

11. *MUTYH*-geassocieerde Polyposis (MAP)

Richtlijn 2015

Diagnostische criteria

- Vaststelling van bi-allelische mutaties in het *MUTYH*-gen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal recessief

Prevalentie:

- Algemene populatie:
 - Heterozygote *MUTYH*-mutatiedragers: 2%
 - Bi-allelische mutatiedragers: ~1:10.000

Kliniek:

- Meestal 10 tot een paar honderd adenomateuze poliepen in colon en rectum
- Adenomateuze poliepen ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 48 jaar (spreiding 20-60 jaar)
- Mogelijk versnelde progressie adenoom naar CRC
- 60% van MAP-patiënten heeft CRC ten tijde van de diagnose
- Risico op colorectaal carcinoom 60-70%
- Bij 64% van MAP-geassocieerde CRC wordt een specifieke *KRAS*-mutatie (c.34G >T in codon 12) vastgesteld
- Verschijnselen buiten het colon: duodenumadenomen (17%) en duodenumcarcinoom (4%); licht verhoogd risico op ovarium-, endometrium-, borst-, blaas- en huidkanker en talgklieradenomen

Genetische basis:

- Mutatie in beide allelen van het *MUTYH*-gen

DNA-diagnostiek:

- Detectie van bi-allelische mutaties:
 - Bij 5-10% van patiënten met 10-100 adenomen
 - Bij 0,4% van ongeselecteerde CRC patiënten
 - Bij 1,5% van patiënten met CRC <50 jaar

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Nieuwe patiënten en families indien zij voldoen aan één van de volgende criteria:
 - FAP zonder aangetoonde *APC*-mutatie
 - Cumulatief ≥ 10 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <60 jaar
 - Cumulatief > 20 adenomen met of zonder CRC bij patiënt <70 jaar
 - Minder dan 10 adenomen bij jonge patiënten als dat aantal voor hun leeftijd opvallend hoog is
- Bij familieleden van index-patiënt
 - Broers en zussen: 25% kans op bi-allelische mutatie
 - Partner: onderzoek naar dragerschap i.v.m. kans op bi-allelische mutatie bij de kinderen

Periodiek onderzoek:

- Bij personen met bi-allelische *MUTYH*-mutaties
- Coloscopie 1x/2 jaar vanaf 18 jaar (hetzelfde als AFAP-advies), bij veel poliepen vaker
- Gastroduodenoscopie: 1x/5 jaar vanaf 25-30 jaar, frequentie afhankelijk van bevindingen (Spigelman classificatie pag. 42)
- Heterozygote mutatie dragers hebben een 1 à 2x verhoogd risico op CRC; geen indicatie voor periodiek onderzoek

Behandeling:

- De behandeling is vergelijkbaar met de behandeling bij AFAP patiënten
- Patiënten met slechts enkele poliepen kunnen middels coloscopie en polypectomie worden vervolgd
- Colectomie is geïndiceerd bij patiënten bij wie het aantal en de grootte van de poliepen adequate surveillance onmogelijk maken
- Bij de meeste patiënten is een subtotaal colectomie (IRA) een goede optie

Websites

- www.lynch-polyposis.nl
- www.atlasgeneticsoncology.org//Kprones/MYHpolypID10121.html
- www.insight-group.org/

Literatuur

1. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015. Vereniging Klinische Genetica en IKNL. www.oncoline.nl
2. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-32
3. Nielsen M, Franken PF, Reinards THCM et al. Multiplicity in polyp count and extra-colonic manifestations in 40 Dutch *MYH*-associated polyposis coli (MAP) patiënten. *J Med Genet* 2005; 42: e54
4. Nielsen M, Joerink-van de Beld M, Jones N et al. Analysis of *MUTYH* genotypes and colorectal phenotypes with *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 136: 471-6
5. Jones N, Vogt S, Nielsen M et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in *MUTYH*. *Gastroenterology* 2009; 137: 489-94
6. Vogt S, Jones N, Christian D et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1976-85. e1-10
7. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-- carcinoma progression in *MUTYH*-associated polyposis? *Gut* 2012; 61: 734-8
8. Win AK, Dowty JG, Cleary SP et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014; 146: 1208-11.e1-5