

Serrated Polyposis

Literatuurbespreking:

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

Diagnostiek

Uitgangsvraag

Bij patiënten met serrated polyposis syndroom: welke DNA diagnostiek moet ingezet worden om een eventueel erfelijke belasting aan te tonen?

Aanbevelingen:

Omdat er nog weinig bekend is over het klinisch beeld, beleid en erfelijke achtergrond van patiënten met SPS is de werkgroep van mening dat deze families zorgvuldig gedocumenteerd dienen te worden, inclusief uitgebreide familieanamnese. Er wordt geadviseerd deze gegevens te verzamelen in een wetenschappelijke setting.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met serrated polyposis syndroom (SPS) en patiënten met een familieanamnese van colorectaal carcinoom en geen polyposis maar wel verschillende soorten intestinale poliepen, er in wetenschappelijke setting getest kan worden op erfelijke mutaties in *MUTYH*, *PTEN*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11* en eventueel ook *ENG*-genen. Dit pakket aan genen kan worden uitgebreid met andere genen die beschreven zijn bij tumorsyndromen die met dergelijke polieptypen gepaard gaan.

Voor patiënten van Ashkenazi Joodse afkomst die zich presenteren met meerdere type poliepen waaronder juveniel type poliepen en tevens een familieanamnese hebben die suggestief is voor een erfelijke aanleg voor poliepvorming, is de werkgroep van mening dat testen in wetenschappelijke setting op een erfelijke duplicatie in het *GREM1* gebied (zoals beschreven in de literatuur) overwogen kan worden.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Serrated polyposis syndroom (SPS) is vooralsnog klinisch/histologisch gedefinieerd en niet op basis van onderliggende erfelijke genmutaties.

Met het oog op de klinische praktijk wordt hier behalve bij SPS ook stilgestaan bij de genetische bevindingen van andere groepen patiënten waarbij onder andere serrated type poliepen zijn gevonden.

Literatuurbespreking

Serrated Polyposis syndroom (SPS)

Frequentie: op basis van huidige gegevens moeilijk in te schatten, maar lijkt ongeveer 1:3000.

Definitie van de WHO 2010 [WHO 2010]

- 5 of meer histologisch bevestigde serrated poliepen*, proximaal van het sigmoid, waarvan 2 of meer poliepen groter zijn dan 10 mm,
of
- elk aantal serrated poliepen proximaal van het sigmoid bij iemand met een eerstegraads verwant met SPS
of
- meer dan 20 serrated poliepen, van welke omvang dan ook, verspreid in het colon.

Onder de serrated poliepen binnen deze definitie vallen hyperplastische poliepen, sessiel serrated adenomen/poliepen (SSA/P) en traditioneel serrated adenomen. Het betreft hier een update van de WHO 2000 criteria [WHO 2000³⁴⁷]. Hyperplastische polyposis syndroom (HPS), frequent genoemd in de oudere literatuur en nog steeds op veel medische websites, valt daarom binnen het begrip SPS. De oude terminologie is verlaten omdat bij de patiënten met HPS ook andere serrated poliepen dan de hyperplastische voorkomen. Bij patiënten met serrated polyposis syndroom zijn overigens vaak ook synchrone adenomen in het colon aanwezig.

SPS komt soms bij meerdere personen binnen een familie voor zonder dat een duidelijk Mendeliaans type overerving er uit springt. Er is tevens een verhoogde kans op colorectaal carcinoom bij de bloedverwanten van SPS patiënten [Oquiñena 2013⁵²⁶, Jasperson 2013⁵²², Hazewinkel 2014⁵²²].

Over SPS bestaat nauwelijks literatuur met betrekking tot erfelijke genafwijkingen. Exoom analyse werd verricht in een groep van 20 patiënten met multiple SSA/Ps [Gala 2014⁵¹⁵]. Zestien van hen voldeden aan de WHO 2000 criteria voor HPS [WHO 2000³⁴⁷]. *De facto* voldoen ze daarbij ook aan de vernieuwde WHO criteria waarbij alle typen serrated poliepen worden meegenomen [WHO 2010]. De andere vier patiënten hadden respectievelijk 3, 6, 6 en 7 SSA/Ps en voldeden niet aan de WHO criteria. Controles waren de exomen van 4300 personen met overeenkomstige etniciteit. Bij 25% van de patiënten versus 10% van de controles werden 1 of meer erfelijke mutaties gevonden in genen betrokken bij cel senescence (*ATM*, *PIF1*, *TELO2*, *XAF1* en *RBL1*). Bij 2 patiënten werden nonsense mutaties gevonden in *RNF43* dat een rol lijkt te spelen bij repareren van DNA schade. Er is op dit moment niets bekend over de oogst aan mutaties in deze genen bij grotere groepen patiënten die aan de reguliere WHO criteria voldoen, en niets over de kankerrisico's die hier eventueel mee geassocieerd zijn.

In een groep van 65 patiënten die voldeden aan de WHO criteria 2010 voor SPS werden geen verklarende erfelijke mutaties gevonden in *PTEN*, *SMAD4*, en *BMPR1A* en werd ook geen duplicatie nabij *GREM1* gevonden zoals die eerder als oorzaak van 'heriditair mixed polyposis (HMPS)' beschreven was (zie onder) [Clendenning 2013⁵⁰⁹].

Bestaat Hereditair Mixed Polyposis syndroom?

Er wordt in de literatuur melding gemaakt van het HMPS, waarbij serrated poliepen, samen met andere typen poliepen voorkomen. Voor dit syndroom bestaat geen duidelijke klinische definitie en het is mede daardoor onduidelijk of er sprake is van een aparte klinische entiteit. HMPS werd voor het eerst beschreven in 1997 in een grote Joods Ahkenazi familie met darmoliepen en colorectaal carcinoom [Whitelaw 1997⁵³⁵]. In deze familie werden bij 23 personen in totaal 159 poliepen onderzocht: tubulaire adenomen (101 stuks /20 patiënten), villieuze adenomen (7/4), hyperplastische poliepen (25/7), juveniel-type poliep met mixed/atypische kenmerken (25/7) en vlak adenoom (1/1). De auteurs beschreven als karakteristieke laesie een juveniel type poliep met 'mixed features'. Zij claimen een verschil met juveniel polyposis: het aantal poliepen bij HMPS was kleiner en de leeftijd bij colorectaal carcinoom hoger (tussen 40 en 50 jr bij HMPS). In deze familie werd later een duplicatie nabij het *GREM1*-gen aangetoond en aangewezen als oorzakelijke factor [Jaeger 2012⁵²¹]. In 4 van 8 Chinese families met volgens de auteurs HMPS werd een *BMPR1A* mutatie gevonden [Cheah 2009⁵⁰⁶]. Inclusie criteria voor de patiënten was de aanwezigheid van 'mixed polyps' (bijvoorbeeld mixed 'hyperplastic-adenomatous', 'mixed 'juvenile-hyperplastic' or 'serrated adenomas') in het colorectum in afwezigheid van slokdarm en maagpathologie. Bewijs voor het bestaan van een syndroom anders dan juveniele polyposis (geassocieerd met onder andere *BMPR1A*) of SPS is daarmee niet geleverd.

Patiënten zonder polyposis beeld met meerdere typen darmoliepen

Met regelmaat worden patiënten zonder polyposis maar met een verscheidenheid aan typen darmoliepen verwezen naar de klinische genetica, meestal vanwege het tevens voorkomen van colorectaal carcinoom en/of andere tumoren in de familie. Met het oog op de klinische en genetische differentiaal diagnose is het van belang te vermelden dat bij een reeks aan tumorsyndromen verschillende soorten intestinale poliepen kunnen voorkomen (zie tabel 1) [Zorcolo 2011⁵³⁷, Lucci-Cordisco 2013⁵²⁴, <http://www.familialcancerdatabase.nl/>]. Erfelijke mutaties in de genen geassocieerd met die syndromen zijn ook gevonden bij patiënten met minder typische, en daarom lastiger herkenbare, varianten van de klassieke syndroombeelden. Er is echter erg weinig bekend over de kans op het vinden van erfelijke mutaties bij verschillende combinaties van polieptypen, aantallen poliepen en familieanamnese.

PTEN, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11* en *ENG*-genen werden geanalyseerd in een serie van 603 patiënten die voldeden aan het (zeer ruime) criterium van het hebben van cumulatief 5 of meer gastrointestinale poliepen, waarvan tenminste 1 hamartomateus of hyperplastisch of serrated adenoma moest zijn [Ngeow 2013⁵²⁵]. Mediane leeftijd was 51 jaar (range 2-89). Vijftien van die patiënten hadden poliepen van verschillend type, door de auteurs gedefinieerd als 3 of meer verschillende soorten poliepen van de typen adenoom, lipoom, ganglioneuroom, juveniele poliep en/of inflammatoire poliep. Bij 8 van deze 15 patiënten (53%) werd een pathogene mutatie gevonden (1x *ENG*, 3x *PTEN*, 1x *STK11*, 2x *BMPR1A*, 1x *SMAD4*). Specifieke details van het soort poliepen bij deze individuele patiënten, hun voorgeschiedenis en familieanamnese kunnen niet uit de publicatie worden afgeleid.

Conclusies:

Er zijn onvoldoende aanwijzingen over de mogelijke aard van overerving van SPS en vrijwel niets over causale erfelijke mutaties.

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met SPS vaak ook synchrone adenomen in het colon aanwezig zijn [Hazewinkel 2014⁵¹⁶, Rosty 2012⁵³¹].

Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor het bestaan van hereditaire mixed polyposis als aparte klinische entiteit. In een grote Ashkenazi Joodse familie met zowel serrated, adenomateuze als juveniele poliepen werd een erfelijke duplicatie van een gebied vlak bij *GREM1* aangetoond en nog niet in andere families. Bij patiënten met meerdere typen poliepen (adenomateus, serrated, hamartomateus) worden erfelijke mutaties in *MUTYH*, *PTEN*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11*, *ENG* waargenomen. Over de kans op het vinden van een mutatie in elk van deze genen bij een bepaalde combinatie van aantal en soort poliepen, al dan niet in combinatie met leeftijd, medische voorgeschiedenis en familieanamnese is vrijwel niets bekend. De relatie tussen erfelijke mutaties in het *ENG*-gen en gevoeligheid voor darmpoliepen is meer twijfelachtig dan die van de andere hierboven genoemde genen.

Overwegingen:

Het vinden van erfelijke pathogene mutaties in *MUTYH*, *PTEN*, *SMAD4*, *BMPR1A* en *STK1*-genen, heeft belangrijke consequenties voor genetische counseling, het identificeren van familieleden at-risk en beleid ten aanzien van het (zo nodig) zoeken naar andere ziektekenmerken, waaronder tumoren, die met die genen geassocieerd zijn.

Analyses van deze genen zijn binnen de Nederlandse klinisch genetische diagnostiek mogelijk. In toenemende mate worden next generation sequencing genenpanels respectievelijk (klinische) exoom analyse geïntroduceerd in de Nederlandse diagnostiek. Hiermee kunnen grote hoeveelheden genen in 1 keer getest worden. De prijzen hiervan zullen in de nabije toekomst hoogstwaarschijnlijk verder dalen. Het traditionele selectie criterium voor DNA diagnostiek van een relatief hoge (bijvoorbeeld >10%) a priori kans op het vinden een mutatie in een bepaald gen zal daarmee naar verwachting steeds meer worden losgelaten.