

2.2.2. Lynch syndroom

Uitgangsvraag

Wat is het risico op ovariumcarcinoom bij vrouwen met Lynch syndroom en de te verwachten leeftijd van diagnose?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat vrouwen met het Lynch syndroom voorlichting dienen te krijgen over het risico op ovariumcarcinoom, de te verwachten leeftijd van diagnose (inclusief de grote leeftijdsverspreiding) en de gerelateerde relatief goede prognose.

Literatuurbespreking:

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de cumulatieve risico's op ovariumcarcinoom voor vrouwen met het Lynch syndroom, de te verwachten leeftijd waarop het ovariumcarcinoom wordt gediagnosticeerd en de gerelateerde sterftkans. De mutaties bij het Lynch syndroom betreffen mutaties in één van de mismatch repair (MMR) genen MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2. Vrouwen met het Lynch syndroom hebben een verhoogde kans op het krijgen van diverse kankers. In het Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) cohort van 6350 dragers waren 3480 vrouwen. Deze 6350 dragers hadden de volgende mutaties (data zijn gecombineerd voor mannen en vrouwen): 2607 (41.1%) MLH1 dragers, 2495 (39.3%) MSH2 dragers, 841 (13.2%) MSH6 dragers, en 407 (6.4%) PMS2 dragers. In dit cohort hebben 24 vrouwen met een MLH1 mutatie en 26 vrouwen met een MSH2 mutatie ovariumcarcinoom ontwikkeld, en 3 met een MSH6 mutatie, en 1 met een PMS2 mutatie, zie tabel 1.

Tabel 1 uit: Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database [Dominguez-Valentin 2019]

leeftijd	path_MLH1		path_MSH2		path_MSH6		path_PMS2	
	persoons jaren	ovarium kankers	persoons jaren	ovarium kankers	persoons jaren	ovarium kankers	persoons jaren	ovarium kankers
25-29	715	0	570	0	73	0	34	0
30-34	1041	1	767	1	137	0	41	0
35-39	1310	4	947	3	215	1	77	0
40-44	1379	4	986	9	288	0	92	0
45-49	1222	7	834	7	272	0	115	0
50-54	943	4	636	3	247	0	143	0
55-59	680	3	495	0	198	0	167	1
60-64	523	1	371	1	146	0	140	0
65-69	325	0	229	2	111	2	86	0
70-74	197	0	112	0	52	0	42	0
75-79	149	0	62	0	26	0	20	0
Total	8484	24	6009	26	1765	3	957	1

In tabel 1 zien we in dit cohort 3 gevallen van MSH6-gerelateerde ovariumkanker en 1 PMS2-gerelateerde ovariumkanker. Omdat deze aantallen erg laag zijn, zijn deze mutaties niet in tabel 2 meegenomen. Dit wordt ondersteund door de studie van Ten Broeke et al, waarin wordt gevonden dat een PMS2 mutatie niet geassocieerd is met een verhoogde kans op ovariumkanker [Ten Broeke 2018]. Ook zijn er tot heden geen aanwijzingen dat bij vrouwen met een EPCAM deletie (leidend tot epigenetische silencing van MSH2) het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is [Kempers 2011].

In tabel 2 is voor dit cohort de cumulatieve incidentie van ovariumkanker per leeftijd voor MLH1 en MSH2 uitgezet. De kans op ovariumkanker voor een MLH1 draagster is op 50-jarige leeftijd 6% (95% CI: 3,8-9,8) en voor een MSH2 draagster 12,6% (95% CI: 8,5-18,4%). De kans op

ovariumkanker voor een MLH1 draagster is op 70-jarige leeftijd 11% (95% CI: 7-17) en voor een MSH2 draagster 17,4% (95% CI: 12-27).

Tabel 2 uit: Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database [Dominguez-Valentin 2019]

leeftijd	path_MLH1	path_MSH2
30	0 [0–2.6]	0 [0–3.3]
40	2.0 [0.9–5.0]	2.2 [0.9–6.0]
50	6.1 [3.8–9.8]	10.5 [6.9–15.7]
60	10.1 [6.8–15.1]	12.6 [8.5–18.4]
70	11.0 [7.4–17.1]	17.4 [11.8–27.3]
75	11.0 [7.4–19.7]	17.4 [11.8–31.2]

Wat opvalt is dat de leeftijd van diagnose zeer gespreid is (van 30-69, met een gemiddelde van 48 jaar, zie tabel 1). In dit cohort is de 10-jaars overleving van ovariumkanker 84% (95% CI: 68%–93%).

De grote spreiding van leeftijd van diagnose wordt ook in andere studies gevonden. In een literatuuroverzicht werden gegevens over 747 vrouwen met Lynch syndroom-geassocieerd ovariumcarcinoom verzameld [Helder-Woolderink 2016]. De gemiddelde leeftijd van diagnose was 45.3 jaar met een spreiding van 19-82 jaar. De meest voorkomende mutaties betroffen een MSH2 (47%) en een MLH1 (38%) mutatie. Het was niet mogelijk om de cumulatieve risico's per mutatie uit te rekenen.

In een recent gepubliceerde case serie uit de StOET database (1987-2016) en een serie uit het UMCG (1993-2016) werden 46, respectievelijk zeven vrouwen met Lynch syndroom-geassocieerd ovariumcarcinoom geïdentificeerd [Woolderink 2018]. De mediane leeftijd tijdens diagnose was 46 jaar, met een wijde leeftijdspreiding (20-75 jaar). De meest gevonden histologische typen waren endometrioid (40%) en sereus (36%) en 86% werd gediagnostiseerd in een vroeg stadium (FIGO I/II). Omdat 77% van de vrouwen de diagnose ovariumcarcinoom kreeg vóór de diagnose Lynch, kon het vroege stadium niet worden toegeschreven aan ovariële screening. Slechts 3/53 kankers werd gedetecteerd tijdens screening. De 10 jaars-overleving was 83%. Deze getallen komen overeen met die van het PLSD cohort (10-jaarsoverleving 84% (95% CI: 68%–93%))

Tabel 3. Penetrantie voor ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom mutaties (kansen met 95% betrouwbaarheidsintervallen)

	Aarnio 1999	Vasen 2001	Hampel 2005	Gear y 2008	Barrow 2009	Bonadona 2011	Engel 2012	Dowty 2013	Lu 2019	PLSD
MLH1		3,4% (0-6.8)		2,9%	5,5% (3-8.1)	20% (1-65)	Circa 5%	20% (9,5-38)		11% (7-17)
MSH2		10,4% (3,2-17,6)		9,5%	7,5% (5-10)	24% (3-52)	Circa 10%	15% (6,5-31)		17,4%(12-27)
Gecombineerd MLH1 en MSH2	12%			5,1%						
MSH6						1% (95%CI: 0-3)	Circa 10%		OR=4,16 (95% CI:1.95- 9.47)	
Gecombineerd alle Lynch-genen			13,5% (5,6-21,5)		6,1% (4.5-7.8)	9% (2-39)	8% (5,8-10,3)			

Cumulatieve risico's zijn berekend door de odds ratio's te vermenigvuldigen met 0.7 (het cumulatieve risico in Nederland op 70-jarige leeftijd in de periode 2005-2009).

Tabel 3 laat zien dat de gecombineerde life-time risico's op ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom liggen tussen de 6,1% en 13,5 %. Er is een trend dat het risico bij MSH2 hoger ligt dan bij MLH1.

Conclusies:

Vrouwen met een MLH1 mutatie hebben een levenskans op ovariumcarcinoom van 7%-17%. Vrouwen met een MSH2 mutatie hebben een levenskans op ovariumcarcinoom van 12%-27%. De leeftijd van diagnose is zeer gespreid (van 20 tot boven de 70, met een gemiddelde tussen de 46 en 48 jaar). De 10 jaars overleving voor vrouwen met Lynch-geassocieerd ovariumcarcinoom is relatief goed en dit kan niet worden toegeschreven aan screening. Het risico op ovariumcarcinoom voor vrouwen die een MSH6 mutatie hebben lijkt veel kleiner te zijn en voor vrouwen met een PMS2 mutatie is de kans op het krijgen van een ovariumcarcinoom niet verhoogd.

Overwegingen:

Het advies is om in de [richtlijn erfelijke darmkanker \(link\)](#) de volgende cumulatieve risico's op het ontwikkelen van ovariumcarcinoom tot 70-jarige leeftijd bij Lynch syndroom te counsellor: vrouwen met een MLH1 mutatie hebben een lifetime risico van 7%-17%, en met een MSH2 mutatie van 12%-27%. Vrouwen met een MSH6 mutatie hebben een veel kleinere kans en met een PMS2 mutatie is de kans op het krijgen van een ovariumcarcinoom niet verhoogd. De leeftijd van diagnose is gespreid (van 20 tot boven de 70, met een gemiddelde van 46-48 jaar). De 10-jaars overleving voor vrouwen met Lynch-geassocieerd ovariumcarcinoom is relatief goed (83-84%).

Referenties

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin J, Jarvinen J. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.

Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75: 141-9.

Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304-10.

Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med*. 2020;22(1):15-25.

Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, Schackert HK, Goergens H, von Knebel Doeberitz M, Goecke TO, Schmiegel W, Buettner R, Moeslein G, Letteboer TG, Gómez García E, Hes FJ, Hoogerbrugge N, Menko FH, van Os TA, Sijmons RH, Wagner A, Kluijft I, Propping P, Vasen HF. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4409-15.

Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Lees R, Payne SJ, Fisher S, Hodgson SV. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Familial Cancer* 2008; 7: 163-72.

Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):415-21.

Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;55:65-73.

Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations : impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):17-25.

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 Jan;12(1):49-55. Epub 2010 Dec 8.

Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):51-7.

Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *J Med Genet*. 2003; 40: 208-13.

Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018;36(29):2961-8.

Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 15;19(20):4074-80.

Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrhøj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):444-9.

Woolderink JM, De Bock GH, de Hullu JA, Hollema H, Zweemer RP, Slangen BFM, et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):324-30.