

Maligniteit anders dan CRC

Uitgangsvraag

Welke controles bij patiënten met Lynch syndroom op endometrium-, ovarium-, nierbekken-/ureter-/blaas-, maag-, en cutane tumoren (talgkliercarcinoom) zorgen voor een betere overleving en kwaliteit van leven?

Aanbevelingen:

Voor het endometriumcarcinoom is de werkgroep van mening dat voor vrouwen in de leeftijd van 40-60 jaar jaarlijkse surveillance in de vorm van transvaginale echoscopie met afname van endometrium sample voor histologisch onderzoek in de vorm van een microcurettagage, zinvol is.

Voor het ovarium carcinoom is de werkgroep van mening dat voor vrouwen in de leeftijd van 40-60 jaar, bij de jaarlijkse surveillance voor endometriumcarcinoom, tevens de ovaria kunnen worden beoordeeld. Ovariële surveillance alleen wordt door de werkgroep niet aanbevolen wegens gebrek aan effectiviteit.

De werkgroep is van mening dat er geen aanwijzingen zijn die een vorm van surveillance naar urinewegcarcinomen bij patiënten met Lynch syndroom ondersteunen.

De werkgroep is van mening dat voor het maagcarcinoom geen surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie dient te worden uitgevoerd, omdat het preventieve effect hiervan niet is aangetoond. Surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie wordt alleen in studie verband aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat voor het maagcarcinoom een eenmalige analyse voor de aanwezigheid van H. Pylori en indien aanwezig eradicatie therapie zinvol is.

Alleen bij aanwezigheid van cutane tumoren (talgkliercarcinomen) is de werkgroep van mening om

patiënten door te verwijzen naar de dermatoloog voor analyse en surveillance van het syndroom van Muir Torre.

Literatuurbespreking:

Endometrium- en ovariumcarcinoom

Eén patiënt-controle onderzoek evalueerde de surveillance op endometrium en ovariumcarcinoom bij dragers van een MSH2 mutatie [Wijnen 2011 [555](#)]. Vierenvijftig patiënten werden gedefinieerd als een MSH2 draagster die ten minste één gynaecologische controle (transvaginale echo, endometrium biopsie, CA125) had ondergaan voorafgaande aan symptomen die kunnen duiden op endometrium of ovarium carcinoom. Zij werden steekproefsgewijs gekoppeld aan 54 controle personen; dit waren ook MSH2 draagsters die nooit een gynaecologische controle hadden ondergaan. 81% van de gecontroleerde patiënten was voor 1950 geboren, tegenover slechts 15% van de patiëntes.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd omdat er mogelijk vertekening was doordat patiënten vaker colon surveillance ondergingen dan de (historische) controlepersonen, en doordat het gevonden effect niet precies was.

Gewenste effecten

Effect op overleving

De gemiddelde overleving van de gescreende vrouwen was 79 jaar, tegenover 69 jaar in de controlegroep ($p=0,11$). De gemiddelde leeftijd tot aan een gynaecologische kanker was 54 vs. 56 jaar ($p=0,50$). Er werd wel vaker een vroeg stadium (FIGO I of II) gynaecologische kanker bij gescreende vrouwen gevonden dan bij controlepersonen, maar dit was niet significant (92% vs. 71%, $p=0,17$). Endometriumkanker werd minder vaak gediagnosticeerd in de gescreende groep dan bij controlepersonen (17% vs. 37%, $p=0,02$). Ovariumkanker werd bij 6/54 gescreende vrouwen gevonden (11%) (even vaak als in controlegroep), waarvan 3/6 < 1 jaar na een negatieve controle. In alle 4 waarvan stadiumgegevens voorhanden waren was sprake van een vroeg stadium ovariumcarcinoom. Toch waren 2/3 sterftes < 2 jaar het gevolg van ovariumcarcinoom.

Colon kanker werd minder vaak gevonden bij vrouwen uit de screeningsgroep (15% vs. 44%, $p<0,01$). De auteurs stellen vast dat de overleving van vrouwen in de gescreende groep beter was dan in de controlegroep, maar veronderstellen dat dit vooral het gevolg was van feit dat deze vrouwen in een screeningsprogramma zaten en vaker colon onderzoek (94%) kregen dan de controlegroep (39%) [Wijnen 2011 [555](#)].

Vijf van de negen patiënten met endometriumkanker en drie van de zes patiënten met ovariumkanker werden binnen één jaar na een negatieve surveillance gevonden (intervalkankers). Indien vrouwen uit de studie preventieve chirurgie zouden hebben gehad op de leeftijd van 40 jaar zou > 70% van de gynaecologische maligniteiten voorkomen zijn [Wijnen 2011 [555](#)].

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd niet geëvalueerd.

Ongewenste effecten

Ongewenste effecten werden niet geëvalueerd.

Nierbekken/ureter/blaas, maag of huid carcinoom

Er werden geen studies geselecteerd die de controle op nierbekken/ureter/blaas, maag of huid carcinoom evalueerden.

Conclusies:

Voor dragsters van een MSH2 mutatie geldt dat:

- Er bewijs van zeer lage kwaliteit is dat een controle op gynaecologische tumoren (transvaginale echo, endometrium biopsie of CA125) de overleving verbetert.

Algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag

Overwegingen:

Er zijn twee retrospectieve cohortstudies over gynaecologische surveillance bij Lynch syndroom [Dove-Edwin 2002 ⁹⁰, Rijcken 2003 ²⁸⁰]. In de eerstgenoemde studie leverde jaarlijkse surveillance met gynaecologisch onderzoek, transvaginale echoscopie en bepaling van de serum tumormarker CA125 gedurende 826 patiëntjaren geen pathologische bevindingen op. Terwijl wel bij twee vrouwen een symptomatisch endometriumcarcinoom werd gevonden tijdens het interval tussen twee surveillance bezoeken [Dove-Edwin 2002 ⁹⁰]. In de tweede studie werden gedurende 197 patiëntjaren drie premaligne laesies van het endometrium gevonden bij transvaginale echoscopie. Eén patiënt had een symptomatisch intervalcarcinoom van het endometrium, stadium IIA [Rijcken 2003 ²⁸⁰]. In geen van beide studies werd ovariële pathologie gevonden. Recent werd een derde studie gepubliceerd naar de effectiviteit van gynaecologische surveillance, waarbij niet alleen transvaginale echoscopie maar tevens endometriumbiopsie werd verricht [Renkonen-Sinisalo 2006 ²⁷²]. Van 175 mutatie draagsters werden 759 persoonsjaren geëvalueerd waarbij 4 van de 14 gediagnosticeerde endometriumcarcinomen gevonden zijn door transvaginale echoscopie en 8 van de 14 door endometriumbiopsie. Met deze laatste techniek werd ook nog bij 14 patiënten een potentieel premaligne hyperplasie van het endometrium ontdekt. Vier gevallen van ovariumcarcinoom traden tijdens deze periode op, maar geen ervan werd tijdens de surveillance gevonden.

De effectiviteit van de gehanteerde gynaecologische surveillancemethode is beperkt, aangezien 8/15 gynaecologische kankers in deze studie als interval tumoren (op basis van klachten < 1 jaar na negatieve surveillance) werden gediagnosticeerd.

Aanvullende literatuur toont aan dat er een trend was dat gynaecologische surveillance leidde tot lager stadium van endometrium- en ovariumcarcinoom, maar niet significant. In de jaarlijks gynaecologisch gescreende groep traden ook intervaltumoren op. En in de gescreende groep kwam ook sterfte voor na diagnose van vroeg stadium (FIGO I/II) endometrium- en ovariumcarcinoom.

De werkgroep heeft gefundeerd door expertise per tumorsoort aanbevelingen geformuleerd op basis van de volgende kenmerken van voorhanden zijnde testen: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarden en aanvaardbaarheid [WHO criteria voor screening].

Endometrium en ovarium carcinoom*Endometriumcarcinoom*

- Endometriumcarcinoom is zeer zeldzaam < leeftijd van 40 jaar, ook bij Lynch syndroom.
- Endometriumcarcinoom presenteert zich na de menopauze vaak in een vroeg stadium als gevolg van postmenopauzaal bloedverlies.
- In de perimenopauze is als gevolg van irregulair bloedverlies deze signaalfunctie verstoord. De werkgroep heeft daarom gekozen om de surveillance op endometriumcarcinoom te beperken tot de leeftijdscategorie van 40-60 jaar

Ovariumcarcinoom

- De leeftijd van vóórkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom kent een zeer brede spreiding, ook in de studie van Wijnen (37-82 jaar) [Wijnen 2011 ⁵⁵⁵].
- Uit kleine studies blijkt dat ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom iets vaker wordt gediagnosticeerd in een vroeger stadium (FIGO I/II), echter dit gaat niet gepaard met een bewezen betere overleving [Wijnen 2011 ⁵⁵⁵].
- Indien vrouwen gescreend worden voor endometriumcarcinoom kan ovariële surveillance tijdens de transvaginale echoscopie worden meegenomen, echter zonder dat dit bewezen leidt tot reductie van sterfte aan ovariumcarcinoom [Wijnen 2011 ⁵⁵⁵]

Algemeen

- Er is bewijs dat deelname aan een surveillanceprogramma waarin ook colonsurveillance is opgenomen, kans op sterfte vermindert als gevolg van lagere sterfte aan coloncarcinoom (19).
- Reductie op sterfte door deelname aan een surveillanceprogramma kan mogelijk ook deels worden toegeschreven aan betere/snellere toegang tot zorg bij klachten.

Nierbekken/ureter/blaascarcinoom

Met betrekking tot het ontwikkelen van urinewegcarcinomen is vooral de kans op een nierbekken- of uretercarcinoom verhoogd. Per jaar worden in Nederland tot 415 (in 2012) nieuwe nierbekken- en/of uretercarcinomen gediagnosticeerd (www.cijfersoverkanker.nl/). Gezien het relatief lage geschatte cumulatieve risico tot 70 jaar van urinewegcarcinomen bij Lynch syndroom (maximaal mediaan 9,8 % bij vrouwen met MSH2) lijkt het niet gerechtvaardigd om een invasieve screeningsmethode toe te passen. Voor het opsporen van urogenitale carcinomen bij patiënten met Lynch syndroom is geen wetenschappelijk bewijs voor structurele screening [Vasen 2013 [564](#)]. Vasen adviseert geen standaard onderzoeken uit te voeren buiten een onderzoekssetting. Daarnaast is er nog onvoldoende bewijs dat screening middels urineonderzoek op hematurie, cytologie of biomarkers bijdraagt in de uitkomst van blaascarcinomen in een ongeselecteerde patiëntengroep [Chou R U.S. Preventive Services Task Force October 2010 [565](#)]. Er is geen literatuur die een vorm van screening naar urinewegcarcinomen bij patiënten met Lynch syndroom onderbouwt.

Maagcarcinoom

Een prospectieve studie om het effect van een surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie te evalueren is belangrijk. Tot op heden is ook voor patiënten met een erfelijk of familiair maagcarcinoom niet aangetoond dat surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven. Wanneer hier nieuwe data over komen, moet gekeken worden of de resultaten in deze specifieke hoog risico groep doorgetrokken kunnen worden naar patiënten met Lynch syndroom, en dan met name voor patiënten met een MLH1 mutatie.

Uemura evalueerde prospectief de ontwikkeling van maagcarcinoom bij 1246 patiënten met een *Helicobacter pylori* infectie en in 280 patiënten zonder *H. Pylori* infectie [Uemura 2001 [563](#)]. De gemiddelde follow-up tijd was 7.8 jaar. In totaal ontwikkelde 2,9% van de mensen met een *H. Pylori* infectie maagcarcinoom, terwijl er geen maagcarcinoom ontstond in de groep zonder *H. Pylori*. Deze studie toont een associatie aan tussen *H. Pylori* infectie en het ontstaan van maagcarcinoom.

In de Nederlandse studie van Capelle is gekeken naar de risico's en trends in een tijdsperiode van maagcarcinoom bij patiënten met Lynch syndroom [Capelle 2010 [543](#)]. In de discussie laten de auteurs zien dat de incidentie in Nederland van maagcarcinoom snel aan het dalen is. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door de daling van de prevalentie van *Helicobacter pylori* in de westerse landen [Genta 2002 [561](#), Parsonnet 1995 [562](#)]. De auteurs suggereren dat de daling van de incidentie van maagcarcinoom in het Nederlandse cohort van patiënten met Lynch syndroom mogelijk gerelateerd is aan de afgenomen prevalentie van *Helicobacter pylori* infectie, echter verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk.

Op dit moment lijkt het zinvol om bij alle patiënten met Lynch syndroom met een MLH1 of MSH2 mutatie eenmalig op *H. Pylori* infectie te testen. Dit kan middels een ademtest of een ontlastings test. Omdat de kans op besmetting met *H. Pylori* op volwassen leeftijd uitermate klein is, hoeft de test niet herhaald te worden.