

8. Lynch Syndroom

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in één van de DNA mismatch repair genen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* of *PMS2*)
- Vaststelling uitschakeling *MSH2* als gevolg van deletie in 3' exonen van het *EPCAM*-gen
- Er is waarschijnlijk sprake van Lynch syndroom bij patiënten met in de tumor (colorectaal carcinoom (CRC), endometrium-carcinoom (EC)) moleculair genetische kenmerken van een defect in de mismatch-repair (MMR) genen*, maar geen aantoonbare kiembaan mutatie in één van de MMR-genen

* microsatelliet instabiliteit (MSI) en geen immunohistochemische (IHC) expressie van een of meer MMR-eiwitten, waarbij hypermethylering van de *MLH1*-promotor en biallelische somatische mutaties in de MMR-genen als oorzaak zijn uitgesloten.

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- 1-5% van alle gevallen van CRC

Kliniek:

- Lifetime risico op CRC op de leeftijd van 70 jaar: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* : 25-70%; *PMS2* : 5-35%
- Het risico op CRC is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen
- Gemiddelde leeftijd diagnose CRC is circa 45 jaar; hogere gemiddelde leeftijd bij *MSH6*-mutatiedragers en bij *PMS2*-mutatiedragers (circa 50-55 jaar)
- 60% van de colorectale tumoren zijn gelokaliseerd in het proximale deel van het colon
- In 18% van de gevallen treden multipele primaire colontumoren op; kans op 2e colontumor: 22-32%

- Lifetime risico op EC op de leeftijd van 70 jaar: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* : 15-55%; *PMS2* : 5-35%
- Carcinoom van maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgkliercarcinoom: licht verhoogd risico (1-15%)

Genetische basis:

- DNA mismatch repair (MMR) genen: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* en *PMS2*
- Uitschakeling *MSH2*-gen door deletie in 3' exonen van het *EPCAM*-gen
- Door uitval van de mismatch repairfunctie accumuleren mutaties in microsatellieten van het tumor-DNA (d.i. microsatelliet instabiliteit (MSI))

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar polikliniek Klinisch Genetica voor counselling en DNA-diagnostiek:

1. Personen met CRC of EC bij diagnose jonger dan 70 jaar:
Met uitslag IHC/MSI van CRC of EC:
 - <40 jaar met normale of met afwijkende IHC/MSI uitslag (altijd verwijzen)
 - <70 jaar met afwijkende IHC/MSI (tenzij hypermethylering van de *MLH1* -promotor; dan niet verwijzen)Zonder uitslag IHC/MSI van CRC of EC:
 - <50 jaar
 - <70 jaar en 2e primaire CRC of Lynch geassocieerd carcinoom* <70 jaar (bij dezelfde patiënt)
 - <70 jaar en eerstegraads familielid met CRC of Lynch syndroom geassocieerd carcinoom* <70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC <50 jaar óf EC <50 jaar
 - <70 jaar en tenminste twee (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of Lynch geassocieerd carcinoom, allen <70 jaar

* Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten zijn carcinoom van colon, endometrium, maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgklier carcinoom.

Recent (<3 maanden) gediagnosticeerde tumoren worden via de pathologie getest op IHC afwijkingen van mismatch repair-eiwitten/ MSI; indien aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie (afwijkende IHC van mismatch repair-eiwitten en/of MSI zonder hypermethylering van de *MLH1*-promotor) verwijzen naar de klinisch geneticus.

Niet-recent (>3 maanden) gediagnosticeerde tumoren, IHC of MSI testen eventueel in overleg met de klinisch geneticus.

2. Personen zonder CRC of EC:

- Ook komen in aanmerking voor verwijzing personen zonder CRC/EC die een eerstegraads familielid (met CRC/EC) hebben met een indicatie voor verwijzing op basis van bovenstaande criteria; indien dit aangedane familielid zichzelf niet kan of wil laten verwijzen.

DNA-diagnostiek:

- Afhankelijk van de familieanamnese en de uitslag van IHC- en/of MSI-onderzoek mutatie-analyse MMR-genen
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jong-volwassen leeftijd
- Mutatiedetectie is circa 3% bij personen met CRC vastgesteld vóór de leeftijd van 70 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij mutatiedragers en bij eerstegraads familieleden van mutatie-dragers
- Colorectaal carcinoom: vanaf 25 jaar 1x per 2 jaar coloscopie
- Endometriumcarcinoom: vanaf 40 tot 60 jaar 1x per jaar gynaecologisch onderzoek, transvaginale echografie en microcurettagie (Pipel)
- Maagcarcinoom: éénmalig testen op *Helicobacter pylori* infectie en afhankelijk van de uitslag: eradicatie
- Overige tumoren: surveillance wordt niet aanbevolen

- Alleen bij aanwezigheid van talgklier carcinoemen verwijzen naar de dermatoloog voor surveillance

Risicoreducerende operaties:

- Overweeg bij patiënten met Lynch syndroom (<60 jaar) met door screening vastgesteld coloncarcinoom de mogelijkheid van (sub)totale colectomie en ileo-rectale anastomose vanwege verhoogd risico op tweede primaire colon tumor; bespreek de voor- en nadelen; post-operatieve follow-up van rest colorectum: 1x per 2 jaar
- Bespreek de mogelijkheid van profylactische hysterectomie en Risico Reducerende Salpingo-Oöphorectomie (RRSO) met vrouwelijke mutatie dragers >40 jaar zonder kinderwens

Website

- www.lynch-polyposis.nl

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en Intergraal Kankercentrum Nederland (IKNL) www.oncoline.nl
2. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome. *Gut* 2013; 62: 812-23
3. Van Lier MG, Leenen CH, Wagner A et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012; 226: 764-74
4. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA et al. Somatic mutations in *MLH1* and *MSH2* are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146: 643-646.e8
5. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Risks of Lynch syndrome cancers for *MSH6* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 193-201
6. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in *EPCAM* deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 49-55

7. Engel JC, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-1
8. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al. Lynch syndrome caused by germline *PMS2* mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015; 33: 319-25