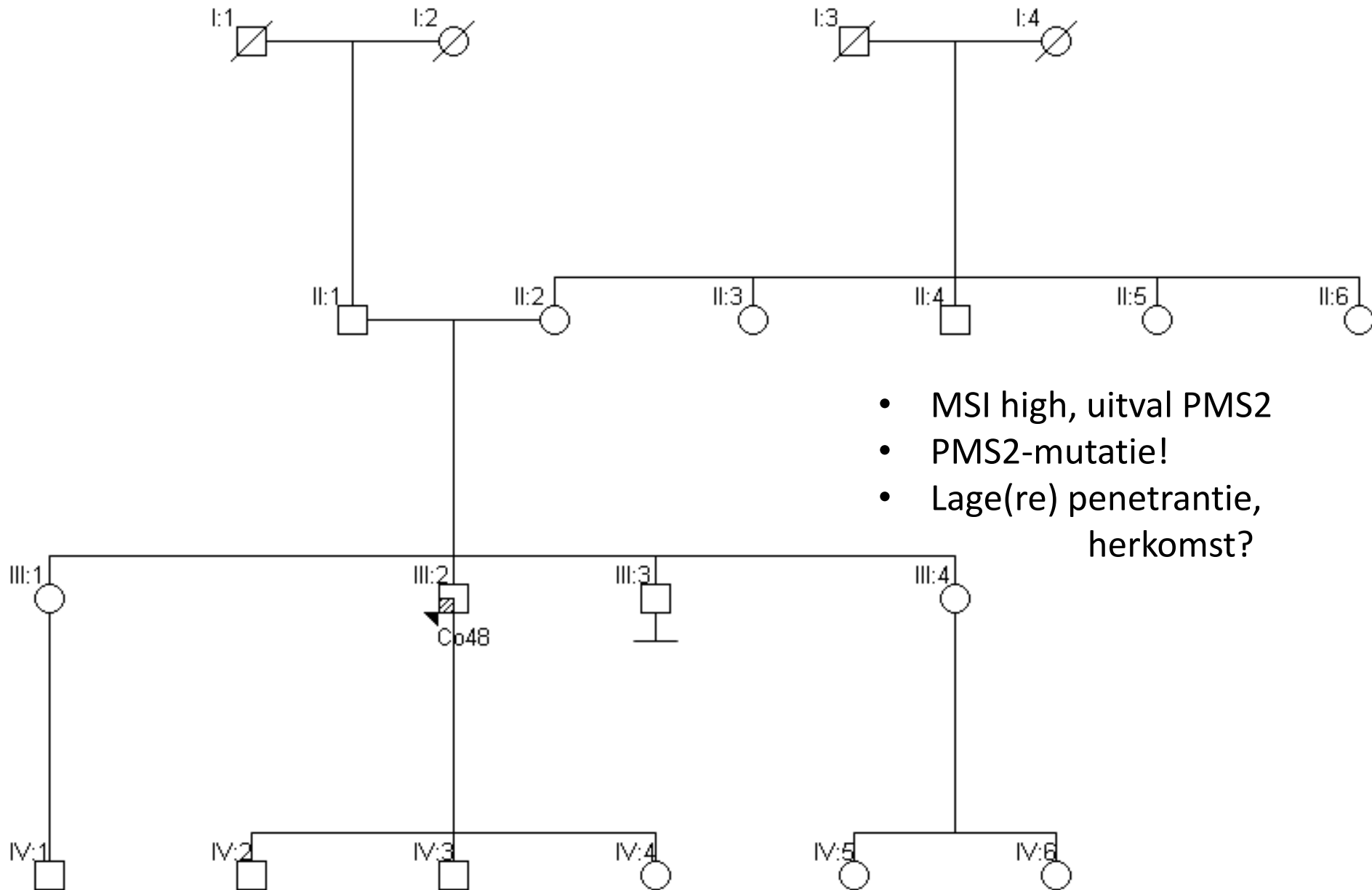
- Deze test is gebaseerd op de Nederlandse richtlijn erfelijke darmkanker 2.0 uit 2016 zoals te vinden op www.oncoline.nl.

Verwijstest Erfelijke borst- of eierstokkanker

- Deze test is gebaseerd op de Nederlandse richtlijn mammacarcinoom uit 2017 zoals te vinden op www.oncoline.nl.
- De verwijstest is ook voor gezonde personen in to vullen!

www.erfelijkekanker.nl/verwijstest

Casus darmkanker



Familiair CRC (RR $\geq$ 3)

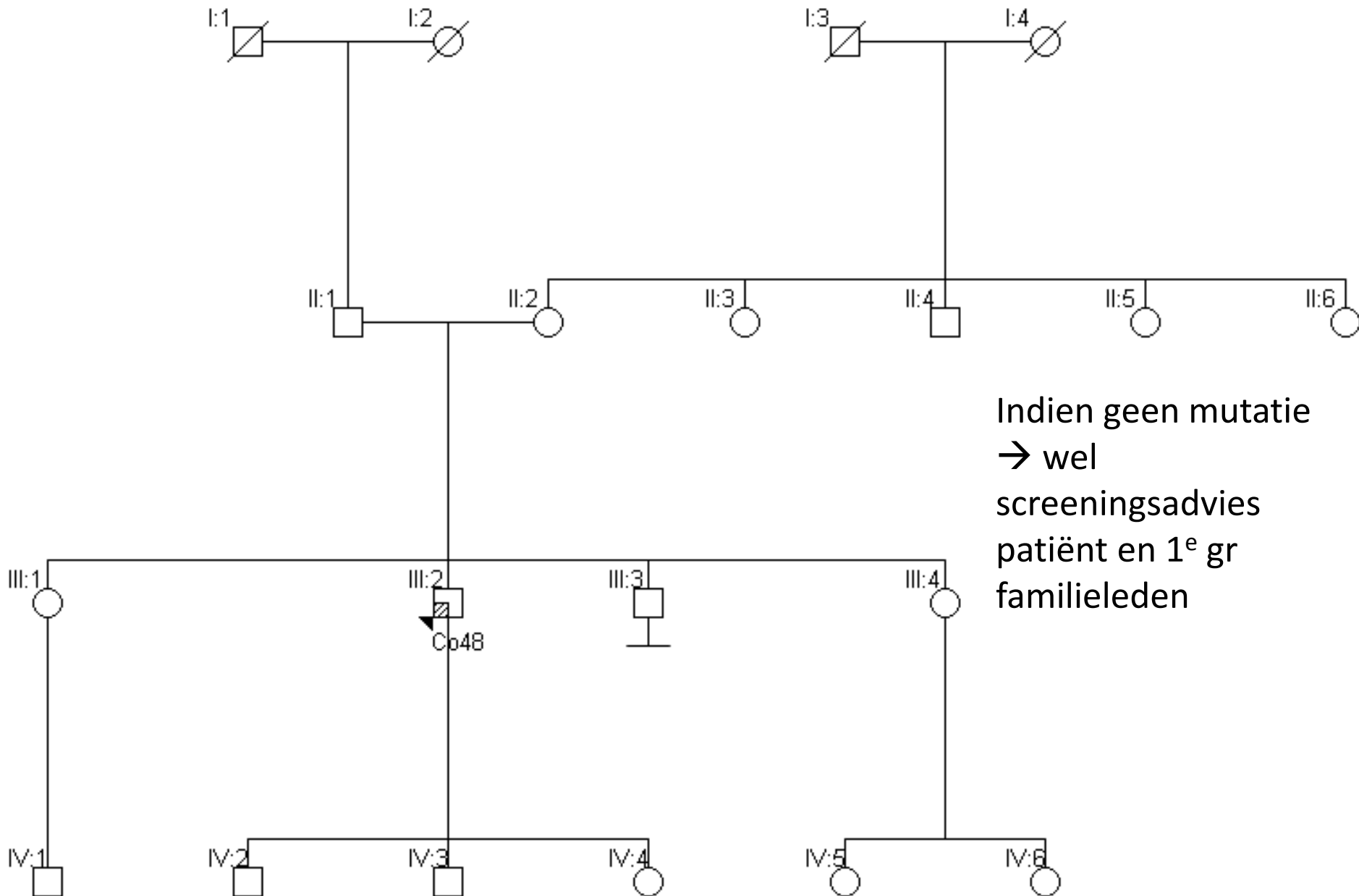
Tabel 1. Relatief risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij belaste familieanamnese

Aantal eerstegraads verwanten met CRC en leeftijd diagnose	Relatieve risico
Eén eerstegraads verwant met CRC 50-70 jaar	2
Eén eerstegraads verwant met CRC met diagnose <50 jaar	3
Eén eerstegraads familielid met CRC 50-70 jaar en één tweedegraads verwant met CRC <70 jaar*	3
Twee of meer eerstegraads verwanten met CRC 50-70 jaar*	4
Twee of meer eerstegraads verwanten waarvan één met CRC <50 jaar*	6

* in dezelfde tak van de familie

Screening 1^e gr verwanten: 45-75 jaar 1x / 5 jaar coloscopie

Casus darmkanker



Indien geen mutatie
→ wel
screeningsadvies
patiënt en 1^e gr
familieleden

Polyposis

Stelling (4)

Een patiënt met 15 poliepen (adenomen) op 65-jarige leeftijd komt in aanmerking voor verwijzing naar de klinische genetica

1. Juist
2. Onjuist

MC-vraag (2)

De overerving van erfelijke polyposis is:

- 1) autosomaal dominant
- 2) autosomaal recessief
- 3) afhankelijk van het betrokken gen

Erfelijke polyposis?

- Indicatie verwijzing / DNA-onderzoek afhankelijk van:
 - aantal poliepen
 - soort poliepen
 - leeftijd waarop poliepen vastgesteld

Verwijscriteria polyposis

- Adenomateuze poliepen:
 - 10 of meer adenomen < 60 jaar (cumulatief)
 - 20 of meer adenomen < 70 jaar (cumulatief)
- Serrated poliepen (<70 jr)
 - 20 of meer serrated poliepen ongeacht locatie (maar tenminste 3 proximaal van het sigmoïd)
 - 5 of meer histologisch bevestigde serrated poliepen proximaal van het sigmoïd waarvan 2 tenminste 1 cm
- Peutz-Jeghers type poliepen/hamartomen/juveniele poliepen (<70 jr)
 - 2 of meer histologisch bevestigd

Polyposis syndromen

- Onder andere:
 - Familiaire Adenomateuze Polyposis (**FAP**, APC-gen)
 - Atypische / Attenuated Adenomateuze Polyposis (**AFAP**, APC-gen)
 - MUTYH-geassocieerde Polyposis (**MAP**, MUTYH-gen)

- zeldzame(re) syndromen

Genen/ referentie sequentie/ coverage:

1. APC/ NM_000038.4/ 100% (core gen)
 2. MUTYH/ NM_012222.2/ 100% (core gen)
 3. BMPR1A/ NM_004329.2/ 100%
 4. SMAD4/ NM_005359.5/ 100%
 5. STK11/ NM_000455.4/ 100%
 6. MLH1/ NM_000249.3/ 100%
 7. MSH2/ NM_000251.2/ 100%
 8. MSH6/ NM_000179.2/ 100%
 9. PMS2/ NM_000535.5/ 100%
 10. PTEN/ NM_000314.4/ 100%
 11. POLE/ NM_006231.2/ 100%
 12. POLD1/ NM_002691.3/ 100%
 13. ACVRL1/ NM_000020.2/ 100%
 14. AXIN2/ NM_004655.3/ 100%
 15. ENG/ NM_001114753.1/ 100%
 16. NTHL1/ NM_002528.5/ 100%
 17. MSH3/ NM_002439.4/ 100%
 18. RNF43/ NM_017763.5/ 100%
 19. CDH1/ NM_004360.3/ 100%
 20. TSC1/ NM_000368.4/ 100%
 21. TSC2/ NM_000548.3/ 100%
- EPCAM en GREM1 alleen CNV analyse

Overzicht (A)FAP - MAP

	Klassieke FAP	AFAP	MAP
Aantal adenomen	>100	10-100	10-honderden
Leeftijd poliepen	10-30 jr	gem. 44 jr	gem. 48 jr (20-60 jr)
Kans CRC	~100%*	~70% (op 80 jr lft)	60-70%
Gem. lft. CRC	35-45 jr	gem. 56 jr	? (60% ttv diagnose)
Lokalisatie adenomen	linker colon + rectum	rechter colon	?
Gen	APC	APC	MUTYH
Overerving	dominant	dominant	recessief (dragerschapsfreq 1/50)
Screening	coloscopie vanaf 10 jr (1x/2 jr) gastroduodeno-scopie vanaf 25 jr (1x/6 mnd)	coloscopie vanaf 18 jr (1x/2 jr) gastroduodeno-scopie vanaf 25 jr (1x/6 mnd)	coloscopie vanaf 18 jr (1x/2 jr) gastroduodenoscopie vanaf 25 jr (1x/6 mnd)

*indien geen profylactische operatie

Andere verschijnselen

- FAP

- maagpoliepen (25-60%)
- adenomateuze poliepen duodenum (35-90%)
- duodenumcarcinoom (5-10%)
- desmoidtumoren (15%)
- osteomen (75-90%)
- congenitale hypertrofie van het retina pigment epitheel (CHRPE) (60-90%)
- epidermoid cysten (50%)
- schildkliercarcinoom (vooral bij vrouwen; risico onbekend)
- hepatoblastoom (op kinderleeftijd; <1%)
- hersentumoren (<1%)
- tumoren van pancreas, galwegen en bijnieren (zelden)

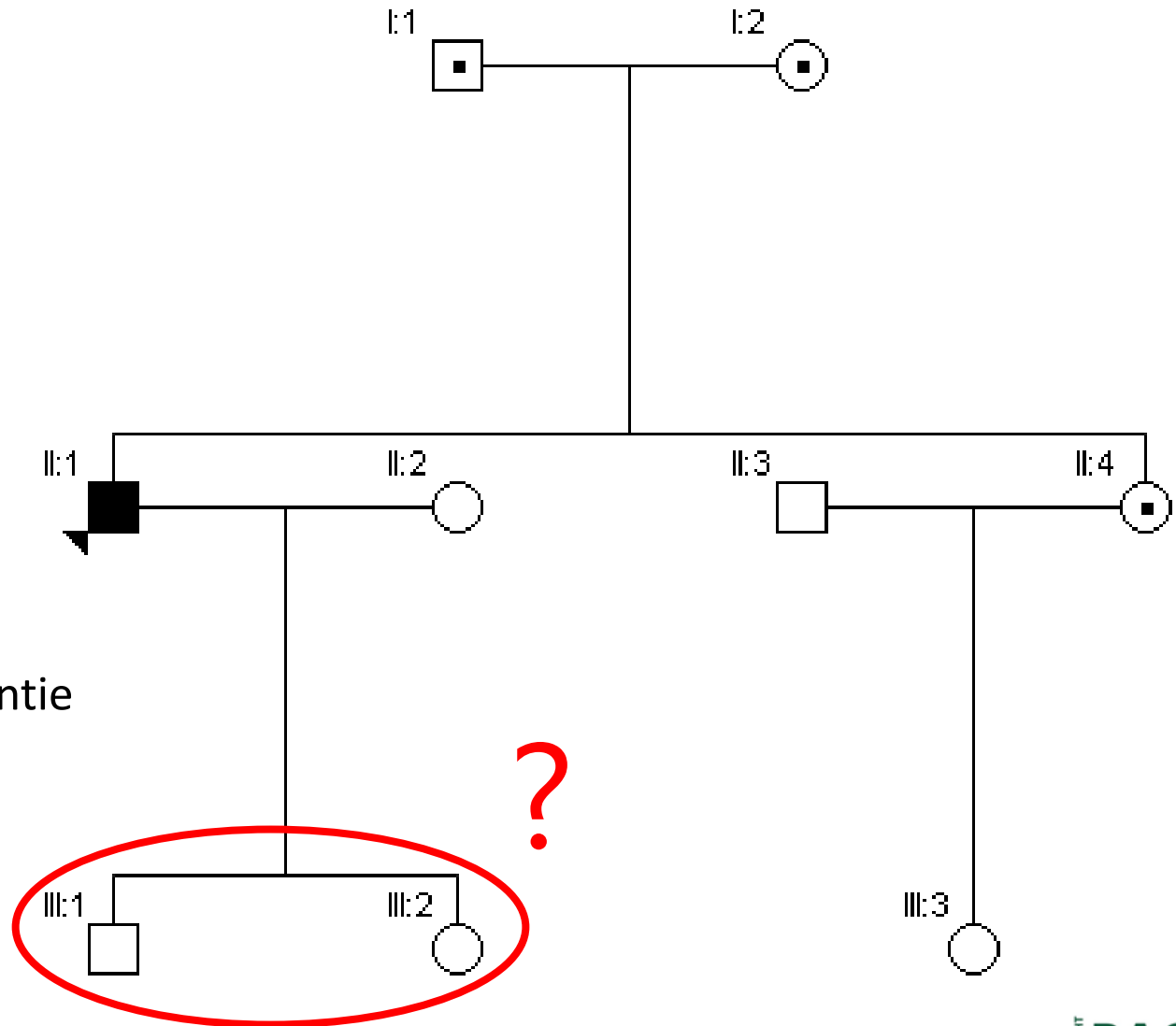
- MAP

- duodenumadenomen (17%)
- duodenumcarcinoom (4%)
- licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en talgklieradenomen

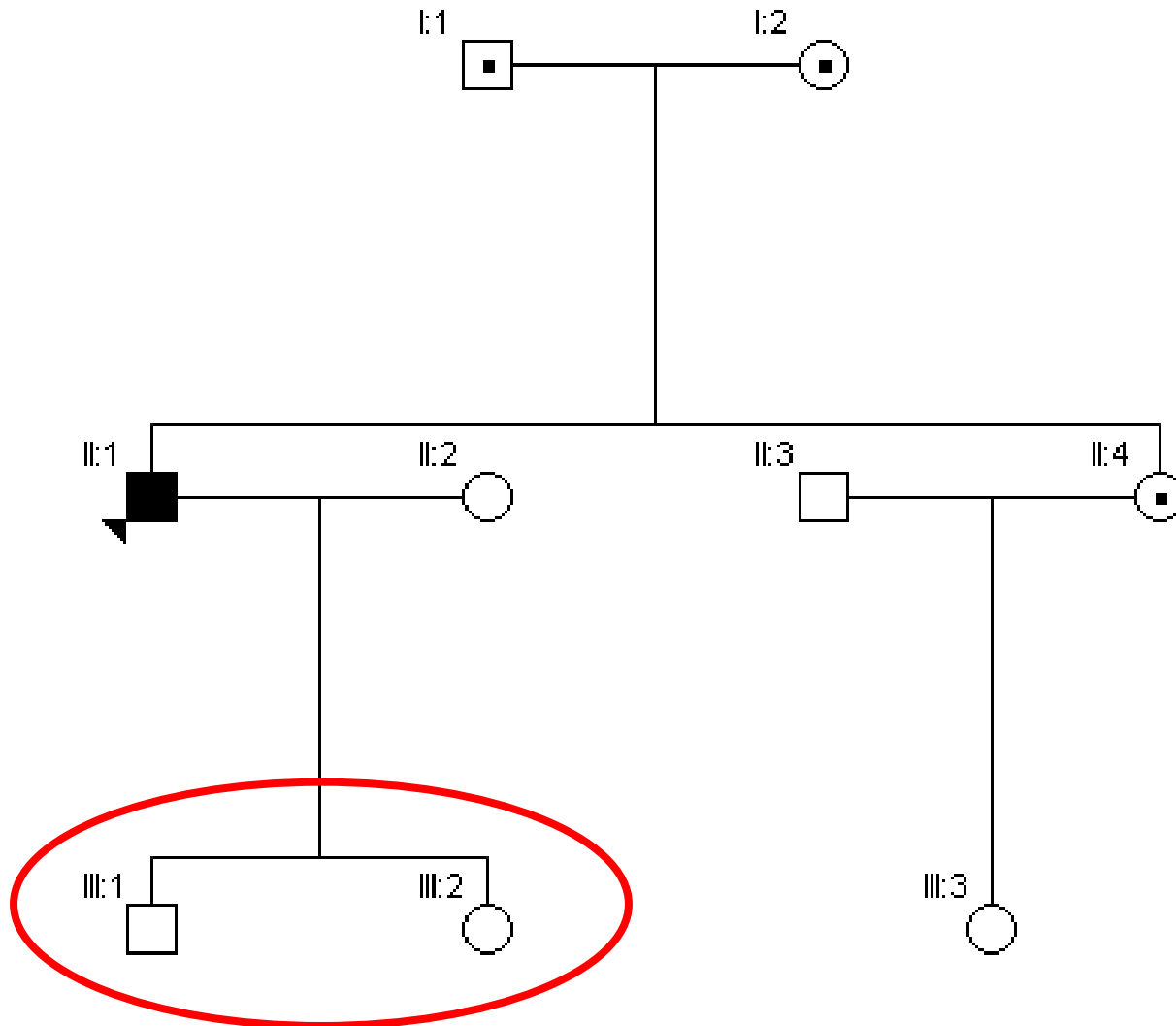
Wat is de kans op MAP voor kinderen van patiënt?

- 1) 1/200
- 2) 1/100
- 3) 1/4
- 4) 1/2

Tip:
dragerschapsfrequentie
= 1/50

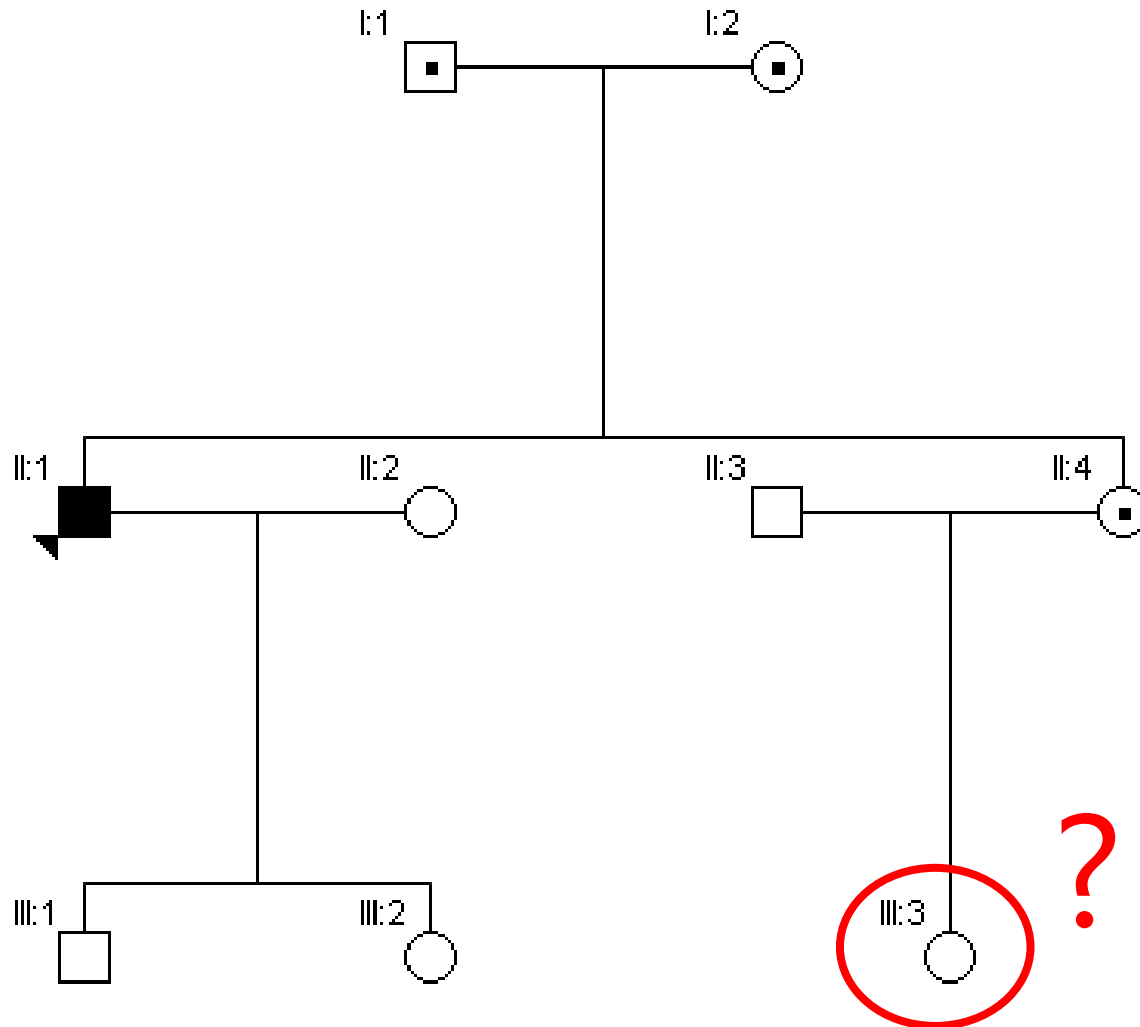


Wat is de kans op MAP voor kinderen van patiënt?



$$1 \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{100}$$

Wat is de kans op MAP voor kinderen van een drager / draagster?



$$1 \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{200}$$

Screening polyposis (e.c.i.)

Groep	Kenmerken patiënt	Aanbeveling patiënt zelf
Groep 1	- FAP >100 adenomen (cumulatief)	Controle zoals FAP
Groep 2	20-100 adenomen (cumulatief)	Coloscopie 1x /3 jaar Gastroduodenoscopie frequentie baseren op Spigelman classificatie
Groep 3	10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) - familieanamneses negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom	<55 jaar bij diagnose: 1x /3 jaar coloscopie en eenmalig gastroscopie bij diagnose ≥55 jaar bij diagnose: volgens richtlijn coloscopie surveillance

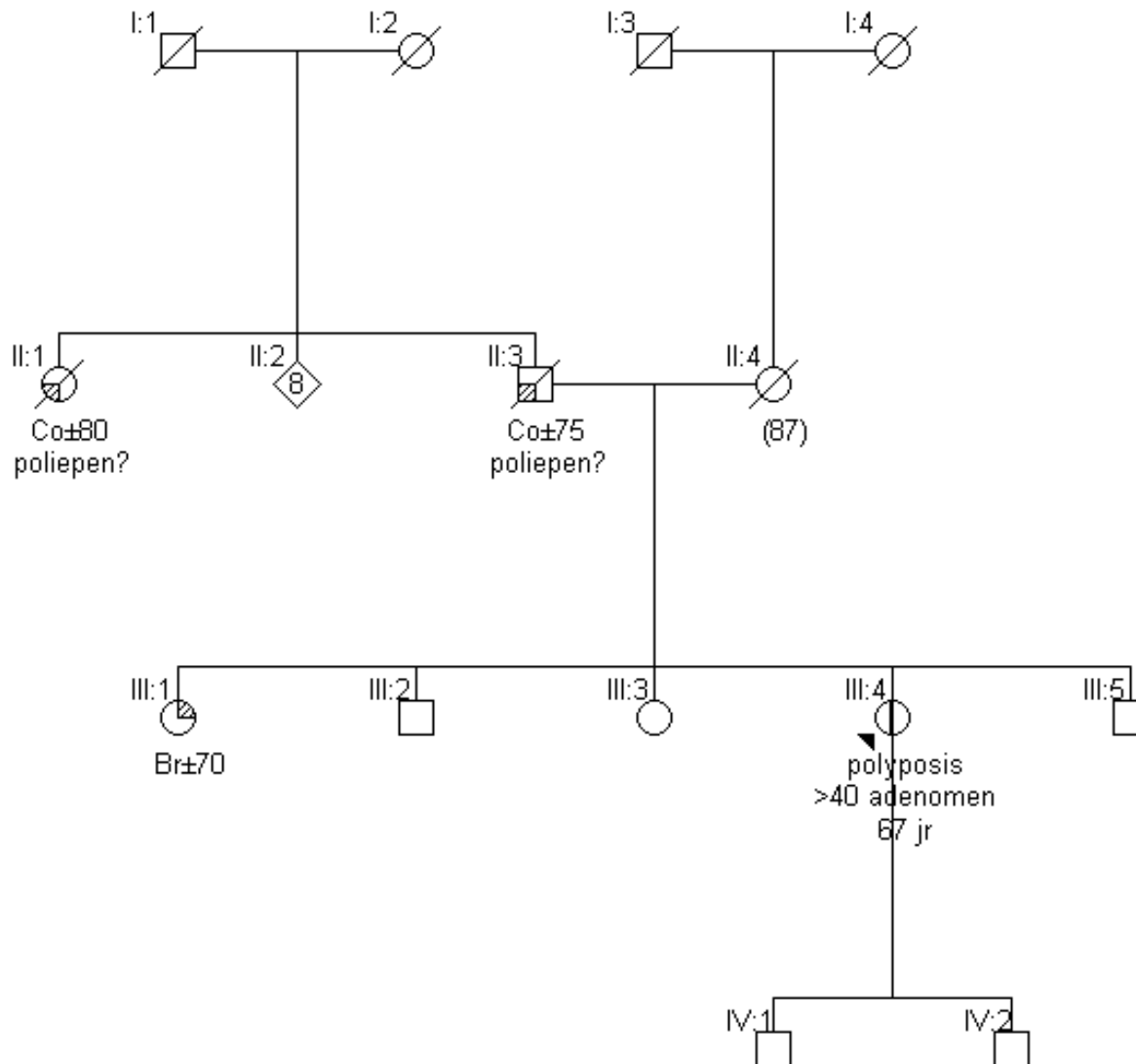
Groep	Kenmerken patiënt	Aanbeveling eerstegraads familieleden
Groep 1	- FAP >100 adenomen (cumulatief)	Controle zoals FAP* Gastroscopie indien bij coloscopie meer dan 20 adenomen
Groep 2	20-100 adenomen (cumulatief)	Coloscopie 1x /3 jaar vanaf 45 jaar** Gastroscopie alleen indien bij coloscopie >20 adenomen
Groep 3a	10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom <55 jaar bij diagnose	Coloscopie 1x /5 jaar vanaf 45 jaar**
Groep 3b	10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 of 20 onder 70 jaar) - familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom ≥55 jaar bij diagnose	Bevolkingsonderzoek

* Indien >50 jaar kan volstaan worden met eenmalig coloscopie

** Bij ouders van de patiënt kan volstaan worden met eenmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen

NB: Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan overwogen worden om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance

Casus



- Reden verwijzing?
- Aanvullend onderzoek door klinisch geneticus?
- Uitslag DNA-ond genpanel darmkanker/polypsis: geen mutatie
- Wel/geen screeningsadvies?

Take home messages

- Jonge leeftijd en/of veel aangedane familieleden en/of specifieke combinaties tumoren en/of veel poliepen: denk aan erfelijke aanleg
- Globaal twee vormen van erfelijke darmkanker: Lynch syndroom en erfelijke polyposis (meerdere genen)
- Sinds 2015 in principe alle patiënten met colon- of endometriumcarcinoom <70 jr tumorweefselonderzoek naar aanwijzingen voor Lynch syndroom door patholoog
- Geen mutatie aangetoond, erfelijke aanleg niet uitgesloten → screeningsadvies afhankelijk van familieanamnese

Vragen

