

Laboratoriumonderzoek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostische tests

Aanbevelingen:

Vaststellen van deficiëntie in het DNA mismatch repair (MMR) systeem

De werkgroep is van mening dat bij alle CRC gevallen <70 jaar een immunohistochemische kleuring (IHC) van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 dient te worden gedaan om vast te stellen of een colorectaal carcinoom kan zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom.

De werkgroep is van mening dat immunohistochemische kleuring van alle vier genoemde mismatch repair eiwitten de voorkeur verdient, omdat dit de meest breed toepasbare wijze van testen op een eventuele MMR deficiëntie is. Microsatelliet instabiliteitsanalyse (MSI-analyse) wordt door de werkgroep alleen bij twijfel over de interpretatie van de IHC geadviseerd. Ook bij positieve MMR IHC kan in geval van een sterke familiale verdenking op een Lynch syndroom of een karakteristieke MMR morfologie van de tumor

(aanwezigheid van tumor infiltrerende lymfocyten (TIL's), een Crohn's gelijkend infiltraat, etc.) of een jeugdige leeftijd (bijvoorbeeld CRC < 40 jaar) alsnog MSI analyse worden overwogen.

De werkgroep is van mening dat er een indicatie kan bestaan voor de analyse van meerdere tumoren van één patiënt of van tumoren bij verschillende familieleden. Ook wanneer een eerdere tumor geen microsatelliet instabiliteit toonde. In het geval van een bij de patiënt of in de familie bekende kiembaanmutatie of een duidelijk andere genetische oorzaak (bijvoorbeeld familiale adenomateuze polyposis) kan hiervan worden afgeweken.

Indien alleen op microsatelliet instabiliteit is getest, is de werkgroep van mening dat het zinvol is om bij een positieve test voor het starten van de kiembaanmutatie-analyse alsnog immunohistochemische analyse van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 uit te voeren, omdat aan de hand van het expressiepatroon kan worden voorspeld in welk gen een kiembaanmutatie aanwezig is.

Voor het rapporteren van de resultaten van de immunohistochemische kleuring die bij CRC < 70 jaar door de patholoog is aangevraagd, wordt geadviseerd standaard teksten te gebruiken voor compleetheid en uniformering (zie hoofdstuk [Standaard teksten rapportage](#)).

Indien microsatelliet instabiliteitsanalyse wordt verricht wordt geadviseerd deze uit te voeren op materiaal met minimaal 30% tumorcellen met een set markers waarvan de betrouwbaarheid voor de detectie van microsatelliet instabiliteit is vastgesteld.

MSI in andere tumoren

De werkgroep is van mening dat bij andere tumoren (dus niet bij CRC en endometrium), bij verminderde informativiteit van de standaard MSI-test, het de voorkeur heeft met immunohistochemie te starten.

Hypermethylering van de *MLH1* promoter

De meerderheid van de tumoren met afwezigheid van de kernkleuring van zowel MLH1 als PMS2 die worden gediagnosticeerd na het 55^e levensjaar toont somatische hypermethylering van de *MLH1* promoter in de tumor waaraan meestal geen erfelijke oorzaak ten grondslag ligt. Alvorens patiënten te verwijzen voor counseling door een klinisch geneticus, wordt geadviseerd om bij MLH1-deficiëntie in een tumor gediagnosticeerd tussen de 40 en 70 jaar eerst op hypermethylering van de *MLH1* promoter te testen (zie hoofdstuk 2 verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus).

Indien geanalyseerd wordt of afwezigheid van de kernkleuring van MLH1 en PMS2 veroorzaakt wordt door hypermethylering van de *MLH1* promoter wordt er geadviseerd om DNA uit zowel tumor als normaal weefsel te analyseren. Met het testen van normaal DNA kan eventuele hypermethylering van de *MLH1* promoter in de kiembaan worden aangetoond.

Analyse van *MLH1* promoter hypermethylering in de tumor heeft de voorkeur boven BRAF mutatie-analyse, omdat de voorspellende waarde voor Lynch syndroom van afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter hoger is dan van afwezigheid van de BRAF-mutatie.

In zeer suspecte families sluit de analyse van slechts 1 tumor, waarin hypermethylering van de *MLH1* promoter en/of de BRAF p.Val600Glu wordt gevonden Lynch syndroom (of een ander erfelijk tumorsyndroom) onvoldoende uit. Verwijzing naar de klinisch geneticus voor aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld onderzoek andere tumoren en/of DNA onderzoek naar kiembaan mutaties) is dan aangewezen.

Het aantonen van hypermethylering van de *MLH1* promoter en de aanwezigheid van de BRAF p.Val600Glu mutatie wordt uitgevoerd met testen waarvan de betrouwbaarheid is vastgesteld. Hierbij moet rekening gehouden worden met de minimale hoeveelheid tumorcellen, die nodig is voor een betrouwbare analyse.

Literatuurbespreking:

Selectiecriteria literatuur richtlijn 2008

Microsatelliet instabiliteitsanalyse en immunohistochemie

Analyse van zowel microsatelliet instabiliteit, immunohistochemie van MLH1, MSH2, en bij voorkeur ook MSH6 en PMS2, kiembaanmutatie-analyse van *MLH1*, *MSH2*, en bij voorkeur ook *MSH6* en *PMS2* bij

minimaal alle patiënten met microsatelliet instabiliteit en/of een negatieve immunohistochemische kleuring van een van de mismatch repair eiwitten. Alleen artikelen, waarin de kiembaanmutaties zijn gespecificeerd zijn geïnccludeerd. Mutaties waarvan de betekenis nog onduidelijk is (variants of unknown significance (VUS)) zijn niet als pathogene mutatie meegeteld.

Hypermethylering MLH1 promoter en BRAF mutatie

Analyse van aanwezigheid van *BRAF* p.Val600Glu (alias V600E en V599E) mutatie in microsatelliet instabiele tumoren met bekende status van hypermethylering van de *MLH1* promoter en/of bewezen kiembaanmutatie.

Microsatelliet instabiliteit (MSI)

De aanwezigheid van een mismatch repair defect is een kenmerk van tumoren die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom. Een dergelijk mismatch repair defect is vast te stellen met een microsatelliet instabiliteitsanalyse (MSI)-analyse, waarbij DNA uit de tumor wordt vergeleken met DNA uit normaal weefsel. Er wordt gesproken van een microsatelliet- instabiele tumor wanneer een vastgesteld minimum aantal markers in een gevalideerde set microsatelliet instabiliteit (MSI) toont. Hiervoor wordt een standaard set markers gebruikt. Tot 2008 bestond deze uit D2S123, D5S346, D17S250, BAT25 en BAT26. Algemeen wordt aangenomen dat ruim 95% van de colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom MSI vertoont. Met behulp van MSI-analyse kan dus de overgrote meerderheid van de colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom worden herkend [Hampel 2005b [140](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Van belang is echter wel dat de selectie van het juiste tumormateriaal goed is gewaarborgd [Hampel 2005a [139](#)]. Het MSI-beeld van *MSH6*- en wellicht ook van *PMS2*-tumoren is minder duidelijk dan dat van *MLH1*- en *MSH2*-tumoren. De microsatelliet instabiliteit bleef daardoor in een klein deel van de *MSH6*- en *PMS2*-tumoren onder de grenswaarde waardoor de tumoren niet als microsatelliet instabiel werden gescored [Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Om dit probleem te ondervangen wordt tegenwoordig overwegend gebruik gemaakt van een set van 5 mononucleotide repeat markers (meestal BAT25, BAT26, NR21, NR24 en NR27).

Immunohistochemische kleuring op MMR-eiwitten

Een ander kenmerk van tumoren die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom is het verlies van mismatch repair eiwitten in de tumor, aan te tonen met behulp van een immunohistochemische kleuring, met antilichamen gericht tegen de mismatch repair eiwitten MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2. Afhankelijk van het gen en het type mutatie dat daarin wordt gevonden, gaat in de meeste van deze microsatelliet-instabiele tumoren één of een combinatie van twee mismatch repair eiwitten verloren (zie tabel 1).

Tabel 1. Immunohistochemische bevindingen in colorectale carcinomen, die zijn ontstaan als gevolg van MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2 kiembaanmutaties

| MMR mutatie in het gen: | Immunohistochemische kleuring op het eiwit*: | | | |
|-------------------------|--|------|------|------|
| | MLH1 | PMS2 | MSH2 | MSH6 |
| <i>MLH1</i> | - | - | + | + |
| <i>PMS2</i> | + | - | + | + |
| <i>MSH2</i> | + | + | - | - |
| <i>MSH6</i> | + | + | + | - |

* +: normale (aanwezige) aankleuring, -: abnormale (afwezigheid van kernkleuring) aankleuring

Ook met behulp van immunohistochemische kleuring van de mismatch repair eiwitten kan de overgrote meerderheid van tumoren, die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom worden herkend [Hampel 2005a [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Er werden met immunohistochemische kleuring wel enkele microsatelliet-instabiele tumoren van *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers gemist [Hampel 2005a [139](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Voor een optimale betrouwbaarheid van de test is het belangrijk de kleuring van alle vier mismatch repair eiwitten uit te voeren en deze goed te valideren op zowel *MLH1*-, *PMS2*-, *MSH2*- en *MSH6*-tumoren als negatieve controles.

Met behulp van de immunohistochemische kleuring kan vaak het mismatch repair gen dat is geïnactiverd worden vastgesteld (zie tabel 1). In bovengenoemde studies [Hampel 2005a [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)] kon in 67 van 77 tumoren, die verklaard werden door een MMR-kiembaanmutatie, het gemuteerde mismatch repair gen worden voorspeld.

Sporadische CRC, hypermethylering, BRAF-mutatie

Ook in ongeveer 15% van de sporadische CRC kan MSI en verlies van de mismatch repair eiwitten MLH1 en PMS2 worden gevonden. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door hypermethylering van de *MLH1* promoter.

In ongeveer 70% van de colorectale carcinomen met hypermethylering van de *MLH1* promoter wordt tevens een bepaalde somatische mutatie gevonden in het *BRAF* gen (p.Val600Glu, in de literatuur ook bekend als V600E of V599E) [Koinuma 2004 [189](#), McGivern 2004 [215](#), Samowitz 2005 [283](#), Ogino 2006 [249](#)]. In colorectale carcinomen van patiënten met een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen wordt deze *BRAF*-mutatie niet gevonden [McGivern 2004 [215](#), Deng 2004 [85](#), Domingo 2004 [87](#), Domingo 2005 [88](#)]. Het vinden van de *BRAF*-mutatie of van hypermethylering van de *MLH1* promoter in een carcinoom met MSI maakt de kans dus zeer klein dat de tumor is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom. Om een sporadische oorsprong aannemelijk te maken is het aantonen van hypermethylering van de *MLH1* promoter gevoeliger dan het aantonen van de genoemde *BRAF*-mutatie.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat zowel door immunohistochemisch onderzoek van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 als door MSI-analyses vrijwel alle colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen kunnen worden herkend.

Niveau 2: B Hampel 2005 [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Piñol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)

Het is aannemelijk dat de meerwaarde van de combinatie van beide methoden (MSI-analyse, immunohistochemisch onderzoek) in een screenings setting voor de detectie van colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van een kiembaan-mismatch repair defect vrijwel nihil is, mits de analyses zorgvuldig worden uitgevoerd en de juiste criteria worden gebruikt voor de interpretatie van de analyses. Binnen een klinisch genetische analyse van (zeer) suspecte families kan het uitvoeren van de combinatie van IHC en MSI waardevol zijn om op het spoor te komen van voor dysfunctioneel eiwit coderende missense mutaties: zie opmerkingen in de hieronder volgende paragraaf 'missense mutaties'.

Niveau 2: B Hampel 2005 [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Piñol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#)

Het is aannemelijk dat de immunohistochemische kleuring van de verschillende mismatch repair eiwitten in het merendeel van de tumoren het gen met het kiembaandefect kan voorspellen.

Niveau 2: B Hampel 2005 [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Piñol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)

Het is aannemelijk dat in geval van een colorectaal carcinoom met MSI zowel de aanwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter als de aanwezigheid van de *BRAF* p.Val600Glu mutatie het waarschijnlijk maken dat het een sporadische tumor betreft, die niet is ontstaan als gevolg van een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen.

Niveau 2: B McGivern 2004 [215](#), Samowitz 2005 [283](#), Ogino 2006 [249](#), Domingo 2004 [87](#), Koinuma 2004 [189](#), Domingo 2005 [88](#), C Deng 2004 [85](#)

Het is aannemelijk dat afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter in een colorectaal carcinoom met MSI een hogere voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van de tumor als gevolg van Lynch syndroom dan afwezigheid van de *BRAF* p.Val600Glu mutatie in de tumor.

Niveau 2: B McGivern 2004 [215](#), Samowitz 2005 [283](#), Ogino 2006 [249](#), Koinuma 2004 [189](#)

Overwegingen:

Kwaliteitseisen

De betrouwbaarheid van de analyses moet voldoen aan gangbare kwaliteitscriteria, waarbij zowel de uitvoering als de interpretatie moeten zijn gevalideerd en periodiek worden getoetst in externe kwaliteitsrondezingen. Bij voorkeur vindt er continue monitoring plaats aan de hand van de uitkomsten van kiembaanmutatie-analyses.

In de praktijk blijkt dat bij het gebruik van markers voor het aantonen van MSI de gevoeligheid van de detectie van carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van inactivatie van met name het *MSH6* gen wordt verhoogd door het toepassen van een standaard set markers met 5 mononucleotiderepeats.

Het aantonen van een deficiëntie in het MMR-systeem maakt de kans dat de tumor is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom groter, maar ook een deel van de sporadische tumoren toont een dergelijke deficiëntie, door hypermethylering van de *MLH1* promoter of door uitsluitend somatische mutaties in de MMR-genen. Bovendien sluit afwezigheid van een dergelijke deficiëntie een andere vorm van erfelijke

darmkanker niet uit. De betekenis van zowel een positieve als een negatieve test moet in de rapportage van de resultaten daarom duidelijk worden verwoord. Hiervoor zijn standaardformuleringen ontwikkeld (zie hoofdstuk [Standaard teksten rapportage](#)). Tevens moet een goede follow-up van de patiënten zijn gewaarborgd.

MSI-analyse wordt gezien als de gouden standaard om tumoren met een mismatch repair deficiëntie te herkennen, maar heeft als nadeel dat deze niet in alle pathologielaboratoria kan worden uitgevoerd en het resultaat van de analyse niet in het initiële pathologieverslag kan worden meegenomen. MSI-analyse neemt extra tijd in beslag terwijl het pathologieverslag van het ingestuurde preparaat urgentie heeft. Hierdoor blijkt het resultaat van de MSI-analyse niet altijd gecommuniceerd te worden met de patiënt. Studies van voor 2008 tonen aan dat immunohistochemisch onderzoek naar de mismatch repair eiwitten in de praktijk slecht reproduceerbaar is, doordat de kwaliteit van de kleuringen tussen verschillende tumoren sterk kan variëren en de interpretatie van de kleuringen aan inter- en intra-observer variatie onderhevig is. Op basis van de praktijkervaringen binnen de PA labs van ons land constateren we dat de afgelopen jaren de kwaliteit van de immunohistochemische kleuringen van de MMR eiwitten verbeterd is, zeker indien deze worden toegepast op recent in het eigen laboratorium bewerkt materiaal. Het is daardoor aannemelijk dat de betrouwbaarheid van de MSI-analyse en de immunohistochemische analyse in de huidige praktijk vergelijkbaar zijn.

MSI in andere tumoren

Er is nog weinig informatie over de positief en negatief voorspellende waarde voor Lynch syndroom van immunohistochemische analyse van MMR-eiwitten en van microsatelliet instabiliteits analyse in Lynch geassocieerde maligniteiten anders dan colorectaal of endometriumcarcinomen. Voor het herkennen van Lynch syndroom dienen dergelijke analyses daarom bij voorkeur uitgevoerd te worden op colorectaal of endometriumcarcinomen.

Missense mutaties

Omdat de pathogeniteit van missense mutaties vaak nog niet is vastgesteld, zijn in bovenstaand overzicht de gegevens over MSI en immunohistochemische kleuringen in carcinomen van patiënten met een missense mutatie niet meegenomen. Een aantal van deze mutaties zal echter pathogeen zijn. Missense mutaties kunnen leiden tot zodanig subtiele veranderingen van de eiwitten, dat deze in de tumoren nog wel een positieve immunohistochemische kleuring genereren. Deze pathogene missense mutaties zullen wel leiden tot microsatelliet instabiliteit. Voor het opsporen van patiënten met pathogene missense mutaties is de MSI-analyse daarom mogelijk gevoeliger dan immunohistochemische kleuring. Het aandeel van dergelijke potentieel pathogene missense mutaties op het totaal aan pathogene kiembaan mutaties in de MMR-genen is echter beperkt.

Hypermethylering

Aanwezigheid van somatische hypermethylering van de *MLH1* promoter kan het beste worden aangetoond met een kwantitatieve analyse van de methylering in de regio die ligt op ongeveer 150 tot 350 bp 5' van het start codon van *MLH1*. Hypermethylering van de *MLH1* promoter wordt met name gevonden in sporadische microsatelliet instabiele tumoren die zijn ontstaan op oudere leeftijd.

Ten aanzien van hypermethylering moet nog rekening worden gehouden met de volgende twee uitzonderlijke situaties:

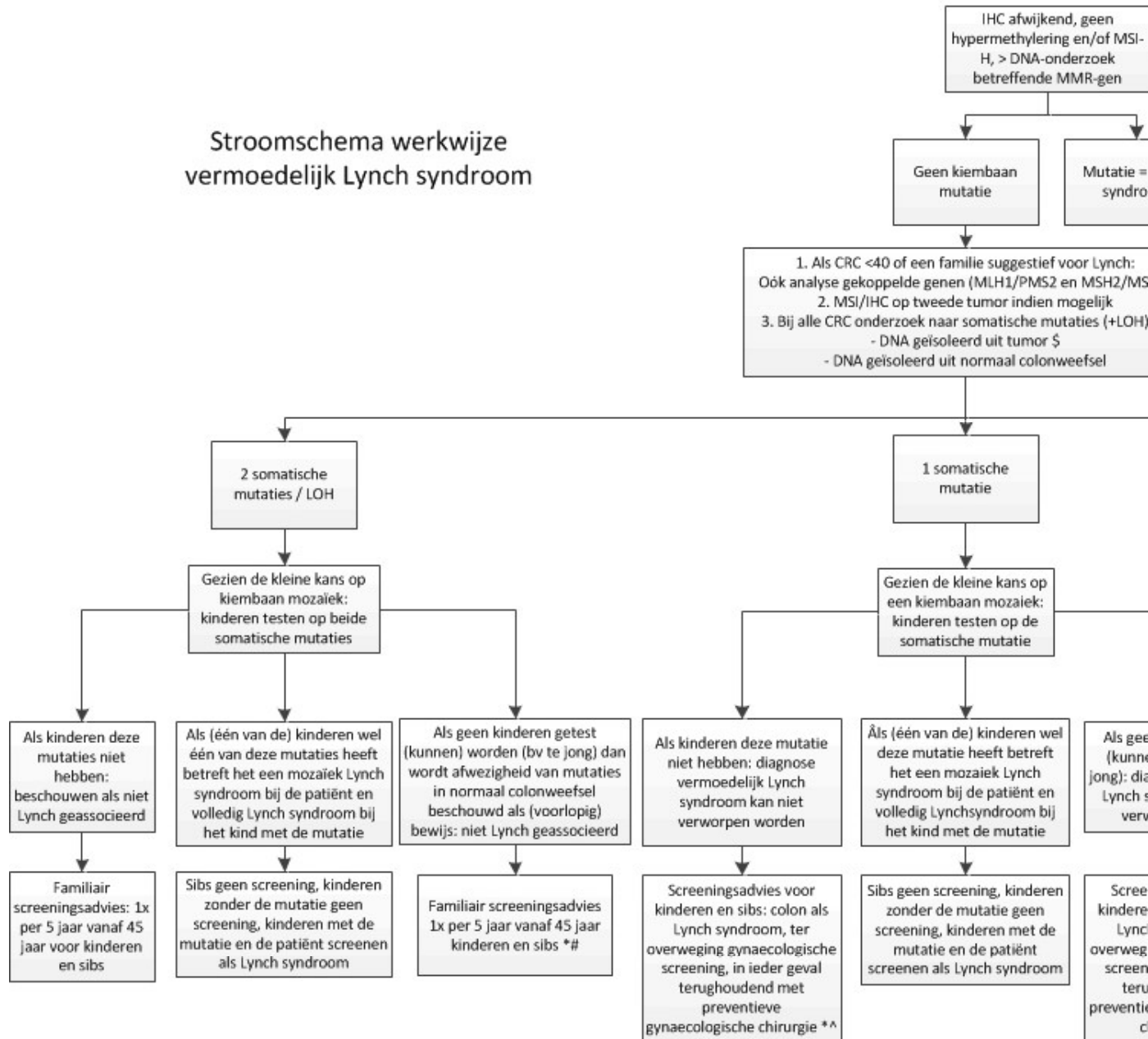
- In enkele families is hypermethylering van de *MLH1* promoter beschreven in de kiembaan.
- In een kleine minderheid van de tumoren van *MLH1* mutatie dragers is het normale *MLH1* allel in de tumor geïnactiveerd door methylering van de *MLH1* promoter.

Er bestaat een duidelijke associatie tussen het vinden van hypermethylering van de *MLH1* promoter als uiting van een sporadische origine en een oplopende leeftijd. [Kakar 2003 ⁴⁴⁸, Nakagama 2001]. Met name > 70 jarige leeftijd en bij rechtszijdige colontumoren wordt in > 40 % van deze tumoren een MMR defect op sporadische basis gevonden. De positief voorspellende waarde van een CRC met verlies van de mismatch repair eiwitten MLH1 en PMS2 als indicatie voor een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen neemt dus sterk af bij hogere leeftijden [van Lier 2012 ⁴⁴⁵]. Het is duidelijk geworden dat > 50 % van de onverklaarde mismatch repair deficiënte tumoren zonder *MLH1* promoter hypermethylering veroorzaakt wordt door uitsluitend somatische mutaties [Mensenkamp 2014 ⁴⁴⁶, Geurts-Giele 2015 ⁴⁴⁷].

Naarmate de leeftijd van de patiënt hoger is en de familie-anamnese minder aanwijzingen heeft voor Lynch syndroom, wordt het waarschijnlijker dat de microsatelliet instabiliteit in een tumor wordt veroorzaakt door

biallelische somatische mutaties. Het restrisiko op een gemiste kiembaanmutatie wordt dan steeds kleiner. Met name bij oudere patiënten kan een Lynch-like controle advies daarom meestal achterwege blijven. Dit is ter beoordeling van de klinisch geneticus, die alvorens patiënten en eerste graads verwanten een Lynch-like controle te geven eventueel kan testen op aanwezigheid van biallelische somatische mutaties. Bij al of niet inzetten van somatische mutatie analyse dient de klinisch geneticus wel de a priori kans op Lynch syndroom en de klinische relevantie van uitsluiten van Lynch syndroom voor patiënt en familieleden af te wegen, mede met oog op de belastbaarheid van de DNA laboratoria (zie Stroomschema werkwijze vermoedelijk Lynch syndroom).

Stroomschema werkwijze vermoedelijk Lynch syndroom



de mismatch repair eiwit immunohistochemie uitslag door de patholoog wordt geadviseerd onderstaande teksten te gebruiken in de conclusie:

Normale kernkleuring van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6

CRC of endometriumcarcinoom <40 jaar

De aanwezigheid van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 in de tumorcelkernen maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks is de jonge diagnoseleeftijd reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

CRC of endometriumcarcinoom >40 jaar; <70 jaar

De aanwezigheid van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 in de tumorcelkernen maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks kan er reden zijn verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen wanneer de familieanamnese hier aanleiding toe geeft of wanneer er sprake is van polyposis.

Afwezigheid kernkleuring MSH2 en MSH6, alleen MSH6 of alleen PMS2

CRC of endometriumcarcinoom <70 jaar

De afwezigheid van MSH6 / PMS2 / MSH2 en MSH6* in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk en is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

Afwezigheid kernkleuring MLH1 en PMS2

CRC of endometriumcarcinoom <40 jaar

De afwezigheid van MLH1 en PMS2 in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk en is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

CRC of endometriumcarcinoom >40 jaar; <70 jaar

De afwezigheid van MLH1 en PMS2 in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk. De tumor zal worden onderzocht op hypermethylering van de *MLH1* promotor. De uitslag van deze analyse volgt.

Hypermethylering afwezig

De afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promotor in een MLH1-deficiënte tumor is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

Hypermethylering aanwezig

De aanwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promotor verklaart de afwezigheid van de kernkleuring van MLH1 en PMS2 en maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks kan er reden zijn verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen wanneer de familieanamnese hier aanleiding toe geeft of wanneer er sprake is van polyposis.

Afwezigheid kernkleuring MSH2 en MSH6, alleen MSH6, MLH1 en PMS2 of alleen PMS2

CRC >70 jaar

De afwezigheid van MSH6 / PMS2 / MSH2 en MSH6/ MLH1 en PMS2* in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk, maar is gezien de leeftijd van de patiënt GEEN reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen. Alleen bij een zeer belaste familieanamnese kan verwijzing naar een klinisch geneticus alsnog worden overwogen.

* juiste eiwit of combinatie van eiwitten selecteren

Letten op familiale belasting, zie eerder genoemd. Positieve familiegeschiedenis