

## De betekenis van mismatch repair deficiëntie voor Lynch syndroom en therapiekeuze

Marjolijn Ligtenberg  
Laboratorium specialist klinische genetica  
Klinisch moleculair biolog in de Pathologie

Moleculaire dag WMDP 16-1-2015

Radboudumc

## Disclosure conflicts of interest speaker

(potential) conflicts of interest	see below
For this meeting possible relevant relationships with companies	Names of companies
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Research funding</li> <li>• Fee or other financial allowances</li> <li>• Share holder</li> <li>• Other relationships; .....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AstraZeneca, Merck</li> <li>• AstraZeneca</li> <li>• n.a.</li> <li>• n.a.</li> </ul>

Radboudumc

## Microsatelliet instabiliteit

Normaal weefsel

ctggcttgcacacacacacattgcatgca

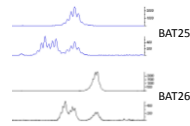
tumor weefsel

ctggcttgcacacacacacattgcatgca

ctggcttgcacacacacacattgcatgca

ctggcttgcacacacacacacattgcatgca

ctggcttgcacacacacacacattgcatgca

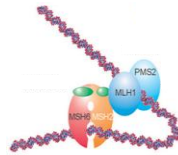


Standaard markerset: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27 / MONO-27

MSI-high: MMR defect

Radboudumc

## Immunohistochemie voorspelt ook aangedane gen



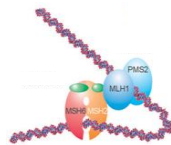
	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
MLH1 -				
PMS2 -				
MSH2 -				
MSH6 -				

Radboudumc

## Onderliggende oorzaak MMR-deficientie

Inactivatie van DNA mismatch repair eiwitten

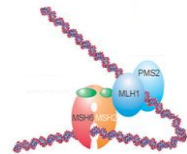
- **Kiembaan defect:** Lynch syndrome
- **Tumor specifieke** bialele somatische inactivatie MMR genen



Radboudumc

## Lynch syndroom

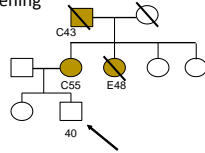
- Inactiverende mutaties in DNA mismatch repair genen *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* en *MSH6*
  - Nonsense
  - Splice site
  - Frameshift
  - Exon deletie/duplicatie
  - Soms missense
- Ook erfelijke hypermethylering
  - 3' *EPCAM* deletie >> inactivatie *MSH2*
  - Onbekende oorzaak >> inactivatie *MLH1*



Radboudumc

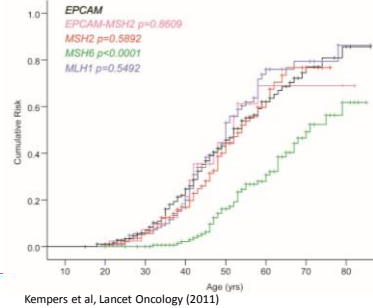
## Lynch syndroom

- Autosomaal dominante genetische aandoening
- Risico:
  - colorectaal kanker 25-70%
  - endometrium kanker 13-54%
  - Ovarium, nierbekken, maag 1-15%
- Relatief jonge diagnose leeftijd
- Relatief vaak meerdere primaire tumoren
- Weinig adenomen (Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer)
- Vaak meerdere aangedane familieleden
- Tumoren: microsatelliet instabiliteit verlies MMR eiwitten



Radboudumc

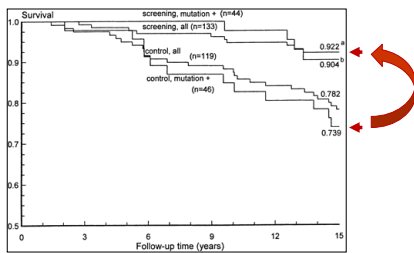
## Cumulatief risico op colorectaal kanker



Radboudumc

## Surveillance in Lynch syndrome

- Colonoscopy 1x 1-2 year starting at 25 yr



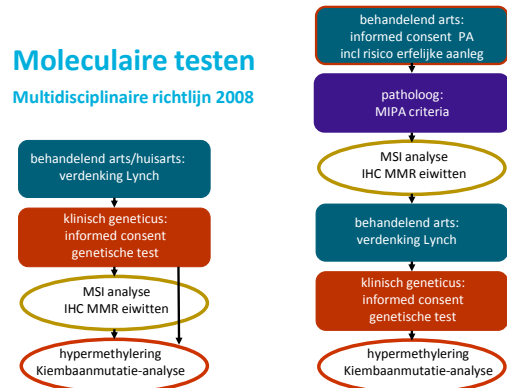
>> CRC mortality reduction by 65% in 15 years.

Järvinen et al. Gastroenterology 2000;118:829-834

Radboudumc

## Moleculaire testen

### Multidisciplinaire richtlijn 2008



## Selectie van tumoren t.b.v. MIPA analyse

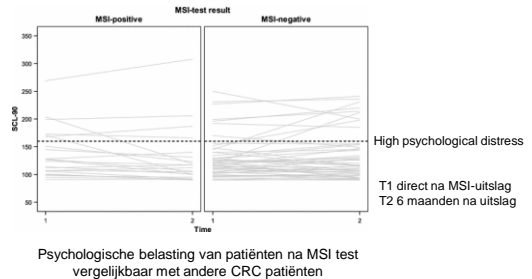
- CRC < 50 jaar
- Endometriumcarcinoom < 50 jaar
- Tweede CRC < 70 jaar
- CRC < 70 met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een Lynch syndroom geassocieerde tumor (baarmoeder, maag, dunne darm, galgallen, eierstokken, hogere urinewegen, talgklieren)

tumor verdacht op basis van familiegegevens:  
geen MIPA, maar verwijzing naar klinisch geneticus

Radboudumc

Richtlijn erfelijke darmkanker 2008, www.oncoline.nl

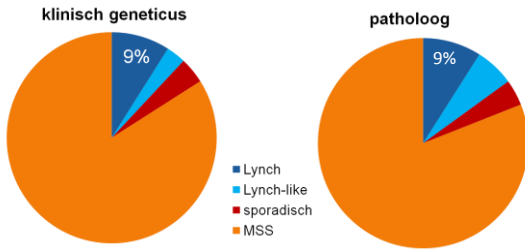
## Ervaringen van patiënten met MIPA



Landsbergen et al, fam cancer 2012

Radboudumc

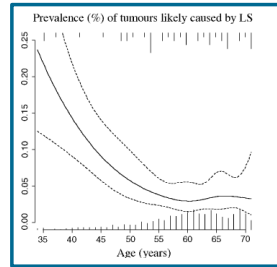
### % tumoren dat is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom



Manders et al, Eur J Cancer, 2011

Radboudumc

### Prevalentie Lynch syndroom bij CRC <70 jaar

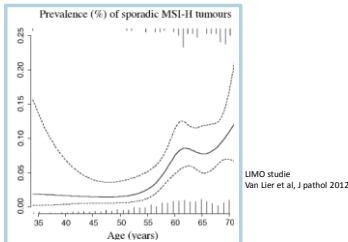


UMO studie  
Van Lier et al, J pathol 2012

Radboudumc

### Niet erfelijke oorzaken mismatch repair deficiëntie

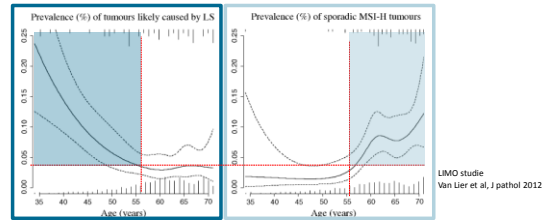
- Hypermethylering *MLH1* promotor >> inactivering *MLH1*; verlies *MLH1* en *PMS2*



Radboudumc

### Niet erfelijke oorzaken mismatch repair deficiëntie

- Hypermethylering *MLH1* promotor >> inactivering *MLH1*; verlies *MLH1* en *PMS2*



Belangrijkste oorzaak voor mismatch repair deficiëntie >55 jaar

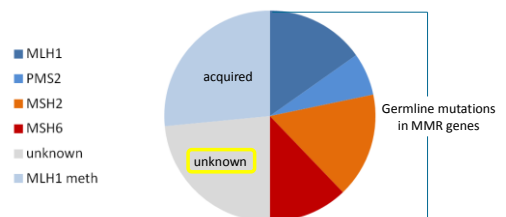
Radboudumc

### Niet erfelijke oorzaken mismatch repair deficiëntie

- Hypermethylering *MLH1* promotor >> inactivering *MLH1*; verlies *MLH1* en *PMS2*
- Somatische mutaties in mismatch reparagen:
  - 2 intragene mutaties
  - 1 intragene mutatie in combinatie met verlies van het wild type allel
    - Mensenkamp et al Gastroenterology 2014
    - Geurts-Gielis et al J Pathol 2014
    - Haraldsdottir et al Gastroenterology 2014

Radboudumc

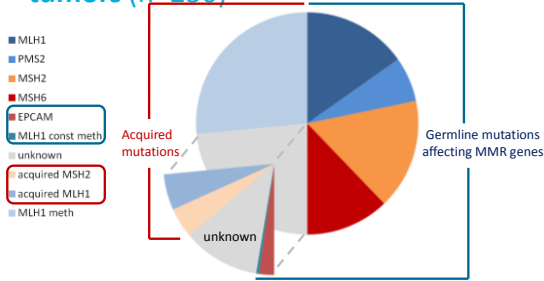
### Underlying cause of MMR-deficient tumors (n=230; mean age at diagnosis 48 years)



Mensenkamp et al Gastroenterology 2014

Radboudumc

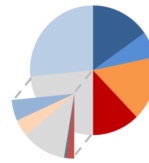
### Underlying cause of MMR-deficient tumors (n=230)



Mensenkamp et al Gastroenterology 2014

Radboudumc

### Age at diagnosis of index patients



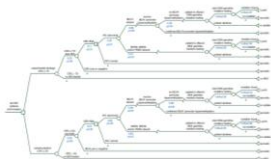
Lynch	years
MLH1	41 ± 11
PMS2	47 ± 8
MSH2	42 ± 10
MSH6	49 ± 10
EPCAM	43 ± 6
<b>Non-Lynch</b>	
MLH1 hypermethylation	57 ± 10
Acquired MLH1/MSH2	46 ± 8
unknown	47 ± 10

Not all patients that develop mismatch repair deficient tumors at young age are Lynch syndrome patients

Mensenkamp et al Gastroenterology 2014

Radboudumc

### Kosteneffectiviteit MIPA<70 tov MIPA <50

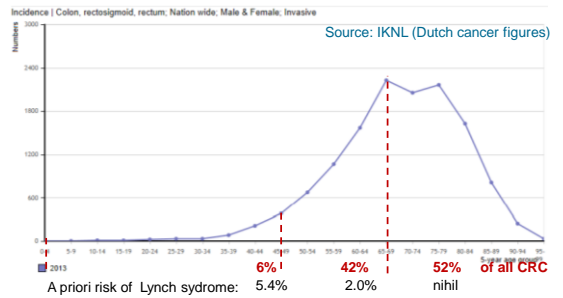


- 8 x zoveel tumoren testen op MMR deficiëntie (nl 50% van alle CRC)
- Identificatie van 4 x zoveel Lynch patiënten
- €11541 per index patiënt
- €2703 per gewonnen levensjaar uitgaande van 8 vervolgtesten in familie

Sie et al, Annal Oncol 2014 / NTVG 2015

Radboudumc

### Age distribution of CRC



A priori risk of Lynch syndrome: 6%  
 Costs to detect 1 Lynch syndrome ptnt: €5000

6%  
 5.4%

42%  
 2.0%

52%  
 nihil

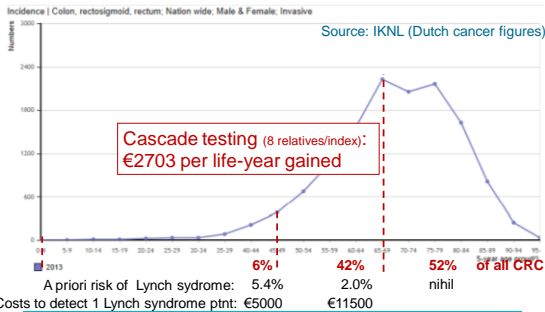
of all CRC

Source: IKNL (Dutch cancer figures)

Sie et al, annals of oncol 2014

Radboudumc

### Age distribution of CRC



A priori risk of Lynch syndrome: 5.4%  
 Costs to detect 1 Lynch syndrome ptnt: €5000

6%  
 5.4%

42%  
 2.0%

52%  
 nihil

of all CRC

Source: IKNL (Dutch cancer figures)

Sie et al, annals of oncol 2014

Radboudumc

### Voorstel tav MIPA in concept richtlijn erfelijke darmkanker

- **MIPA criteria:**
  - CRC <70 jaar
  - Endometriumkanker <70 jaar
- Immunohistochemie MMR eiwitten op biopt
  - Indien onduidelijk MSI-analyse ter bevestiging
- Indien MLH1-negatief: test hypermethylering MLH1 promoter
- Rapportage voor 1<sup>o</sup> MDO na resectie mbv standaardteksten
- **Verwijzing naar klinisch geneticus**
  - Alle CRC < 40 jaar
  - CRC 40-70 jaar met afwijkende IHC MMR eiwitten **zonder** hypermethylering
  - Op basis van familie-anamnese of polyposis

Radboudumc

## MMR deficiëntie als prognostische en predictieve marker

- **prognostische** marker
  - Stadium II and III colon kanker: langere overleving
- **predictieve** marker
  - Minder / geen voordeel van 5-FU behandeling

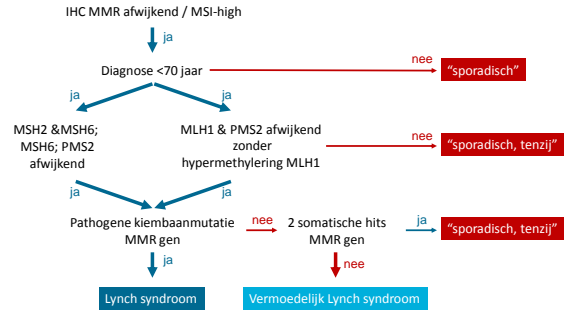
Hoog risico stadium II colon tumor:  
 Indien MMR deficiënt: goede prognose  
 Dus geen indicatie voor adjuvante chemotherapy

Stadium III MMR deficiënte colon tumor:  
 Contra-indicatie voor adjuvante chemotherapy met alleen 5-FU  
 (standaard is combinatie therapie)

Oncoline, multidisciplinary guideline CRC

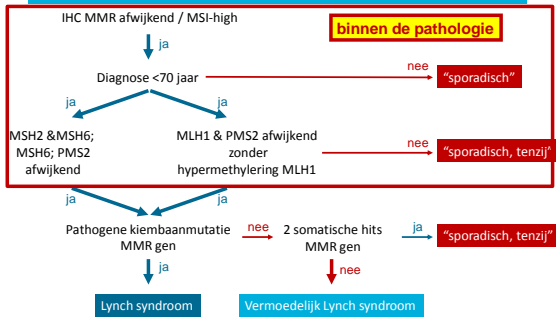
Radboudumc

## Integraal voorstel



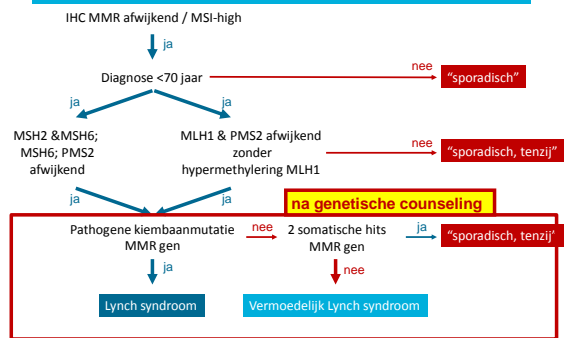
Radboudumc

## Integraal voorstel



Radboudumc

## Integraal voorstel



Radboudumc

## revisie richtlijn erfelijke darmkanker

Initiatief:  
 Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Procesbegeleiding:  
 Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Werkgroep met afgevaardigden uit:  
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)  
 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL)  
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) *Hans Morreau*  
 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)  
 Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)  
 Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) *Marjolijn Ligtenberg*  
 Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)  
 Leven met Kanker (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)

Concept aangeboden ter commentaar tot 28 februari

Radboudumc

## Implementatie uitdagingen 2015

- Gevalideerde IHC MMR eiwitten in "alle" labs
- MLH1 promotor methylering in gespecialiseerde labs
- Inpassen in PALGA Protocol Module
- Aanpassing reminders PALGA
- Kosten doorberekenen in DBCs

Radboudumc

---

The secret of change is to  
focus all of your energy  
not on fighting the old, but  
on building the new

Socrates

