

CRC op jonge leeftijd

Uitgangsvraag

Bij patiënten met CRC op zeer jonge leeftijd (

Aanbevelingen:

Iedere CRC patiënt < 40 jaar dient ook bij niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten (IHC) en/of MSS in de tumor ter beoordeling van eventuele (syndromale) aanlegfactoren naar een klinisch geneticus verwezen te worden.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met CRC < 40 jaar met goede klinische evaluatie aanvullende moleculair genetische diagnostiek van grotere aantallen genen (bijvoorbeeld met panels of (gefilterde) exoom analyse) bij patiënt met niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS in de tumor op dit moment weinig aanvullende klinisch relevante diagnoses oplevert. Indien er poliepen aanwezig zijn, kan er wel reden zijn voor aanvullende diagnostiek (zie hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#)).

Het valt te verwachten dat het aantal klinische relevante genen en de kennis over de klinische betekenis van deze genen de komende jaren toe blijft nemen, waardoor de meerwaarde van testen van grotere aantallen genen toeneemt. Met het oog hierop dienen gegevens en materiaal veilig gesteld te worden voor eventueel toekomstig onderzoek. Ook kan het aanbieden van uitgebreider onderzoek van grotere aantallen genen aan geselecteerde patiënten soms wel diagnostische meerwaarde hebben en bijdragen aan de ontwikkeling van diagnostische en preventieve mogelijkheden in deze patiëntengroep en hun familieleden. Indien de patiënt een groter genenpaneel of (gefilterde) exoom analyse wordt aangeboden dient goede counseling plaats te vinden met name over mogelijke onduidelijke uitslagen variants of unknown significance (VUS) en toevalsbevinding.

De werkgroep is van mening dat traditionele DNA diagnostiek in de kiembaan en 'multi-gene' testen in principe alleen door een klinisch geneticus moeten worden aangevraagd

Literatuurbespreking:

Inleiding

Het op jonge leeftijd optreden van CRC (<40 jaar) is een sterke aanwijzing voor een erfelijke predispositie voor deze aandoening. Met IHC/MSI analyse kan een belangrijke erfelijke factor, het Lynch syndroom, grotendeels aangetoond of uitgesloten worden. Echter, een niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS uitslag sluit een andere predispositie niet uit. Het kan dan gaan om een zeldzamer nu bekende aanleg, waaronder syndromen zoals het PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS, voorheen Cowden syndroom) en Peutz-Jeghers syndroom, maar ook nog onbekende aanlegfactoren kunnen een rol spelen. Bij jonge patiënten met colorectaal carcinoom dient daarom altijd overwogen te worden of sprake kan zijn van een dergelijke andere bekende of onbekende aanleg, waarbij de klinisch geneticus een belangrijke rol kan spelen.

Literatuurbespreking

In een groep van 38 jonge (<40 jaar) patiënten met CRC werd bij 15 patiënten middels gerichte genetische analyses op basis van MSI-status en polyposis door Tanskanen een genetische oorzaak gevonden [Tanskanen 2013 [370](#)]. Van de overige 23 patiënten werd met exoom sequencing in normaal weefsel één patiënt met MLH1 mutatie gedetecteerd, waarbij de data-analyse gericht was op de genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *MUTYH*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *LKB1/STK11*, en *PTEN*. De tumor van deze patiënt was MSI-positief. Omdat genetische testgegevens voor deze patiënt niet beschikbaar waren, is het onduidelijk of deze diagnose reeds in het reguliere diagnostische traject was gevonden. Op basis van deze gegevens concluderen de auteurs dat alle klinisch relevante mutaties gevonden worden met genspecifieke testen op basis van MSI-status en polyposis [Tanskanen 2013 [370](#)].

Met next-generationsequencing (panel-based testing met ColoNext: *APC*, *MUTYH*, *PTEN*, *SMAD4*,

BMP1A, *MMR*-genen, *STK11*, *TP53*, *CHECK2*, *CDH1*) bij 586 patiënten, waarvan er 312 zelf CRC hadden gehad, toonde Cragun bij 10,4% een pathogene mutatie aan (waarvan 7.2% direct klinisch relevant na uitsluiting van 8 *CHEK2* en 11 *MUTYH* heterozygoten) en bij 20,1% variants of unknown significance (VUS) [Cragun 2014 [362](#)]. Van de 42 patiënten met een 'actionable' resultaat, voldeden er 30 (71%) duidelijk aan de 'syndrome-based testing guidelines'. Details van de mutaties in deze groep worden niet gegeven. Van de 12 patiënten die niet voldeden aan de door hen gebruikte genspecifieke klinische criteria, zouden volgens de gangbare richtlijnen 2 mutaties geclassificeerd worden als variants of unknown significance (VUS). Acht van de tien patiënten met een duidelijk pathogene mutatie hadden zelf CRC of een duidelijk polyposis beeld ontwikkeld. Voor zover bekend was de leeftijd van diagnose van CRC in deze groep maximaal 41 jaar. Bij 4 patiënten werd een 'onverwachte' diagnose gesteld (1 *SMAD4*-mutatie bij een patiënt met CRC van 30 jaar, 1 *APC* mutatie bij een patiënt met CRC van 39 jaar met 2-5 poliepen, biallelische *MUTYH* mutaties bij een patiënt van 41 jaar en UTC en een patiënt van 51 jaar met Lynch werd uitgesloten, biallelische *MUTYH*-mutaties bij een patiënt met CRC van 26 jaar met ook 2-5 adenomateuze poliepen) [Cragun 2014 [362](#)].

Ngeow onderzocht 603 patiënten (mediane leeftijd: 51 jaar; range, 2-89 met ≥ 5 gastrointestinale poliepen, waaronder 1 hamartoom of 1 hyperplastische/serrated poliep op mutaties in *PTEN*, *BMP1A*, *SMAD4*, *STK11* en *ENG*). Van deze patiënten ontwikkelden 119 (20%) een colorectaal carcinoom op een gemiddelde leeftijd van 53 jaar [Ngeow 2013 [366](#)]. Bij 13% van de totale groep werd een missense of truncerende mutatie gevonden in *PTEN*, *BMP1A*, *SMAD4*, *ENG*, of *STK11*. Onduidelijk is of alle missense mutaties volgens geldende richtlijnen geclassificeerd mogen worden als pathogeen. Truncerende mutaties werden gevonden in *PTEN* (n=8), *BMP1A* (n=12), *SMAD4* (n=18), *STK11* (n=5). Leeftijd <40, specifieke histologie van poliepen en mannelijk geslacht waren predictoren voor het vinden van een missense of truncerende mutatie [Ngeow 2013 [366](#)].

In 89 patiënten met microsatellite-low of stable CRC gediagnostiseerd <40 years of voldoende aan de Bethesda criteria, zonder een polyposis phenotype, en 693 non-CRC patiënten met 1-13 adenomateuze colorectale poliepen vond Knopperts geen bi-allelische *MUTYH* hotspot mutaties p.Y179C, p.G396D of p.P405L [Knopperts 2013 [365](#)]. Omdat op basis van eerdere studies 70% van de MAP-patiënten verklaard worden door een combinatie van deze 3 mutaties, duiden deze gegevens erop dat in de Nederlandse populatie bi-allelische *MUTYH* mutaties nauwelijks bijdragen aan het ontwikkelen van colorectaal kanker in afwezigheid van polyposis [Knopperts 2013 [365](#)].

DeRijcke deed exoom sequencing in 40 CRC cases uit 16 multicasesstambomen en identificeerde 32 nonsense of splice-site SNVs, 375 missense SNVs, 1,394 synonymous or noncoding SNVs, and 50 indels [deRijcke 2013 [363](#)]. Zij vonden geen pathogene mutaties in genen die duidelijk met een verhoogd CRC risico zijn geassocieerd. Ook vonden zij geen genen met duidelijke pathogene mutaties in meerdere families (alleen twee varianten in *CENPE* en *KIF23*) [DeRijcke 2013 [363](#)].

Smith zocht met exoom sequencing bij 50 sporadische patiënten met CRC (18 gediagnostiseerd ≤ 35 jaar) naar kiembaanmutaties in 1138 genen die een rol kunnen spelen in colorectale tumorigenese [Smith 2013 [369](#)]. Bij 3 patiënten werd een direct klinisch relevante mutatie gevonden in respectievelijke *APC*, *POLE* en *BRCA1*. De betekenis van mutaties in andere genen (met name *NOTCH3* bij een darmkankerpatiënt van 29 jaar) is voornamelijk onduidelijk [Smith 2013 [369](#)].

Met whole-genomesequencing van 15 indexpatiënten met meer dan 10 adenomen op de leeftijd van 60 jaar en 5 van hun verwanten, identificeerde Palles één pathogene *APC* en één pathogene *MSH6* mutatie [Palles 2013 [368](#)]. In de overige 13 families werden een heterozygote *POLE* en *POLD1* mutatie gevonden, die cosegregeerden en bovendien ook in een validatiecohort konden worden aangetoond [Palles 2013 [368](#)]. Neveling vond bij één van de 35 patiënten met een microsatelliet instabiele CRC tumor gediagnosticeerd voor de leeftijd van 40 jaar een bi-allelische *MUTYH* mutatie met exome sequencing [Neveling 2013 [367](#)].

De Voer deed genoomwijde en targeted copy number en mutatie analyses in kiembaan DNA van 208 patiënten met familiair of early-onset (<40 jaar) MSS colorectaal carcinoom. De Voer identificeerde chromosomale deleties of heterozygote mutaties in the spindle assembly checkpoint genes *BUB1* and *BUB3* bij 2.9% van deze patiënten [de Voer 2013 [372](#)]. Een aantal van deze patiënten bleken in verschillende weefsels een mozaïek aneuploidie beeld en dysmorphe kenmerken te hebben. De rol van deze genen bij het ontstaan van darmkanker op jonge leeftijd moet nog worden bevestigd in onafhankelijke studies [De Voer 2013 [372](#)].

In februari 2014 beschreven Valle et al een nieuwe mutatie in *POLD1* c.1421T>C (p.Leu474Pro) in een Amsterdam II MSS familie [Valle 2014 [371](#)]. De indexpatiënt was een vrouw met een goed gedifferentieerd CRC en een synchrone GIST in het colon op 36-jarige leeftijd. Zij had zowel bij de resectie als bij de follow up geen poliepen. Haar moeder had een endometriumcarcinoom op 52-jarige leeftijd en een maternale tante zowel CRC als endometriumcarcinoom op respectievelijk 33- en 56-jarige leeftijd, zonder poliepen bij de operatie en bij de follow-up. Een maternale oom werd gediagnosticeerd met maagcarcinoom op

72-jarige leeftijd en zijn dochter overleed op 42-jarige leeftijd aan een hersentumor. De maternale grootmoeder overleed aan blaaskanker op 51-jarige leeftijd. De tante bleek eveneens draagster van de POLD1-mutatie (moeder dus obligaat draagster) [Valle 2014 [371](#)].

Samen met de 13 families met POLE-mutaties beschreven door Palles et al 2013 zijn er nu in internationale literatuur in totaal 14 families beschreven met de POLE p.L424V mutatie [Palles 2013 [368](#), Valle 2014 [371](#)]. Elf waren CRC-only en/of polyposis families. Van de andere twee families zijn een astrocytoom en tumoren van de ureter, ovaria en borst gerapporteerd in dragers of waarschijnlijke dragers die ook tenminste twee CRC's hadden [Palles 2013 [368](#), Valle 2014 [371](#)].

Van de mutatiedraagster beschreven door Smith met CRC 26 is geen informatie bekend in de familie over het voorkomen van carcinomen of polyposis [Smith 2013 [369](#)].

Conclusies:

Iedere patiënt met CRC <40 jaar dient ook bij niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS in de tumor verwezen te worden naar een klinisch geneticus ter beoordeling van eventuele syndromale kenmerken (een combinatie van verschijnselen waarbij je aan syndromen kunt denken) en om indien relevant mogelijke implicaties van uitgebreidere gen-testen ofwel het veilig stellen van gegevens en materiaal voor eventueel toekomstig onderzoek te bespreken.

Bij patiënten met CRC < 40 jaar met een MSS tumor levert aanvullende moleculair genetische diagnostiek van grotere aantallen genen (bijvoorbeeld met panels of exoom analyse) op dit moment weinig aanvullende klinisch relevante diagnoses op.

Overwegingen:

Klinische en Moleculaire Genetica zijn enorm in ontwikkeling. Klinische Genetica is een academisch specialisme en heeft daarmee niet alleen een zorg, maar ook een wetenschappelijke en onderwijs taak. Bij patiënten en families, waarin met de huidige mogelijkheden geen erfelijke aanleg wordt gevonden, maar de kans op een aanleg wel groot lijkt, is het daarom wenselijk dat nieuwe technieken ontwikkeld en ingezet worden, om alsnog tot een diagnose te komen. Hierbij is het uiteraard van belang dat zorgvuldige counseling van de betreffende patiënten plaatsvindt over de kans dat deze technieken leiden tot een duidelijke diagnose en met name ook de kans op potentieel ongewenste bevindingen. Traditionele DNA diagnostiek en 'multi-gene' testen zou daarom alleen door een klinisch geneticus moeten worden aangevraagd.