

- <sup>3</sup> Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-7.
- <sup>4</sup> Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L. Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study. *Diabetes Care* 1998;21:539-45.
- <sup>5</sup> Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- <sup>6</sup> Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Pyorala K. Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1985;28:22-7.
- <sup>7</sup> Betteridge DJ. Lipids, diabetes, and vascular disease: the time to act. *Diabet Med* 1989;6:195-218.
- <sup>8</sup> Turner RC, Cull C, Holman RR. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 2):136-45.
- <sup>9</sup> Feinstein AR. Clinical biostatistics. XXXV. The persistent clinical failures and fallacies of the UGDP study. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:78-93.
- <sup>10</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>11</sup> De Sonnaville JJJ, Bouma M, Colly LP, Deville W, Wijkel D, Heine RJ. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2-year follow-up study. *Diabetologia* 1997;40:1334-40.
- <sup>12</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- <sup>13</sup> Florez H. Pasos hacia la prevencion primaria de la diabetes mellitus tipo II. Algunas consideraciones epidemiologicas. *Invest Clin* 1997;38:39-52.
- <sup>14</sup> UK Prospective Diabetes Study UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- <sup>15</sup> UK Prospective Diabetes Study UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- <sup>16</sup> Wolffenbuttel BHR. Type 2 diabetes mellitus. Aspects of complications and treatment. *Neth J Med* 1993;43:187-99.
- <sup>17</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- <sup>18</sup> Wolffenbuttel BHR, Huijberts MSP, Heesen BJ, Leurs PB, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Goede instelling van diabetes mellitus verkleint de kans op diabetische complicaties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2179-83.
- <sup>19</sup> Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. *Diabet Med* 1988;5:275-81.
- <sup>20</sup> Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, Grauw WJC de, Cromme PVM, Reenders K, et al. NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.

Aanvaard op 4 maart 1999

## Capita selecta

### *Genetica van darmkanker. I. Non-polyposis- en polyposisvormen van erfelijke darmkanker*

f.h.menko, g.griffioen, j.th.wijnen, c.m.j.tops, r.fodde en h.f.a.vasen

Darmkanker (dikkedarmkanker, colorectal carcinoom) is de verzamelnaam voor een heterogene groep aandoeningen. Er zijn vele oorzaken van darmkanker. In het algemeen is de oorzaak gelegen in een combinatie van aanleg- en omgevingsfactoren. Over 'erfelijke darmkanker' wordt gesproken als erfelijke aanleg de hoofdoorzaak van de ziekte is. In deze gevallen is het overervingspatroon als regel autosomaal dominant met hoge penetrantie (de kans dat een drager van de aanleg klinische verschijnselen krijgt, is hoog) en variabele expres-

Zie ook de artikelen op bl. 1207 en 1211.

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

sie (de aard en de ernst van de verschijnselen varieert). De patiënt is hierbij drager van een pathogene genmutatie die in alle lichaamscellen aanwezig is en aan het nageslacht kan worden overgedragen, een zogenaamde kiembaanmutatie. Het betreft als regel een mutatie in een tumorsuppressorgen. Voor onderzoek naar een kiembaanmutatie worden witte bloedcellen gebruikt.

Historisch gezien zijn aan het onderzoek van de erfelijke darmtumoren twee fasen te onderscheiden. De eerste is de periode tot ongeveer 1990, waarin de kennis over erfelijke darmkanker was gebaseerd op klinische beschrijvingen van patiënten en van het patroon van voorkomen van darmkanker in families. Zo rapporteerde Warthin in 1913 het beeld van wat nu hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom (HNPCC) wordt ge-

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Klinische Genetica en Antropogenetica, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Dr.F.H.Menko, klinisch geneticus.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr.G.Griffioen, gastro-enteroloog.

Sectie Antropogenetica: J.Th.Wijnen en dr.R.Fodde, moleculair-genetici;

dr.C.M.J.Tops, moleculair-bioloog.

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden.

Dr.H.F.A.Vasen, internist.

Correspondentieadres: dr.F.H.Menko (e-mail: fh.menko.humgen@med.vu.nl).

### samenvatting

- Ongeveer 5% van alle gevallen van darmkanker berust op een autosomaal dominant overervende predispositie met hoge penetrantie.
- De patiënt is hierbij drager van een pathogene genmutatie die in alle lichaamscellen aanwezig is en aan het nageslacht kan worden overgedragen, een zogenaamde kiembaanmutatie. Het betreft als regel een mutatie in een tumorsuppressorgen.
- Op grond van de klinische verschijnselen kunnen drie hoofdgroepen erfelijke darmkanker worden onderscheiden: (a) syndromen zonder polyposis (vooral hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom; HNPCC), (b) syndromen met adenomateuze polyposis (vooral familiale adenomateuze polyposis; FAP) en (c) syndromen met hamartomateuze polyposis.
- Recentelijk zijn de belangrijkste gendefecten die aan deze syndromen ten grondslag liggen, geïdentificeerd. Hierdoor kan in ongeveer de helft van de families met HNPCC of FAP bij patiënten met darmkanker het oorzakelijke gendefect worden aangetoond en vervolgens bij hun gezonde familieleden door bloedonderzoek worden bepaald wie wel en wie geen drager van deze erfelijke aanleg is.
- Preventieve maatregelen kunnen aldus worden toegespitst op de familieleden met een bewezen hoog risico op darmkanker.

noemd.<sup>1</sup> Peutz (in 1921) en Jeghers et al. (in 1949)<sup>2</sup> beschreven een syndroom dat later naar hen werd genoemd. Gardner beschreef in de jaren vijftig kenmerken van familiale adenomateuze polyposis, sindsdien ook wel aangeduid als 'Gardner-syndroom'.<sup>3</sup> In de tweede fase, die begon in 1990, wordt de erfelijke achtergrond van de bekende erfelijke vormen van darmkanker op DNA-niveau opgehelderd. De belangrijkste genafwijkingen die ten grondslag liggen aan deze syndromen, worden geïdentificeerd. Hierdoor is nu in vele families met erfelijke darmkanker DNA-diagnostiek mogelijk: bij de patiënten kan het oorzakelijke gendefect worden aangetoond en vervolgens kan bij hun gezonde familieleden door bloedonderzoek worden bepaald wie wel en wie geen drager van deze erfelijke aanleg is (presymptomatische DNA-diagnostiek). Onlangs is ook onderzocht in hoeverre erfelijke aanleg een rol speelt bij andere categorieën patiënten met darmkanker, zoals patiënten met sporadische darmkanker op jonge leeftijd.

In dit artikel geven wij een overzicht van de genetica van de drie hoofdgroepen van erfelijke darmkanker, met de nadruk op klinische toepassingen. Zeldzame erfelijke vormen van darmkanker blijven buiten beschouwing.

### erfelijke darmkanker

In tabel 1 zijn de belangrijkste subgroepen erfelijke darmkanker weergegeven. Van deze syndromen is de oorzaak thans voor een groot deel op DNA-niveau opgehelderd. Dat wil niet zeggen dat nu in alle families met deze aandoeningen de oorzaak door DNA-diagnostiek kan worden vastgesteld. Een aantal mutaties in de betreffende genen kan met de huidige technieken van DNA-diagnostiek niet worden opgespoord; bovendien kunnen nog andere dan de nu bekende genen betrokken

zijn bij de genoemde ziektebeelden. Thans kan in ongeveer de helft van families met HNPCC en in ongeveer 65% van de families met familiale adenomateuze polyposis (FAP) de pathogene mutatie worden aangetoond.<sup>4,5</sup> Presymptomatische DNA-diagnostiek in families met HNPCC en met FAP wordt thans toegepast in de kliniek.<sup>6,7</sup> In families waarin de oorzakelijke kiembaanmutatie bij de patiënten is aangetoond, kan bij de gezonde familieleden worden vastgesteld wie van hen de aanleg wel en wie deze niet draagt. Preventieve maatregelen kunnen vervolgens worden gericht op degenen die feitelijk drager blijken van de genmutatie. Voor de familieleden die geen drager blijken te zijn, kunnen verdere controles achterwege blijven. Dit betekent bijvoorbeeld bij HNPCC dat de periodieke colonoscopieën nog maar bij de helft van de familieleden die tot dan toe periodiek werden onderzocht, hoeven te worden voortgezet.

Indien bij HNPCC of bij FAP geen oorzakelijke mutatie wordt gevonden, bestaat er voor een klein aantal families nog de mogelijkheid van koppelingsonderzoek. Hierbij wordt met behulp van DNA-markers in het gebied van het betreffende gen (bijvoorbeeld het adenomateuze polyposis coli (APC)-gen) de overerving van deze markers over de generaties gevolgd. De betrouwbaarheid van koppelingsonderzoek is alleen hoog in grote families als bij vele aangedane familieleden in opeenvolgende generaties bloedonderzoek kan worden verricht. Om die reden is het aantal families waarin het risico op basis van koppelingsonderzoek kan worden vastgesteld, gering.<sup>7</sup>

De klinische expressie van de erfelijke tumorsyndromen varieert sterk, zowel tussen als binnen families. Dit geldt bijvoorbeeld voor de leeftijd waarop de ziekte tot uiting komt en voor de ernst van de aandoening. De oorzaak van deze variabiliteit moet worden gezocht in vier factoren: (a) kenmerken van de genmutatie (genotype-

TABEL 1. Indeling van erfelijke darmkanker: klinische beelden en genetische oorzaken

<i>klinisch beeld</i>	<i>gendefect in</i>	<i>chromosoom- lokalisatie</i>
<i>zonder polyposis: er zijn 1-5 adenomen</i>		
hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom (HNPCC; synoniem: Lynch-syndroom; subgroep: Muir-Torres-syndroom)	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i> <i>MSH6</i>	2p 3p 2q 7p 2p
<i>met adenomateuze polyposis: er zijn vele adenomen, vaak &gt; 100</i>		
familiaire adenomateuze polyposis (FAP)	<i>APC</i>	5q
atypische of 'attenuated' FAP (AFAP)	<i>APC</i>	5q
Turcot-syndroom	<i>APC*</i>	
<i>met hamartomateuze polyposis: er zijn vele hamartomen, vaak &gt; 100</i>		
Peutz-Jeghers-syndroom	<i>LKB1</i>	19p
Cowden-syndroom	<i>PTEN</i>	10q
juvenile polyposis	<i>SMAD4</i> <i>PTEN</i>	18q 10q

\*Er zijn ook andere vormen van het Turcot-syndroom.

fenotypecorrelaties), (b) andere aanlegfactoren van het betreffende individu (modificerende genen), (c) interactie tussen aanleg- en omgevingsfactoren (bijvoorbeeld dieet) en (d) toeval.

Uit epidemiologische onderzoeken is een duidelijk verband naar voren gekomen tussen het voedingspatroon in verschillende populaties en de kans op het ontstaan van darmkanker.<sup>8</sup> Voorts is bekend dat gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen de kans op darmpoliepen kan verminderen.<sup>9</sup> Thans wordt in een Europees onderzoek bij FAP het effect van acetylsalicylzuur in combinatie met een dieetsupplement onderzocht. Een dergelijk interventieonderzoek wordt ook bij HNPCC uitgevoerd.<sup>10</sup> Er zijn, in afwachting van resultaten uit deze onderzoeken, vooralsnog weinig argumenten om een voedingsadvies te geven aan individuen met een verhoogd genetisch risico op darmkanker.<sup>11</sup>

### erfelijke darmkanker zonder polyposis

Ongeveer 2% (1-5%) van alle gevallen van darmkanker berust op HNPCC (synoniem: Lynch-syndroom). Bij HNPCC bestaat er een autosomaal dominant erfelijke aanleg voor darmkanker, baarmoederkanker (kanker van het endometrium) en een aantal andere tumoren. De huidige inzichten in HNPCC zijn grotendeels gebaseerd op de analyse van grote 'klassieke' HNPCC-families. Darmkanker treedt in deze families op jonge leeftijd (gemiddeld circa 40 jaar) op. Het 'lifetime'-risico op darmkanker bedraagt ongeveer 80% en dat voor baarmoederkanker 30-40%.<sup>12-13</sup> Bij HNPCC ontstaan in het algemeen weinig (< 5) adenomen in de darm, vermoedelijk niet meer dan in de algemene bevolking optreden. Het biologische gedrag van deze adenomen is echter anders dan van sporadische adenomen: ze ondergaan relatief snel maligne veranderingen.<sup>14</sup> Hoewel er bij HNPCC dus een snelle progressie van adenoom naar carcinoom is, lijkt de overlevingskans van darmkanker bij HNPCC gunstiger dan de overlevingskans van sporadische darmkanker. De resultaten van de onderzoeken over de prognose van HNPCC kunnen echter zijn vertekend door selectie van de families.<sup>15</sup>

Niet-erfelijke darmkanker is meestal in het distale deel van de dikke darm (colon descendens, sigmoïd en rectum) gelokaliseerd. De maligne darmtumoren bij HNPCC ontstaan daarentegen in 60% van de gevallen in het proximale gedeelte (coecum, colon ascendens en colon transversum). Bij ongeveer 25% van de patiënten met HNPCC treden multipole primaire darmtumoren op.

Bij HNPCC kunnen ook andere tumoren dan darmkanker en baarmoederkanker voorkomen. Dit betreft kanker van de maag, urinewegen, dunne darm, ovarium, hersenen en huid (talgklier). In de families met deze huidtumoren wordt de diagnose 'Muir-Torre-syndroom' gesteld.<sup>12</sup> Borstkanker maakt als regel geen deel uit van HNPCC; in enkele families zou borstkanker echter een uiting van het syndroom kunnen zijn.<sup>16</sup>

Voor de klinische omschrijving van HNPCC-families zijn in internationaal verband de zogenaamde Amsterdam-criteria opgesteld (tabel 2).<sup>17</sup> Daarbij moet wor-

TABEL 2. Amsterdam-criteria voor de diagnose 'hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom' (HNPCC)<sup>17</sup>

vóórkomen van histologisch bewezen darmkanker bij tenminste 3 naaste verwanten in opeenvolgende generaties\* tenminste één van de patiënten is jonger dan 50 jaar bij het stellen van de diagnose  
familiaire adenomateuze polyposis is uitgesloten

\*Eén van de patiënten is eerstegraadsverwant van de andere twee; voorbeelden: (a) darmkanker bij een man, zijn broer en zijn moeder, (b) darmkanker bij een vrouw, haar vader en vaders vader.

den aangetekend dat ook het voorkomen van darm- en baarmoederkanker bij naaste verwanten (of van één van de andere hiervoor genoemde tumoren) kan wijzen op HNPCC.<sup>18</sup>

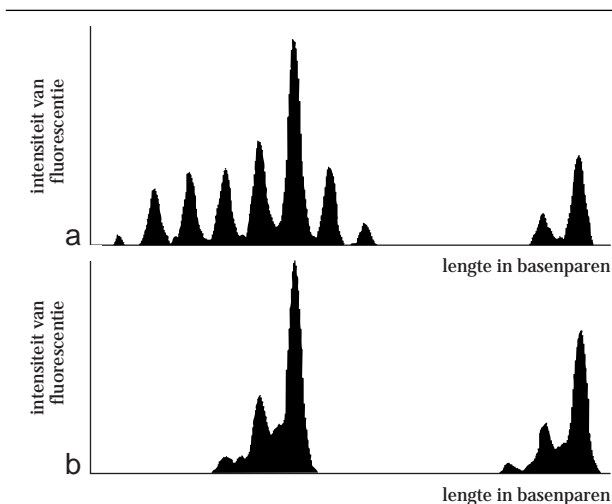
Er zijn thans vijf verschillende genen bekend die met HNPCC samenhangen (zie tabel 1). Deze genen behoren tezamen tot de klasse van DNA-'mismatch-repair'-genen. Normaliter zijn deze genen betrokken bij herstel van fouten die kunnen optreden bij de replicatie van het DNA. Defecten in deze herstelmechanismen leiden tot het HNPCC-syndroom. In vele Nederlandse HNPCC-families zijn het *MSH2*- en het *MLH1*-gen bij de ziekte betrokken: thans kan in ongeveer 50% van de Nederlandse HNPCC-families die voldoen aan de Amsterdam-criteria, een oorzakelijke *MSH2*- of *MLH1*-mutatie worden aangetoond.<sup>4 19 20</sup>

De stoornis in DNA-herstel bij HNPCC wordt weerspiegeld in een bepaald genetisch kenmerk van de maligne darmtumoren: microsatellietinstabiliteit (MSI). Microsatellieten zijn korte repeterende DNA-sequenties die op vele plaatsen in het DNA voorkomen. Indien de lengte van deze microsatellieten in darmtumoren anders is dan in het normale weefsel, wordt gesproken van microsatellietinstabiliteit. Diagnostiek ernaar wordt verricht op tumorweefsel en op het begeleidende normale weefsel en vindt plaats in nauwe samenwerking met de patholoog (figuur).

Een hoge graad van microsatellietinstabiliteit (MSI-H) wordt bij klassieke HNPCC in vrijwel alle maligne darmtumoren gevonden, maar bij sporadische darmkanker in slechts 10-15% van de gevallen. Daarmee is het vinden ervan in een maligne darmtumor een aanwijzing voor de diagnose 'HNPCC'.<sup>21</sup> Een alternatieve, nog experimentele, methode om tumorweefsel te onderzoeken op deficiënte DNA-reparatie is direct onderzoek op DNA-mismatch-repair-eiwitten, door middel van immunohistochemische kleuringen. Er is een goede correlatie gevonden tussen het MSI-H-fenomeen en verminderde expressie van *MSH2* en *MLH1*.<sup>22</sup>

De hiervoor genoemde gegevens over de genetische achtergrond van HNPCC zijn gebaseerd op onderzoeken van een betrekkelijk kleine groep geselecteerde families. Naarmate in meer families waarin darmkanker frequent voorkomt, DNA-diagnostiek wordt verricht, komt een gedifferentieerder beeld van de erfelijke achtergrond van deze families naar voren. Dit komt in het tweede artikel nader aan de orde.<sup>23</sup>

In Nederland wordt als regel bij HNPCC aan familie-



Voorkomen van een verhoogd aantal korte DNA-sequenties als teken van gestoord DNA-herstel: microsatellietinstabiliteit (MSI). DNA geïsoleerd uit paraffinecoupes van darmtumoreweefsel (a) toont, vergeleken met DNA uit normaal weefsel (b) van dezelfde patiënt, extra allelen (pieken); deze geven de instabiliteit van de betreffende marker weer. Links en rechts zijn beide allelen van locus D2S123 weergegeven.

leden met een hoge kans op de aandoening periodieke colonoscopie geadviseerd, te starten vanaf de leeftijd van 20-25 jaar, met een maximuminterval tussen de onderzoeken van 2 jaar. In een Amerikaans consensusrapport werd vastgesteld dat het optimale interval tussen de colonoscopieën bij HNPCC onbekend is.<sup>11</sup> Er wordt daarom voor de optimale frequentie een spreiding van eens per jaar tot eens per 3 jaar opgegeven. Het blijkt echter dat naarmate de periode tussen de controles groter is, de kans op intervalkanker toeneemt.<sup>24</sup> In Nederland wordt daarom als maximuminterval 2 jaar aangehouden, overeenkomstig de richtlijnen van de internationale HNPCC-groep.<sup>25</sup> Periodieke colonoscopie en poliepectomie bij HNPCC reduceren waarschijnlijk de kans op het optreden van en het overlijden ten gevolge van darmkanker.<sup>26</sup> Hoewel deze verrichtingen de standaardmethode van preventie vormen bij HNPCC, komt soms preventieve colectomie in aanmerking, vooral indien er steeds weer darmpoliepen aanwezig zijn.

Vanwege de hoge kans op baarmoederkanker wordt aan vrouwen uit families met HNPCC tevens 1-2-jaarlijks gynaecologisch onderzoek aanbevolen (lichamelijk onderzoek en transvaginale echoscopie), vanaf de leeftijd van 30-35 jaar.<sup>25</sup> Dit onderzoek lijkt in het bijzonder van belang indien er baarmoederkanker in de betreffende familie voorkomt, bij bewezen dragerschap van een DNA-mismatch-repair-genmutatie of na vroegere behandeling wegens darmkanker.

Indien de patiënt zich presenteert met darmkanker bestaat de behandeling uit subtotale colectomie (in plaats van een beperkte darmresectie) gezien de hoge kans op een tweede primaire darmtumor. Bij vrouwelijke HNPCC-patiënten wordt eventueel preventieve hysterectomie verricht.<sup>12</sup>

Bij HNPCC zijn enkele aanwijzingen gevonden voor correlaties tussen het genotype en het fenotype. Zo zouden bepaalde tumoren vaker bij *MLH1*- dan bij *MSH2*-mutaties optreden.<sup>27</sup> Vooral nog is echter bij HNPCC het beleid voor families met *MLH1*-mutaties niet anders dan voor die met *MSH2*-mutaties.

### erfelijke darmkanker met adenomateuze polyposis

Bij ongeveer 1% van de patiënten met darmkanker is de oorzaak familiäre adenomateuze polyposis (FAP). Bij klassieke FAP ontstaan vanaf jonge leeftijd (5-15 jaar) multipole adenomateuze poliepen in de dikke darm. Geleidelijk ontstaan meer dan 100 van deze adenomen. Indien geen preventieve maatregelen worden genomen, is de kans dat darmkanker optreedt vrijwel 100%. De gemiddelde leeftijd waarop darmkanker wordt vastgesteld, is ongeveer 40 jaar. Er is geen verschil gevonden in de prognose van darmkanker bij patiënten met FAP en de prognose van sporadische darmkanker.<sup>15</sup>

Het overervingspatroon van FAP is (evenals het overervingspatroon van HNPCC) autosomaal dominant met hoge penetrantie. FAP is een gegeneraliseerde aandoening, waarbij vele orgaansystemen betrokken kunnen zijn. Zo kunnen desmoïdtumoren, duodenumkanker en schildklierkanker optreden en, op de kinderleeftijd, hepatoblastoom. Een onschuldig klinisch kenmerk is congenitale hypertrofie van het retina-pigmentepitheel; vanwege dit kenmerk kan bij sommige patiënten door oogheelkundig onderzoek de aanleg voor FAP worden vastgesteld.<sup>28</sup>

Uit koppelingsonderzoeken blijkt dat FAP in vrijwel alle families wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het *APC*-gen. Met de huidige technieken van mutatiediagnostiek kan in ongeveer 65% van de families met FAP het oorzakelijke gendefect ook feitelijk worden aangetoond.<sup>5-7</sup>

Bij FAP wordt aan kinderen van patiënten met een hoog risico op de aandoening tweejaarlijkse sigmoidoscopie geadviseerd, vanaf de leeftijd van 10-12 jaar. Als polyposis wordt vastgesteld, wordt preventieve colectomie verricht, gevolgd door het aanleggen van een ileo-rectale of ileoanale anastomose, als regel rond de leeftijd van 20 jaar.<sup>28</sup> Periodiek onderzoek op duodenumpoliepen bij FAP kan bestaan uit gastroduodenoscopie vanaf 30-jarige leeftijd met een interval van 1 tot 3 jaar, afhankelijk van de bevindingen bij endoscopie. Dit onderzoek is optioneel gezien het relatief lage risico op duodenumkanker (3-4% tot 70 jaar), de belasting van het periodieke onderzoek en de onzekerheden aangaande de behandeling van duodenumadenomen.<sup>29</sup>

De klinische expressie van FAP is sterk variabel: soms zijn er minder dan de verwachte 100 adenomen in de dikke darm; in deze gevallen spreekt men over atypische of 'attenuated' FAP (AFAP). Als darmkanker in een familie gepaard gaat met het voorkomen van multipole, maar relatief weinig poliepen, kan het onderscheid tussen een 'polyposis'- en een 'non-polyposis'-syndroom klinisch moeilijk zijn. In tabel 3 staan ter vergelijking kenmerken van klassieke FAP, AFAP en klassieke



TABEL 3. Kenmerken van 3 erfelijke vormen van darmkanker: klassieke familiale adenomateuze polyposis (FAP), atypische of 'attenuated' FAP (AFAP) en klassiek hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom (HNPCC)

kenmerk	FAP	AFAP	HNPCC
aantal adenomateuze darmpoliepen	> 100	1 tot 100	1-5
plaats darmpoliepen	verspreid	voornamelijk proximaal	verspreid
leeftijd bij optreden van darmpoliepen (in jaren)	5-35	5 tot 35	> 20
plaats darmkanker	meestal distaal	meestal proximaal	meestal proximaal
gemiddelde leeftijd bij optreden van darmkanker (in jaren)	40	55	40
genetische oorzaak	APC-genmutatie	APC-genmutatie	mutatie in een DNA-'mismatch-repair'-gen
MSI-H-fenomeen in de maligne darmtumor	meestal afwezig	meestal afwezig	meestal aanwezig

MSI-H = hoge graad van microsattelietinstabiliteit: verhoogd aantal korte repeterende DNA-sequenties in het DNA; dit duidt op een stoornis in DNA-herstel.

HNPCC. Wat betreft het periodieke darmonderzoek wordt bij AFAP de voorkeur gegeven aan colonoscopie boven sigmoidoscopie. Bij AFAP is, indien het aantal darmpoliepen gering is, profylactische colectomie niet altijd geïndiceerd.<sup>30</sup>

De variabele klinische expressie van FAP is ten dele terug te voeren op de plaats in het APC-gen waar zich de mutatie bevindt. Deze plaats bepaalt de grootte van het abnormale eiwitproduct en daarmee het functionele effect van de mutatie. Zo zijn er correlaties gevonden tussen de plaats van de mutatie en het aantal poliepen in de darm, de leeftijd waarop darmkanker optreedt, de kans op het optreden van een desmoïdtumor en de kans op congenitale hypertrofie van het retina-pigmentepitheel.<sup>31</sup> Mogelijk zijn deze bevindingen van nut voor het klinische beleid. Zo is voorgesteld om bij de keuze tussen colectomie met ileorectale dan wel ileoanale anastomose, de voornaamste chirurgische opties bij FAP, de plaats van de oorzakelijke APC-mutatie mee te laten wegen in de besluitvorming.<sup>30</sup> Ook modifierende genen beïnvloeden de klinische expressie van FAP. Er zijn aanwijzingen gevonden dat een gen op chromosoom 1 mede bepalend is voor de ernst van de polyposis in het duodenum.<sup>32</sup>

Het Turcot-syndroom is lang beschouwd als een zeldzaam autosomaal recessief syndroom, waarbij polyposis van de darm en hersentumoren tezamen voorkomen. Bij FAP en bij HNPCC kunnen echter ook hersentumoren optreden. In de recente literatuur wordt de term 'Turcot-syndroom' vaak als overkoepelend begrip gebruikt voor alle gevallen waarin een hersentumor voorkomt tezamen met multipole adenomen in de dikke darm, of het nu gaat om FAP, om HNPCC of om een autosomaal recessieve vorm van het syndroom.<sup>34</sup>

#### erfelijke darmkanker met hamartomateuze polyposis

Het zeldzame Peutz-Jeghers-syndroom wordt gekenmerkt door hamartomen in de dunne en dikke darm en abnormale pigmentaties op de lippen, het mondslijmvlies en de vingertoppen. Er is een verhoogde kans op darmkanker en op andere maligniteiten. Gezien deze verhoogde kans op kanker wordt aan patiënten met dit syndroom preventief periodiek onderzoek geadviseerd.

In de meeste families wordt een kiembaanmutatie in het *LKBI*-gen op chromosoom 19p gevonden.<sup>35</sup>

De belangrijkste verschijnselen van het Cowden-syndroom zijn borstkanker en schildklierkanker in combinatie met typerende afwijkingen van de huid en de slijmvliezen. Bij dit syndroom komen multipole hamartomateuze poliepen in de darm voor. Darmkanker is slechts enkele keren gerapporteerd bij patiënten met dit syndroom. In de meeste families met het Cowden-syndroom wordt een kiembaanmutatie in het *PTEN*-gen op chromosoom 10q gevonden.<sup>36</sup>

Bij juveniele polyposis ontstaan in de dikke darm vele (50-200) poliepen met een kenmerkend histologisch beeld. Bij dit syndroom is het *SMAD4*-gen op chromosoom 18q betrokken. In sommige families met juveniele polyposis is een *PTEN*-mutatie aangetoond. Mogelijk gaat het in deze laatste gevallen om varianten van het Cowden-syndroom.<sup>37</sup>

De figuur werd ter beschikking gesteld door dr.J.J.P.Gille, molecuulair-geneticus, afd. Klinische Genetica en Antropogenetica, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.

#### abstract

##### *Genetics of colorectal cancer. I. Non-polyposis and polyposis forms of hereditary colorectal cancer*

– About 5% of colorectal cancer cases are due to an autosomal dominant genetic predisposition with high penetrance.

– In this condition, the patient is carrier of a pathogenic gene mutation present in all body cells which can be transmitted to descendants, a so-called germ line mutation. The mutation is usually present in a tumour suppressor gene.

– Three subgroups of hereditary colorectal cancer can be distinguished on the basis of the clinical characteristics: (a) syndromes without polyposis (mostly hereditary non-polyposis colorectal carcinoma; HNPCC), (b) syndromes with adenomatous polyposis (mostly familial adenomatous polyposis; FAP) and (c) syndromes with hamartomatous polyposis.

– Recently, the main gene defects which underlie these syndromes were identified. Consequently, it is possible in approximately half the families with HNPCC or FAP in patients with colorectal cancer to demonstrate the causative gene defect and subsequently, by blood testing of healthy relatives to determine who is and is not a carrier of this hereditary condition.

– Thus, preventive measures can be directed toward family members with a demonstrable high risk of large bowel cancer.

#### Literatuur

- 1 Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913;12:546-55.
- 2 Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. A syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949;241:993-1005, 1031-6.
- 3 Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet* 1951;3:167-76.
- 4 Wijnen J, Meera Khan P, Vasen H, Klift H van der, Mulder A, Leeuwen-Cornelisse I van, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997;61:329-35.
- 5 Luijt RB van der, Meera Khan P, Vasen HFA, Tops CMJ, Leeuwen-Cornelisse ISJ van, Wijnen JTh, et al. Molecular analysis of the APC gene in 105 Dutch kindreds with familial adenomatous polyposis: 67 germline mutations identified by DGGE, PTT, and Southern analysis. *Hum Mutat* 1997;9:7-16.
- 6 Menko FH, Wijnen JTh, Meera Khan P, Vasen HFA, Oosterwijk MH. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncology* 1996;10:71-6.
- 7 Tops C. Presymptomatic DNA diagnosis of familial adenomatous polyposis [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1996.
- 8 Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1996;25:717-35.
- 9 Sandler RS, Galanko JC, Murray SC, Helm JF, Woosley JT. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1998;114:441-7.
- 10 Burn J, Chapman PD, Bishop DT, Mathers J. Diet and cancer prevention: the Concerted Action Polyp Prevention (CAPP) studies. *Proc Nutr Soc* 1998;57:183-6.
- 11 Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997;277:915-9.
- 12 Lynch HT, Smyrk T, Lynch J. An update of HNPCC (Lynch syndrome). *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:84-99.
- 13 Vasen HFA, Wijnen JTh, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-7.
- 14 Jass JR. Colorectal adenomas in surgical specimens from subjects with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Histopathology* 1995;27:263-7.
- 15 Aarnio M, Mustonen H, Mecklin J-P, Järvinen HJ. Prognosis of colorectal cancer varies in different high-risk conditions. *Ann Med* 1998;30:75-80.
- 16 Risinger JI, Barrett JC, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Molecular genetic evidence of the occurrence of breast cancer as an integral tumor in patients with the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer* 1996;77:1836-43.
- 17 Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- 18 Menko FH, Verheijen RHM, Everhardt E, Louwé LA, Wijnen JTh, Band SC, et al. Endometrial cancer in four sisters: report of a kindred with presumed cancer family syndrome. *Gynecol Oncol* 1994;54:171-4.
- 19 Wijnen J, Klift H van der, Vasen H, Meera Khan P, Menko F, Tops C, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC [letter]. *Nat Genet* 1998;20:326-8.
- 20 Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer [letter]. *Nat Genet* 1997;17:271-2.
- 21 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Meera Khan P, et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
- 22 Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56:4836-40.
- 23 Menko FH, Griffioen G, Wijnen JTh, Tops CMJ, Fodde R, Vasen HFA. Genetica van darmkanker. II. Erfelijke achtergrond van sporadische en familiale darmkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1207-11.
- 24 Vasen HFA, Nagengast FM, Meera Khan P. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) [letter]. *Lancet* 1995;345:1183-4.
- 25 Weber T. Clinical surveillance recommendations adopted for HNPCC. *Lancet* 1996;348:465.
- 26 Järvinen HJ, Mecklin J-P, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405-11.
- 27 Jäger AC, Bisgaard ML, Myrhøj T, Bernstein I, Rehfeld JF, Nielsen FC. Reduced frequency of extracolonic cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with monoallelic hMLH1 expression. *Am J Hum Genet* 1997;61:129-38.
- 28 Bülow S. Familial adenomatous polyposis. *Ann Med* 1989;21:299-307.
- 29 Griffioen G, Bus PJ, Vasen HFA, Verspaget HW, Lamers CBHW. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:85-91.
- 30 Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998;62:1290-301.
- 31 Fodde R, Meera Khan P. Genotype-phenotype correlations at the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Crit Rev Oncog* 1995;6:291-303.
- 32 Vasen HFA, Luijt RB van der, Slors JFM, Buskens E, Ruiter P de, Baeten CGM, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:433-5.
- 33 Tomlinson IPM, Neale K, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS, et al. A modifying locus for familial adenomatous polyposis may be present on chromosome 1p35-p36. *J Med Genet* 1996;33:268-73.
- 34 Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
- 35 Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-7.
- 36 Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
- 37 Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998;280:1086-8.

Aanvaard op 9 maart 1999

## Bladvulling

### Vooruitgang

Wij hebben hiervoor gezien, dat bij de hoogste vormen der apen het canalis atlantis verdwijnt. Normaal doorloopt nu bij den mensch de art. vertebralis nog slechts het in stand gebleven begin van dat kanaal n.l. het foramen transversarium. Doch ook dit vindt men bij den mensch niet in alle gevallen meer aanwezig. Het komt n.l. voor dat de voorste begrenzing er van niet tot ontwikkeling komt.

(Ned Tijdschr Geneesk 1899;43:631.)