



## Samenvatting van het proefschrift

Margot G.F. van Lier

*"Hereditary colorectal cancer syndromes: Epidemiological studies on Peutz-Jeghers syndrome & Lynch syndrome"*

**Promotiedatum:** 25 maart 2011

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotores:**

Prof. Dr. E.J. Kuipers

Prof. Dr. E.W. Steyerberg

**Co-promotores:**

Dr. M.E. van Leerdam

Dr. A. Wagner

Dit proefschrift omvat epidemiologische studies naar twee autosomaal dominant overervende aandoeningen die beide zijn geassocieerd met een verhoogd risico op zowel gastrointestinale als extra-gastrointestinale maligniteiten; het Peutz-Jeghers syndroom en het Lynch syndroom.

Het Peutz-Jeghers syndroom (PJS) is een zeldzame aandoening gekenmerkt door mucocutane pigmentaties, gastrointestinale hamartomen, en een verhoogd risico op kanker. Een literatuurstudie toonde cumulatieve kankerrisico's variërend van 37 tot 93%, en relatieve kankerrisico's tussen de 9.9 en 18 in vergelijking met de algemene bevolking. Uit een grote cohort studie onder 133 Nederlandse PJS patiënten bleek het cumulatieve kanker risico 20% te zijn op de leeftijd van 40 jaar, oplopend naar 76% het 70e jaar. Het risico op gastrointestinale maligniteiten was 51% op de leeftijd van 70 jaar. Het kankerrisico in PJS patiënten bleek duidelijk verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (hazard ratio 9.0), evenals de mortaliteit (hazard ratio 3.50). Deze resultaten rechtvaardigen surveillance om maligniteiten en eventuele voorlopers daarvan in een vroeg stadium te detecteren om de overleving te verbeteren. Surveillance van PJS patiënten dient niet alleen gericht zijn op de vroege detectie van kanker, maar ook op de benigne hamartomen die onder andere tot invaginaties kunnen leiden. In het Nederlandse PJS cohort was het invaginatie-risico 50% op de leeftijd van 20 jaar, oplopend tot 75% op het 36e jaar. Vijfennegentig procent van alle invaginaties was in de dunne darm gelokaliseerd. De invaginaties werden veroorzaakt door poliepen met een mediane grootte van 35 mm (range 15-60 mm). Deze resultaten onderstrepen het belang van dunne darm surveillance met enteroscopische verwijdering van poliepen groter dan 10-15 mm, om invaginaties te voorkomen. In een prospectieve studie onder 13 PJS

patiënten hebben we aangetoond dat ballon-enteroscopie niet alleen veilig te gebruiken is voor de detectie en verwijdering van dunne darm poliepen, maar dat enteroscopische polypectomieën ook invaginaties (en laparotomieën) kunnen voorkomen. Tot slot liet een studie naar de kwaliteit van leven zien, dat PJS patiënten net zo veel angst en depressieve klachten ervaren als de algemene bevolking, maar ze ervaren een slechtere mentale gezondheid, meer beperkingen in het dagelijks leven door emotionele problemen en een slechtere algemene gezondheidsbeleving. Bovendien beïnvloedt de diagnose PJS de kinderwens in bijna een derde van de patiënten (geen of minder kinderen), met name onder vrouwen. De meeste PJS patiënten hebben een positieve mening over pre-implantatie genetische diagnostiek, en een negatieve mening over prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking in het geval van een foetus met PJS. Deze data laten zien het van belang is om patiënten met een erfelijk kanker syndroom zoals PJS, te informeren over de mogelijkheden van onder andere pre-implantatie genetische diagnostiek.

Het Lynch syndroom (LS) wordt veroorzaakt door mutaties in de mismatch repair genen, en is verantwoordelijk voor ongeveer 3% van alle colorectaal carcinomen (CRC). Vroege detectie van LS is van groot belang, met name voor gezonde familieleden, aangezien colonoscopische surveillance de morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk kan reduceren. Echter, de diagnose LS wordt gecompliceerd door het ontbreken van fenotypische kenmerken, en kiembaanmutatie-analyse van de mismatch repair genen is duur en tijdrovend. Daarom wordt mutatie-analyse voorafgegaan door moleculaire analyses van tumoren aan de hand van klinische en pathologische criteria waaronder de Bethesda criteria, om patiënten te selecteren voor mutatie-analyse. In dit proefschrift worden de moleculaire basis van LS, de moleculaire analyses, en de klinische en pathologische criteria uitvoerig beschreven. De gereviseerde Bethesda criteria zijn ontwikkeld om de detectie van LS te verbeteren door tumoren te selecteren voor MSI-analyse. MSI is het moleculaire kenmerk van LS in LS-geassocieerde tumoren. In dit proefschrift hebben we laten zien dat slechts in 14% van de patiënten die aan deze gereviseerde Bethesda criteria voldoen MSI-analyse wordt verricht, wat leidt tot onderdiagnostiek van LS. Omdat een aanzienlijk deel van alle LS patiënten niet als zodanig wordt herkend, hebben we prospectief de opbrengst bestudeerd van routinematige moleculaire analyses in tumoren van CRC en endometrium carcinoom patiënten  $\leq 70$  jaar. Tumorweefsel werd geanalyseerd op MSI, immunohistochemische expressie van de mismatch repair eiwitten, en MLH1-promoter methylatie. De analyses van 1117 CRC patiënten toonden 50 patiënten (4.5%) verdacht voor LS, waarvan 70% ouder was dan 50 jaar bij de CRC diagnose. Van 172 endometrium carcinoom patiënten waren er 10 (5.8%), allen ouder dan 50 jaar, verdacht voor LS. Deze resultaten laten zien dat jonge leeftijd geen bruikbaar criterium is om patiënten met endometrium carcinoom te selecteren voor MSI-analyse. Bovendien tonen deze resultaten dat routinematige moleculaire analyses er toe bij kunnen dragen dat meer LS patiënten worden opgespoord. De

kosteneffectiviteit van deze aanpak en de optimale leeftijdsgrens moeten in de toekomst bepaald worden. ◀