



## Samenvatting van het proefschrift

A. Goverde

"Lynch syndrome – Improving diagnostics and surveillance"

**Promotiedatum:** 26 september 2018

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotores:**

Prof. dr. R.M.W. Hofstra

Prof. dr. M.J. Bruno

**Copromotores:**

Dr. A. Wagner

Dr. M.C.W. Spaander

Dit proefschrift richt zich op Lynch syndroom, de meest voorkomende erfelijke aanleg voor darmkanker. Lynch syndroom is de oorzaak van 2-3% van alle darmkankers. Mensen met Lynch syndroom hebben niet alleen een verhoogd risico op darmkanker, maar ook op het ontwikkelen van andere tumoren, met name baarmoederkanker bij vrouwen. Periodieke controles kunnen het risico op darmkanker bij mensen met Lynch syndroom fors verlagen. Echter, om deze controles aan te kunnen bieden, is het opsporen van mensen met Lynch syndroom van groot belang.

Verschillende modellen die de kans kunnen berekenen dat een persoon Lynch syndroom heeft zijn beschikbaar. We hebben het PREMM5 model uitgebreid met de locatie van de darmkanker als nieuwe variabele, waarmee de algehele prestatie van het model verbeterde.

Specifiek weefselonderzoek op tumoren kan ook mensen met Lynch syndroom identificeren. We hebben aangetoond dat het kosteneffectief is om op deze manier te screenen op Lynch syndroom bij alle patiënten met darm- of baarmoederkanker tot 70 jaar.

Het identificeren van Lynch syndroom bij patiënten met adenomen (een

voorstadium van darmkanker) zou een hogere gezondheidswinst opleveren, omdat het ontstaan van kanker bij hen nog voorkomen kan worden. We hebben echter aangetoond dat routinematige screening op Lynch syndroom bij alle patiënten met adenomen in het bevolkingsonderzoek naar darmkanker niet effectief is.

De definitieve diagnose Lynch syndroom wordt gesteld wanneer een ziekteveroorzakende verandering (mutatie) in het DNA gevonden wordt. In sommige gevallen wordt een DNA-variant van onbekende betekenis gevonden waardoor de diagnose onzeker blijft. We hebben een functionele test geëvalueerd om dit soort varianten te classificeren.

Hoewel het kankerrisico bij Lynch syndroom patiënten sterk afhankelijk is van het betrokken gen, worden aan alle patiënten momenteel dezelfde controles aangeboden. Bij mensen met Lynch syndroom op basis van een mutatie in het *MSH6*-gen liep in onze studie het risico op een gevorderd adenoom of darmkanker langzamer op dan bij andere mensen met Lynch syndroom. Op basis van onze resultaten, behoeven mensen met een *MSH6*-mutatie waarschijnlijk minder frequente controles dan mensen met een mutatie in het *MLH1*-gen of *MSH2*-gen.