

## Klinische genetica (34): erfelijke vormen van colorectaal carcinoom

Th. van Os, Arts oncogenetica Academisch Ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel, Klinisch Geneticus/kinderarts Academisch Ziekenhuis Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

adenomateuze polyposis coli (*adenomatous polyposis coli*) – hereditaire non-polyposis colorectaal carcinoom (*colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis*)

Slechts een kleine minderheid van de gevallen van colorectaal carcinoom ontstaat door een erfelijke aanleg. Het onderscheiden van erfelijke en niet-erfelijke varianten is voor de huisarts geen eenvoudige opgave. Genetisch onderzoek kan helpen bij het opsporen van deze zeldzame aanleg voor maligne tumoren.

### Epidemiologische gegevens

Colorectaal carcinoom is een van de meest voorkomende vormen van kanker. Het *life-time* risico bedraagt ongeveer 4% en de ziekte treedt over het algemeen pas op na het vijftigste levensjaar. In Nederland zijn er zo'n 8.000 nieuwe gevallen per jaar. Bij de meeste daarvan hoeft de huisarts niet aan de mogelijkheid van een erfelijke aanleg te denken. Meestal komt de ziekte geïsoleerd voor: de patiënt is de enige in de familie die een colorectaal carcinoom doormaakte.

In 15% van de gevallen zijn ook andere familieleden aangedaan. Men spreekt dan van 'familiaal colorectaal carcinoom'. Een verwarrend begrip, want bij een familiair carcinoom is er nog niet noodzakelijk sprake van een erfelijke aanleg. De naam geeft alleen aan dat er vaker dergelijke carcinomen in de familie voorkomen. De oorzaken hiervoor kunnen vergelijkbare leef- en eetgewoonten zijn, eenzelfde woonomgeving of blootstelling aan andere gemeenschappelijke risicofactoren. Daarnaast is er het samenspel van een aantal genen die elk op zich weinig invloed hebben, maar samen met de zo juist genoemde omgevingsfactoren een licht verhoogde kans op coloncancinoom geven. Slechts 5% van de colorectaalcarcinomen ontstaat op basis van een erfelijke aanleg.

De twee belangrijkste vormen van erfelijk colorectaal carcinoom zijn een variant met adenomateuze polyposis (familiaire adenomateuze polyposis of FAP) en een zonder polyposis (hereditaire non-polyposis colorectaal carcinoom of HNPCC). Ze maken respectievelijk 1 en 3% uit van het totale aantal colorectale carcinomen. Een derde, erg zeldzame groep met hamartomateuze polyposis bespreken we hier niet.

### EXPRESINFORMATIE

**FAP wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van honderd of meer adenomateuze poliepen in het colon. De poliepen ontstaan al op jonge leeftijd en hebben een kans van bijna 100% om te ontaarden. Een profylactische verwijdering van het colon vindt bijna altijd plaats. Bij de lichtere variant AFAP zijn er minder poliepen en is de kans op tumoren kleiner.**

### Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

De klassieke diagnose FAP wordt gesteld op basis van het voorkomen van honderd of meer adenomateuze poliepen in het colon bij één persoon. Het is een pathologisch-anatomische diagnose. De klinisch geneticus zal dus altijd het betreffende pathologierapport opvragen, te meer omdat – zeker in oudere medische verslagen – soms gesproken wordt van 'polyposis', hoewel bij de beschreven patiënt slechts enkele colonpoliepen gevonden zijn.

FAP erft autosomaal-dominant over: zowel mannen als vrouwen kunnen de ziekte krijgen en kinderen hebben elk 50% kans om de aandoening van de aangedane ouder te erven. De aandoening heeft een penetrantie van bijna 100%.

Over het algemeen ontstaan er vanaf 10- à 12-jarige leeftijd adenomateuze poliepen, aanvankelijk vooral in het sigmoid en rectum. Op 20-jarige leeftijd heeft zo'n 90% meerdere poliepen. Als iemand op 40-jarige leeftijd nog geen poliepen heeft, is er slechts een kans van 1% dat hij toch nog de FAP-aanleg heeft. De poliepen kunnen bloedverlies per anum geven, maar blijven meestal asymptomatisch. Ze hebben een kans van bijna 100% om in de loop van het leven te ontaarden; de gemiddelde leeftijd waarop colorectaal carcinoom dan optreedt is ongeveer 40 jaar. Ter controle is screening vanaf 10- à 12-jarige leeftijd aangewezen door middel van sigmoidoscopie eenmaal per 2 jaar. Uiteindelijk is een profylactische verwijdering van het colon de beste optie. Dit gebeurt vaak al op een leeftijd van ongeveer 20 jaar. Tegenwoordig geeft men er de voorkeur aan om ook het rectum te verwijderen en een ileum-pouch anale anastomose (IPAA) aan te leggen. Wanneer voor een ileorectale anastomose (IRA) gekozen wordt, moet jaarlijks een rectoscopie plaatsvinden om het ontstaan van poliepen en eventuele ontaarding hiervan tot rectaal carcinoom op te sporen. Omdat deze profylactische operatie over het algemeen plaatsvindt bij een gezonde jonge populatie, zijn de mortaliteit en morbiditeit die direct samenhangen met de operatie gering. De operatie veroorzaakt evenwel een aanzienlijk verlies van levenskwaliteit door voedings- en incontinentieproblemen.

**Tabel 1**  
**Tumoren bij FAP**

**Goedaardige tumoren**

adenomateuze poliepen van het colon	~ 100%
adenomateuze poliepen van maag/duodenum	50%-90%
osteomen, tandafwijkingen	80%
CHRPE (congenitale hypertrofie van het retinapigmenteel)	60%
epidermoidcysten	50%
desmoïdtumoren	10%
hersentumoren	< 1%

**Kwaadaardige tumoren**

coloncarcinoom (zonder behandeling/screening)	~ 100%
duodenumcarcinomen (vooral papil van vater carcinoom)	5%
schildklier carcinoom (vooral papillair)	1%
hepatoblastoom (op kinderleeftijd)	< 1%

FAP is een systemische aandoening (zie tabel 1). Zo heeft 60% van de patiënten ook een typerende hyperpigmentatie van het netvlies (congenitale hypertrofie van het retinapigmenteel, CHRPE), een goedaardige afwijking die soms gebruikt wordt om de diagnose te stellen. Hoewel de colonpoliepen en de daarmee samenhangende problemen op de voorgrond staan, ontwikkelt het merendeel van de patiënten op den duur ook adenomateuze poliepen van de maag en het duodenum, die maligne kunnen ontaarden. Vandaar dat vanaf 30-jarige leeftijd een gastroduodenoscopie aanbevolen wordt met een frequentie van 1 keer per 1-3 jaar. Verder ontwikkelt 10% van de patiënten een of meer desmoïdtumoren van het abdomen; deze op zich goedaardige tumoren kunnen door hun omvang en plaats gevaarlijk worden. De kans dat desmoïdtumoren (opnieuw) optreden neemt toe met operatieve ingrepen.

Naast de beschreven 'klassieke' FAP, bestaat er ook een lichtere vorm: atypische of *attenuated* FAP (AFAP). Dit type wordt gekenmerkt door een kleiner aantal adenomateuze poliepen (zij het nog altijd meer dan 50), die verspreid over het hele colon kunnen voorkomen. De poliepen treden over het algemeen wat later in het leven op dan bij klassieke FAP en de kans op maligne ontaarding is geringer. De gemiddelde leeftijd waarop colorectaal carcinoom optreedt, is hoger, gemiddeld op 55 jaar. Bij AFAP wordt als screening geadviseerd om vanaf 20-jarige leeftijd colonoscopie uit te voeren met een frequentie van 1 keer per 1 à 2 jaar. Omdat er minder poliepen optreden, hoeft er veel minder vaak overgegaan te worden tot een colectomie.

FAP en AFAP worden bijna altijd veroorzaakt door een mutatie in het APC-gen. Bij 60-70% van de patiënten met klassieke FAP is een mutatie met de huidige technieken aantoonbaar. In 30% van de gevallen gaat het om een mutatie de novo (patiënt is de eerste in zijn familie): alleen in dat geval is er geen risico voor broers, zussen en ouders, maar wel voor de kinderen van de patiënt. Binnen en tussen families is er een groot verschil in expressie. Toch is er een zekere correlatie tussen fenotype en genotype: mutaties rondom vooral codon 1309 geven een klassieke FAP met talloze poliepen, en mutaties in de uiteinden van het APC-gen veroorzaken het lichtere AFAP.

### EXPRESINFORMATIE

**HNPCC gaat gepaard met het optreden van 1 of enkele adenomateuze colonpoliepen die grote kans hebben te ontaarden. De klinische diagnose kan worden gesteld aan de hand van de Amsterdam-criteria. Voor screening is colonoscopie de gouden standaard.**

**Tabel 2**

#### **Tumoren bij HNPCC**

	<b>Life-time risico</b>
Colorectaal carcinoom	80%
	25% meer dan 1
Endometriumcarcinoom	30-40%
Ovariumcarcinoom	5-10%
Maagcarcinoom	< 5%
Urinewegcarcinoom (pyelum, ureter)	2-3%
Hersentumor	< 1%
Talgkliertumor	< 1%

**Tabel 3**

#### **Verwijscriteria bij FAP/AFAP en HNPCC**

- **FAP/AFAP**

1 persoon met (A)FAP of 1 eerste- of tweedegraadsverwant met (A)FAP

- **HNPCC**

- 3 (of meer) eerste- of tweedegraadsverwanten met colorectaal en/of uterus carcinoom
- 2 eerste- of tweedegraadsverwanten met colorectaal en/of uterus carcinoom, gemiddelde leeftijd < 50
- 1 eerste- of tweedegraadsverwant met colorectaal carcinoom < 45, of 1 persoon met tweemaal primaire colorectaal carcinomen (waarvan 1 < 50) of 1 persoon met eenmaal colorectaal carcinoom en eenmaal een aan HNPCC-gerelateerde tumor (zie tabel 2)

NB:

- Een aangedane te verwijzen persoon telt natuurlijk mee als ‘verwant’ in bovenstaande criteria
- Bij voorkeur in eerste instantie een (door carcinoom) aangedane persoon verwijzen, anders bij voorkeur een eerstegraadsfamilie lid van de aangedane persoon (ouder, broer zus, kind).

### **Hereditaire non-polyposis colorectaal carcinoom**

Hereditaire non-polyposis colorectaal carcinoom (HNPCC) is een erfelijke, autosomaal-dominante aandoening die gepaard gaat met het optreden van 1 of enkele adenomateuze colonpoliepen (<5) die grote kans hebben te ontaarden. De poliepen kunnen, net als het colorectaal carcinoom, bloedverlies per anum geven. Bij een zich ontwikkelend carcinoom is er soms sprake van een verandering in ontlastingspatroon en pijnklachten. Vaak zijn er echter geen symptomen totdat het carcinoom groot en zelfs al uitgezaaid is. Op dit moment zijn vijf HNPCC-genen bekend: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 en PMS1. Dit zijn *mismatch-repair*-genen (MMR), dat wil zeggen genen die een belangrijke rol spelen in het corrigeren van DNA-replicatiefouten.

### • Diagnose en verwijzing

De klinische diagnose HNPCC kan het makkelijkst gesteld worden met de 3-2-1-regel (zie tabel 3): minstens 3 door colorectaal carcinoom aangedane personen in minstens 2 opeenvolgende generaties waarbij minstens 1 persoon aangedaan moet zijn op een leeftijd jonger dan 50 jaar. De regel staat ook bekend als de Amsterdam-I-criteria. Inmiddels weten we dat ook andere carcinomen een belangrijke rol spelen en is de klinische diagnose uitgebreid. Ook de ‘aan HNPCC gerelateerde tumoren’ tellen mee. Dit zijn uterus-, ureter-, nierkelk-, en dunne darmcarcinoom. Deze vernieuwde criteria worden de Amsterdam-II-criteria genoemd. Daarnaast zijn er een aantal andere tumoren die wel tot het spectrum van tumoren behoren die bij HNPCC kunnen optreden maar die niet meetellen voor de klinische diagnose, zoals ovarium- en maagcarcinoom (de belangrijkste HNPCC-tumoren zijn opgesomd in tabel 2).

Extra aanwijzingen voor HNPCC zijn het optreden van meer dan 1 primair carcinoom bij eenzelfde persoon synchroon of metachroon (op hetzelfde moment of in de loop van het leven) of het op een opvallend jonge leeftijd optreden van een carcinoom.

Voor de huisarts is het niet zo simpel om uit te maken wanneer hij naar een klinisch-genetisch centrum moet verwijzen voor verder onderzoek. In tabel 3 geven we een overzicht van de meest voor de hand liggende situaties waarin verwijzing aangewezen is, maar er zijn makkelijk uitzonderingen te bedenken die niet in deze tabel voorkomen en wel aanwijzingen voor verwijzing kunnen zijn. Het is dan ook verstandig om bij twijfel over familiesituaties contact op te nemen met een klinisch-genetisch centrum.

**Tabel 4**  
**Adviezen voor screening**

	Wie	Beginleeftijd	Aard screening	Frequentie
FAP	Mutatiedragers en hun niet-geteste eerstegraadsverwanten. Wanneer er geen mutatie gevonden is: aangedane personen en hun eerstegraadsverwanten.	– 10 à 12 jaar – 30 jaar	– sigmoidoscopie – gastroduodenoscopie	– eenmaal per 2 jaar – eenmaal per 3 jaar
AFAP	Mutatiedragers en hun niet-geteste eerstegraadsverwanten. Wanneer er geen mutatie gevonden is: aangedane personen en hun eerstegraadsverwanten.	18 à 20 jaar	– colonoscopie	– eenmaal per 2 jaar
HNPCC	Mutatiedragers en hun niet-geteste eerstegraadsverwanten.	– 20 à 25 jaar – 30 jaar	– colonoscopie – uterusscreening	– eenmaal per 1 à 2 jaar – eenmaal per jaar
Klinische diagnose HNPCC, 1 uteruscarcinoom	Door carcinoom aangedane personen en hun eerstegraadsverwanten.	– 20 à 25 jaar – 30 jaar	– colonoscopie – uterusscreening	– eenmaal per 1 à 2 jaar – eenmaal per jaar
Klinische diagnose HNPCC, geen uteruscarcinoom	Door carcinoom aangedane personen en hun eerstegraadsverwanten.	– 20 à 25 jaar	– colonoscopie	– eenmaal per 1 à 2 jaar
1 eerstegraadsverwant met colorectaalcarcinoom < 45 of 2 eerstegraadsverwanten met colorectaalcarcinoom	Door carcinoom aangedane personen en hun eerstegraadsverwanten.	– 45 jaar	– colonoscopie	– eenmaal per 5 jaar

### • Onderzoek

In een eerste gesprek met de patiënt zal de klinisch geneticus eerst ingaan op de patiënt zelf. Heeft hij zelf een vorm van kanker gehad? Welke en op welke leeftijd? Vinden er (als de betreffende persoon geen carcinoom heeft gehad) controles plaats zoals colonoscopie? Zijn daarbij afwijkingen gevonden (poliepen)?

Vervolgens wordt een stamboom van de familie opgesteld, zowel van maternale als paternale zijde. Belangrijk daarbij is vooral wie welke soort carcinoom op welke leeftijd kreeg en of er eventueel colonpoliepen gevonden zijn. De klinisch geneticus zal van zoveel mogelijk patiënten in de familie de precieze medische gegevens (en vooral de pathologisch-anatomische verslagen) proberen te krijgen. Alles wat er in de ‘buik’ gebeurd is wordt door de familieleden over het algemeen niet zo goed onthouden, vooral wanneer het gaat over de vorige generatie en zeker wanneer uterus- of ovariumcarcinoom in het spel was.

Daarnaast kunnen familieleden vaak niet het onderscheid maken tussen een carcinoom van de cervix en het corpus uteri (het eerste hoort niet tot het spectrum van HNPCC, het tweede is bijdragend aan de klinische diagnose).

Op basis van de verzamelde gegevens zal de klinisch geneticus soms de klinische diagnose HNPCC kunnen stellen, of (en dat gebeurt veel vaker) beoordelen of er in een familie sterke, beperkte of geen aanwijzingen zijn voor HNPCC. Hierop worden de screeningadviezen voor de familieleden gebaseerd. De risico's die gelden in een familie waarin de klinische diagnose HNPCC gesteld kan worden, zijn al langer bekend. Zeker over de risico's bij een pathogene mutatie in een HNPCC-gen zijn voldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar. De risico's – en dus de screeningadviezen – bij 'sterke' en 'beperkte' aanwijzingen zijn minder stevig onderbouwd. Tabel 4 bevat screeningadviezen bij de verschillende erfelijke vormen van colorectaal carcinoom. Bedenk wel dat deze slechts richtlijnen zijn, waarvan in bepaalde situaties afgeweken kan worden.

Bij screening van de dikke darm wegens HNPCC of wegens een vermoeden van de aandoening, is een volledige colonoscopie de gouden standaard. Het colonoscopisch onderzoek moet het caecum bereiken. Een dubbelcontrast-coloninloop zal te veel kleine poliepen missen; het testen van de feces op occult bloedverlies is zonder meer onbetrouwbaar. In de toekomst kan 'virtuele colonoscopie' met een CT-scan misschien een rol gaan spelen.

Als er voldoende aanwijzingen zijn voor HNPCC, zal geprobeerd worden om uiteindelijk een HNPCC-genmutatie in de betreffende familie aan te tonen. MLH1, MSH2 en MSH6 kunnen standaard op zijn minst gedeeltelijk onderzocht worden. Het onderzoek van PMS2 verkeert in researchfase en PMS1 is weliswaar in de literatuur als colon-oncogen gerapporteerd maar wordt op dit moment niet verder onderzocht. Het zijn ingewikkelde, tijdrovende en dure genonderzoeken. Daarom is het van belang om een scherpe indicatie te stellen voor DNA-onderzoek. Over het algemeen doet men eerst andere onderzoeken voordat men aan genonderzoek begint.

Als er voldoende aanwijzingen zijn voor HNPCC of als een familie voldoet aan de Amsterdam-criteria of aan sommige van de ruimere Bethesda-criteria (zie tabel 5), dan doet men eerst microsatellieteninstabiliteitsonderzoek (MSI) (zie 'Microsatellieteninstabiliteit en immunohistochemisch onderzoek'). Het onderzoek wordt uitgevoerd op tumormateriaal van bij voorkeur de jongst door coloncarcinoom aangedane patiënt in de familie. MSI-onderzoek is ook mogelijk op andere carcinomen die tot het spectrum van HNPCC horen, wanneer er geen materiaal van het colorectaal carcinoom meer te verkrijgen is. Wordt in het carcinoommateriaal een toegenomen MSI gevonden, dan doet men vervolgens immunohistochemisch onderzoek naar de MMR-geneiwittenexpressie in hetzelfde materiaal in de hoop aanwijzingen te vinden welk gen geen product maakt: het genonderzoek zal dan starten met dat betreffende gen. Wordt er geen afwijking bij MSI-onderzoek gevonden en is er ook geen afwijkende expressie van het MSH-6-eiwit, dan heeft verder DNA-onderzoek geen zin, want de kans om dan alsnog een mutatie te vinden is te klein.

Is er geen aangedane persoon in de familie meer in leven, dan vindt er meestal geen DNA-onderzoek plaats bij een niet-aangedane persoon. Dit onderzoek kan wel een eventuele pathogene mutatie aantonen, maar een negatieve uitslag geeft geen zekerheid over de afwezigheid van een mutatie: mogelijk is in een van de HNPCC-genen of in een nog onbekend coloncarcinoomgen toch nog een pathogene mutatie aanwezig die bij de huidige stand van wetenschap niet aantoonbaar is. Kortom: er kan dan geen onderscheid gemaakt worden tussen niet-drager zijn en drager zijn van een niet-aantoonbare mutatie.

## **EXPRESINFORMATIE**

**De meeste HNPCC-families waarin een mutatie gevonden wordt, hebben een mutatie in MLH1 of MSH2. Voor iemand met een mutatie in een van de HNPCC-genen is een colonoscopie met een frequentie van eenmaal per 1 à 2 jaar aanbevolen vanaf de leeftijd van 20 à 25 jaar.**

### **• Risico's mutatiedragers**

Bij zo'n 50% van de Nederlandse families waarin de klinische diagnose HNPCC gesteld kan worden, lukt het tegenwoordig om een mutatie te vinden in een van de HNPCC-genen. Meestal gaat het om een mutatie in MLH1 of MSH2.

Een persoon met een dergelijke mutatie heeft een kans (*life-time* risico) van ongeveer 80% op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom. Meestal doet het carcinoom zich voor aan de rechterzijde van het colon en vaak gaat het om een slijmvormende (mucineuze) tumor met een sterke lymfocyttaire reactie in het omringende weefsel.

Het is opvallend dat colorectale carcinomen bij HNPCC-mutatiedragers een iets betere overleving met zich meebrengen dan in de gewone populatie, ook wanneer er rekening gehouden wordt met de stadiëring van de tumor; een goede verklaring hiervoor bestaat niet. Gemiddeld treedt het colorectaal carcinoom op rond het 45ste levensjaar. Heeft iemand een dergelijk carcinoom doorgemaakt, dan is er een kans van zo'n 25% (*life-time* risico) dat hij nog minstens één colorectaal carcinoom zal krijgen. Vrouwelijke patiënten hebben daarnaast een kans van 30-40% op het ontwikkelen van endometriumcarcinoom. De kansen op het ontstaan van andere tumoren uit het spectrum zijn veel geringer. Zo bestaat er volgens de wetenschappelijke literatuur een kans van maximaal 10% op ovariumcarcinoom.

Bij een mutatie in het MSH6-gen ligt de kans op colorectaal carcinoom ook op zo'n 80%, maar de gemiddelde leeftijd van optreden is later. De kans op uteruscarcinoom zou mogelijk hoger liggen dan bij MLH1/MSH2, maar ook deze tumor treedt gemiddeld later op. Op basis hiervan gaan er stemmen op om de screening van mensen met een MSH-6-mutatie op een hogere leeftijd te beginnen dan bij MLH1/MSH2. Een consensus hierover is er nog niet maar lijkt wel in het verschiet te liggen. De betekenis van een mutatie in PMS1 en PMS2 voor het risicoprofiel is nog onduidelijk.

**Tabel 5**  
**Diagnostische criteria voor HNPCC**

**Amsterdam I**

Minstens 3 verwanten met colorectaal carcinoom, van wie er 1 eerstegraadsverwant is aan de andere 2, in 2 opeenvolgende generaties, waarbij minstens 1 persoon aangedaan moet zijn op een leeftijd jonger dan 50 jaar; familiale adenomateuze polyposis is uitgesloten en de carcinomen zijn histologisch bewezen.

**Amsterdam II**

Minstens 3 verwanten met een aan HNPCC gerelateerd carcinoom (colorectaal, uterus, ureter, nierkelk, of dunne darm), van wie 1 eerstegraadsverwant is aan de andere 2, in 2 opeenvolgende generaties, waarbij minstens 1 persoon aangedaan moet zijn op een leeftijd jonger dan 50 jaar; familiale adenomateuze polyposis is uitgesloten en de carcinomen zijn histologisch bewezen.

**Bethesda**

- Patiënten met HNPCC-carcinomen in families die voldoen aan de Amsterdam-criteria.
- Patiënten met 2 of meer aan HNPCC gerelateerde en/of geassocieerde carcinomen (syn- of metachroon).
- Patiënten met colorectaal carcinoom en 1 eerstegraadsverwant met colorectaal carcinoom of een aan HNPCC gerelateerd carcinoom of colorectaal adenoom, waarbij 1 van de carcinoomdiagnoses voor 45 en het adenoom voor 40 jaar gediagnosticeerd moet zijn.
- Patiënten met colorectaal of uteruscarcinoom gediagnosticeerd vóór 45 jaar.
- Patiënten met een colorectaal adenoom gediagnosticeerd vóór 40 jaar.

● **Screening**

Voor iemand met een mutatie in een van de drie HNPCC-genen (MLH1, MSH2 en MSH6) wordt de volgende screening geadviseerd (zie tabel 4): vanaf 20 à 25 jaar colonoscopische controle door een ervaren gastro-enteroloog met een frequentie van 1 keer binnen de 2 jaar. Er is inmiddels voldoende wetenschappelijke literatuur die laat zien dat bij een dergelijk regime (en het verwijderen van de aangetroffen colonpoliepen) duidelijk minder colorectale carcinomen optreden en de overleving verbetert. In ervaren handen geeft een colonoscopie een kans op perforaties van 0,5%.

Wanneer er bij colonscreening een poliep gevonden wordt, volstaat meestal een poliepectomie tijdens de colonoscopie met vervolgens pathologisch onderzoek van de poliep. Als de poliep erg groot is of zich anderszins niet behoorlijk laat verwijderen, is een partiële colectomie aangewezen. Wordt een coloncarcinoom aangetroffen, dan is hemicolectomie tegenwoordig nog de gouden standaard, mede wegens een kans op andere, synchrone (en metachrone) coloncanceren. Maar bij de goede colonoscopiemethoden van nu gaan er steeds meer stemmen op om ook bij het vinden van een carcinoom te volstaan met een (kleinere) partiële colectomie.

De verdere screening bestaat voor vrouwen vanaf 30 jaar uit uterusscreening met vaginale echoscopie en eventuele endometriumspiratie met een frequentie van een keer per jaar; de zin hiervan is niet bewezen.

Er wordt in Nederland niet bij voorbaat op andere tumoren van het HNPCC-spectrum gescreend. Er is een consensus dat screening pas wordt geadviseerd als een bepaalde HNPCC-tumor in een familie minstens twee keer is opgetreden. De drie meest voorkomende tumoren zijn ovarium-, maag- en urinewegcarcinomen.

#### **EXPRESINFORMATIE**

**De goede mogelijkheden van colonoscopie hebben het uitvoeren van preventieve colectomie obsoleet gemaakt. Over het nut van preventieve hysterectomie is er geen consensus. Behalve de gebruikelijke adviezen, zijn er geen voedingsmaatregelen die specifiek het optreden van colorectaal carcinoom tegengaan.**

#### **Microsatellieteninstabiliteit (MSI) en immunohistochemisch onderzoek (IHC)**

De HNPCC-genen zijn *mismatch-repair*-genen (MMR). Ze spelen een rol bij de celdeling en zorgen er onder andere voor dat DNA-replicatiefouten gecorrigeerd worden. In het DNA zijn repetitieve stukjes (microsatellieten), waarin bij replicatie gemakkelijk foutjes kunnen optreden juist door het repetitieve karakter van die stukjes. De MMR-genen sporen die foutjes op en repareren die, als een soort van automatische spellingscorrector waardoor de repetitiefout in de vorige zin gecorrigeerd zou zijn voordat die uitgeprint kon worden. Wanneer de MMR-genen niet goed functioneren zullen deze fouten niet gerepareerd worden en zullen er bij een volgende celdeling makkelijk nog meer fouten ontstaan, waardoor de herhalingen steeds langer worden: er ontstaat microsatellieteninstabiliteit (MSI).

Er is een internationaal afgesproken set van markers om deze instabiliteit te kunnen beoordelen. Op bepaalde loci (plaatsen) in het DNA wordt de lengte van de microsatelliet van tumorweefsel vergeleken met die van normaal weefsel: is er sprake van een verschil bij twee van die markers dan heet de tumor *MSI-high*, is er één marker afwijkend *MSI-low*, is er geen marker afwijkend dan is er sprake van een *MS stable tumor*. MLH1 en MSH2 geven meestal een MSI-highbeeld, MLH6 kan MSI-high zijn, is vaak MSI-low maar kan ook bij een MS stable tumor optreden. In klassieke HNPCC-families vertoont ongeveer 90% van de colorectaalcarcinomen MSI. Van de sporadische colorectaalcarcinomen vertoont echter 10-15% ook een dergelijk beeld.

Om te achterhalen welk HNPCC-gen de MSI veroorzaakt, wordt vervolgens een immunohistochemische kleuring gebruikt op celtumormateriaal en (als interne controle) gewoon celmateriaal. Bij het disfunctioneren van een HNPCC-gen door een mutatie zal er over het algemeen ook geen geneiwit gevormd worden en zal de (tumor)cel bij de betreffende immunohistochemische kleuring niet aankleuren. Als de mutatie in het gen echter de vorming van een niet-functioneel eiwit veroorzaakt, zal de cel toch normaal aankleuren. Op basis hiervan is immunohistochemie richtinggevend voor het verdere genonderzoek maar niet allesbepalend. Bij een MS stable tumor zal alleen een MSH6-eiwitkleuring gebruikt worden. In de sporadische colorectaalcarcinomen die toch een MSI-high beeld geven gaat het vaak om een sporadische uitschakeling van het MSH1-gen en daarmee uitval van het MSH1-eiwit in de tumorcel.

#### **● Preventieve operaties**

Naast screening zijn eventuele preventieve operaties te overwegen. Preventieve colectomie hoort daar niet bij, al is deze ingreep in het verleden wel uitgevoerd. Met de huidige goede mogelijkheden van colonoscopie en endoscopische verwijdering van colonpoliepen, weegt het kleine risico van het missen van een colorectaal (interval)carcinoom niet op tegen het verlies van levenskwaliteit door een colectomie. Een totale colectomie is bij HNPCC soms het uiteindelijke resultaat als iemand meer dan een keer een colorectaal carcinoom ontwikkelt. De ingreep vindt daarnaast bij uitzondering plaats bij iemand die recidiverend colonpoliepen heeft en slecht te controleren is.

Over preventieve hysterectomie is er geen consensus: 60-70% van de mutatiedraagsters krijgt geen uteruscarcinoom, een uteruscarcinoom geeft meestal vroegtijdig verschijnselen (zoals tussentijds vaginaal bloedverlies, onregelmatige menstruatie, heftige menses) en heeft een goede prognose (vijfjaarsoverleving is >80%). Omdat ook het nut van uterusscreening vooralsnog niet bewezen is, zijn er artsen die adviseren om noch te screenen, noch een preventieve operatie te verrichten. Zolang er geen wetenschappelijk gefundeerde uitspraak is over de overlevingswinst door deze methoden, heeft binnen de verschillende klinisch-genetische centra een jaarlijkse uterusscreening door een gynaecoloog of een preventieve hysterectomie de voorkeur.



### • Dieet en chemopreventie

De wetenschappelijke literatuur over de invloed van eet- en drinkgewoonten op de kansen op colorectaal carcinoom is even enorm als onoverzichtelijk. Buiten de gebruikelijke adviezen – niet roken, niet te veel alcohol drinken, afwisselend eten met voldoende fruit, groente en vezels, voldoende bewegen en niet te zwaar worden – zijn er geen specifieke dieet- en andere adviezen waarvan is bewezen dat ze de kans op colorectaal carcinoom verminderen.

Het dagelijks innemen van een lage dosis niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, vooral acetylsalicylzuur (aspirine), zou de vorming van poliepen en daarmee van colorectaal carcinoom tegengaan. Overtuigend bewezen is dit (nog) niet, maar er zijn wel grote trials hierover gaande. Het onderzoek naar het nut van andere profylactische medicijnen (zoals celecoxib, een prostaglandinesynthetaseremmer, bij FAP) verkeert in researchfase.

### EXPRESINFORMATIE

**Een niet-aangedane eerstegraadsverwant van een persoon met een aangetoonde HNPCC- of FAP-mutatie heeft zelf een kans van 50% om de mutatie te hebben.**

### Presymptomatisch onderzoek

Wanneer er een pathogene HNPCC- of FAP-mutatie in een familie gevonden is, komen ook de andere familieleden in aanmerking voor (presymptomatisch) onderzoek: voor HNPCC vanaf volwassen leeftijd (20 à 25 jaar), voor FAP vanaf 10 jaar. De kans om de betreffende familiere mutatie ook te hebben, is afhankelijk van de plaats in de stamboom en het al of niet hebben van een gerelateerde tumor. Heeft iemand een eerstegraadsverwant (ouder, broer, zus, kind) met een aangetoonde mutatie dan is de kans minstens 50% (tenzij het gaat om een mutatie de novo).



In het eerste (intake)gesprek wordt de voorgeschiedenis van de persoon nagevraagd en wordt informatie gegeven over de verschillende aspecten van de aandoening (erfelijkheid, risico's, screening en eventuele operaties). Daarnaast wordt ingegaan op de voor- en nadelen van dragerschapsonderzoek. Daarbij komt ook de psychische last aan bod die ontstaat wanneer iemand weet dat hij drager is van een aanleg voor een mogelijk dodelijke aandoening. Bij HNPCC wordt de psycholoog of maatschappelijk werker alleen op indicatie ingeschakeld, bij een geval van FAP wordt hij standaard betrokken. Vooral bij jongere mensen wordt ook gewezen op eventuele verzekeringsproblemen (vooral met levensverzekeringen in verband met hypotheeklen voor het kopen van een huis), hoewel het nog altijd onduidelijk is hoe vaak verzekeringsproblemen daadwerkelijk ontstaan. Meestal wordt bij dit eerste gesprek meteen bloed afgenomen voor DNA-onderzoek. Soms wordt in het gesprek erg veel voor de patiënt nieuwe informatie geboden of rijzen er bij de patiënt veel twijfels over de betekenis van dit alles. Het kan dan verstandig zijn om de vroeger protocollair voorgeschreven zes weken bedenktijd tussen uitleg en bloedafname te benutten. Het DNA-onderzoek duurt ongeveer twee maanden. De uitslag en de betekenis hiervan worden altijd uitgebreid mondeling besproken met de betreffende persoon.

### **Epiloog**

Het bovenstaande verhaal met al zijn mitsen en maren lijkt er niet op te duiden, maar een erfelijke vorm van colorectaal carcinoom is een relatief helder erfelijk tumorsyndroom. De taak van de huisarts is in dit geheel telkens weer anders al naargelang de voortgang van het onderzoek in de familie. Misschien is nog wel het belangrijkste dat hij eigenlijk als enige in ons medische bestel de 'hele' familie kent. Hij heeft daarmee een belangrijke taak in het in gang zetten van het onderzoeksproces: de huisarts kan carcinoom patronen in een familie herkennen en in overleg de patiënt eventueel verwijzen. Hiermee eindigt de betrokkenheid van de huisarts natuurlijk niet, maar de belangrijkste stap naar een betere begeleiding en overleving in een familie met een erfelijke vorm van colorectaal carcinoom is dan wel dankzij hem gezet.

### **Literatuur:**

- American Gastroenterological Association: AGA technical review on Hereditary Colorectal Cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
- Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001; 358:56-63.
- Luijt van der RB, Tops CMJ, Vasen HFA. Van gen naar ziekte; het APC-gen en familiale adenomateuze polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144 (42): 2007-2009.
- Menko FH, Griffioen G et al: Genetica van darmkanker. I. Non-polyposis- en polyposisvormen van erfelijke darmkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (23):1201-1206.
- Menko FH, Griffioen G et al: Genetica van darmkanker. II. Erfelijke achtergrond van sporadische en familiale darmkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (23):1207-1211.
- Menko FH, Sijmons RH (Wergroep Klinische Oncogenetica/Vereniging Klinische genetica Nederland). *Erfelijke darmkanker. Richtlijnen voor diagnostiek, voorlichting en preventie*. 2001.
- Nagengast FM en Kaandorp CJE. Herziene CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (42): 2022-2025.
- Vasen HFA, Nagengast FM et al. Periodiek endoscopisch onderzoek bij personen met een belaste familieanamnese voor colorectaal carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143 (23): 1211-1214.

De auteurs danken dr. U. Moog, klinisch geneticus, voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

### **Adres voor correspondentie**

Prof. dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel  
Klinisch geneticus/kinderarts  
Afdeling klinische genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht  
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht  
E-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl