



Cumulatief risico op huidtumoren bij patiënten met het lynchsyndroom*

F. Adan¹, M.B. Crijns¹, W.S.E. Zandstra¹, M.W. Bekkenk², F.E. Bleeker³, E. Dekker⁴, M.E. van Leerdam⁵

Het lynchsyndroom is een autosomaal dominant erfelijke aandoening die een verhoogde kans geeft op het ontstaan van darmkanker, baarmoederkanker en sommige andere vormen van kanker. Het lynchsyndroom wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in een van de vier DNA-mismatch-repair-genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* of verlies van expressie van het *MSH2*-gen door een deletie in het *EPCAM*-gen. [1]

Het muir-torresyndroom wordt gezien als een variant van het lynchsyndroom, waarbij patiënten zich presenteren met talgkliertumoren en/of keratoacanthomen. [2,3] Beperkte studies en casereports suggereren dat er een relatie bestaat tussen het lynchsyndroom en andere benigne en (pre)maligne huidtumoren. [4,5] Echter, volgens de huidige richtlijn wordt alleen patiënten met talgkliercarcinomen geadviseerd om zich te laten controleren door een dermatoloog. [6]

Het doel van onze studie is het evalueren van het cumulatieve risico op huidtumoren bij patiënten met het lynchsyndroom. Daarnaast bepalen we de incidentie van het muir-torresyndroom in een groot cohort van families met het lynchsyndroom. Op basis van deze resultaten zullen we een voorstel doen voor dermatologische screening.



Talgkliercarcinoom.

ONDERZOEK

Patiënten met het lynchsyndroom, allen met een bewezen kiembaanmutatie, zijn geïnccludeerd in twee Nederlandse ziekenhuizen tussen 1 januari 2000 en 1 oktober 2016. De medische voorgeschiedenis van patiënten en hun families is verzameld met statusonderzoek, pathologieonderzoek en een vragenlijst die naar patiënten is verstuurd. Het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is gebruikt om pathologieverslagen te verzamelen en de vragenlijst is verstuurd om gedetailleerde informatie met betrekking tot risicofactoren voor huidkanker te verkrijgen. Er is een onderverdeling gemaakt in twee groepen. De eerste groep bestaat uit benigne talgkliertumoren, keratoacanthomen en morbus Bowen. De tweede groep omvat melanomen, basaalcel-, plaveiselcel- en talgkliercarcinomen. Cumulatieve risico's zijn berekend met de kaplan-meiermethode. Het cumulatieve risico op melanoom is vergeleken met het risico in de algemene Nederlandse populatie, gebaseerd op beschikbare data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). [7] Het resultaat voor basaalcelcarcinoom is vergeleken met cijfers afkomstig uit het Eindhovens Kanker Register, het enige landelijke register dat het eerst voorkomende, histologisch bewezen basaalcelcarcinoom registreert. [8] Het IKNL beschikt enkel over het gecombineerde risico op plaveiselcel- en talgkliercarcinoom, daarom hebben we deze twee maligne huidtumoren samengevoegd. [7] Gezien het feit dat de definitie van het muir-torresyndroom niet eenduidig is in de literatuur [2,3], presenteren we patiënten

* Eerder gepubliceerd in *British Journal of Dermatology*, 15 maart 2018. DOI: 10.1111/bjd.16552

¹ Afdeling Dermatologie, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

³ Afdeling Klinische Genetica, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

⁴ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, AMC, Amsterdam

⁵ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Tabel 1. Karakteristieken van de 331 geïncludeerde patiënten en huidtumoren.

Geslacht Mannelijk	N (%) van de patiënten 136 (41,1%)	
Overleden	11 patiënten (3,3%)	
Leeftijd aan het einde van follow-up Leeftijd van patiënten in leven (N=320) Leeftijd op moment van overlijden (N=11)	Mediaan (range) 50 (19-88) jaar 66 (42-82) jaar	
Mutatie <i>MLH1</i> <i>MSH2/EPCAM</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	N (%) van de patiënten 74 (22,4%) 118 (35,6%) 92 (27,8%) 47 (14,2%)	
Medische voorgeschiedenis van een keratoacanthoom, morbus Bowen en/of benigne talgkliertumor^a Ja Nee	N (%) van de patiënten 18 (5,4%) 313 (94,6%)	
Medische voorgeschiedenis van een maligne huidtumor Ja Nee Onbekend	N (%) van de patiënten 27 (8,2%) 302 (91,2%) 2 (0,6%)	
Type maligne huidtumor Melanoom Basaalcelcarcinoom Plaveiselcelcarcinoom Talgkliercarcinoom	N (%) van de patiënten 5 (1,5%) 15 (4,5%) 8 (2,4%) 3 (0,9%)	N (%) van de tumoren 5 (8,8%) 36 (63,2%) 11 (19,3%) 5 (8,8%)
Patiënten met MTS, klinische definitie^b	9 patiënten (2,7%) behorend tot 8 verschillende families	
Patiënten met MTS, biomoleculaire definitie^c	18 patiënten (5,4%) behorend tot 16 verschillende families	
Families met MTS, volgens de klinische definitie (alle verwanten) Families (N=194)	13 families (6,7%) ^d	
Families met MTS, volgens de biomoleculaire definitie (alle verwanten) Families (N=194)	21 families (10,8%) ^e	

MTS, muir-torresyndroom.

^a Gedefinieerd als talgklieradenoom, talgklierepitheliom of cysteuze talgkliertumor.

^b Klinische definitie van muir-torresyndroom: bewezen kiembaanmutatie in combinatie met ten minste een talgkliertumor en/of keratoacanthoom met een of meerdere viscerale maligniteiten.

^c Biomoleculaire definitie van muir-torresyndroom: bewezen kiembaanmutatie in combinatie met ten minste een talgkliertumor en/of keratoacanthoom met of zonder een of meerdere viscerale maligniteiten.

^d Dit is inclusief de 8 families van de 9 patiënten in ons cohort die voldoen aan de klinische definitie van het muir-torresyndroom en 5 families waar de klinisch geneticus een familielid (eerste-, tweede- of derdegraads) met Muir-Torre heeft genoteerd.

^e Dit is inclusief de 16 families van de 18 patiënten in ons cohort die voldoen aan de biomoleculaire definitie van het muir-torresyndroom en 5 families waar de klinisch geneticus een familielid (eerste-, tweede- of derdegraads) met Muir-Torre heeft genoteerd.

die voldoen aan ofwel de klinische ofwel de biomoleculaire definitie van het muir-torresyndroom (tabel 1).

RESULTAAT

In totaal zijn 331 patiënten (41,1% man) afkomstig uit 194 families geïncludeerd. Hiervan hebben 309 patiënten een vragenlijst ontvangen en deze zijn geretourneerd door 196 patiënten (respons 59,2%). In de medische status, in combinatie met PALGA, hebben we een totaal van 53 benigne en premaligne huidtumoren bij 18/331 patiënten gevonden. 57 maligne tumoren zijn gevonden bij 27 (8,2%) patiënten, gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 53 (25-81) jaar (tabel 1).

Het cumulatieve risico op een maligne huidtumor op de leeftijd van 40, 60 en 70 is respectievelijk 1,3% (standaarddeviatie [SD] 0,7%), 11,2% (SD 2,5%), 21,1% (SD 4,5%), met een *lifetime*-risico van 40,8% (SD 17,4%).

Het cumulatieve risico op melanoom en basaalcelcarcinoom is slechts licht verhoogd in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie. Echter, het cumulatieve risico op plaveiselcel- en talgkliercarcinoom is verhoogd in patiënten met het lynchsyndroom, namelijk 7,8% (SD 2,6%) op de leeftijd van 70, vergeleken met 1,29% (95%-CI 1,24-1,33) op de leeftijd van 70 in de algemene Nederlandse populatie. In de univariate analyse is gebleken dat geen van de bekende risicofactoren voor

huidkanker geassocieerd is met het risico op het krijgen van een maligne huidtumor. Alleen de mutatiestatus is geassocieerd ($p = 0,002$, hazardratio 4,21 voor *MLH1/MSH2*-mutaties; 95%-CI 1,68-10,52, versus *MSH6/PMS2*-mutaties).

Op basis van de biomoleculaire definitie is het muir-torresyndroom in 5,4% van de 331 patiënten en in 10,8% van de families geconstateerd, wat lager is dan de incidentie die gevonden is in eerdere studies.

CONCLUSIE

We concluderen dat maligne huidtumoren zijn gevonden bij 8,2% van de patiënten met het lynchsyndroom. Het cumulatieve risico op het ontwikkelen van een maligne huidtumor is 21,1% (SD 4,5%) op de leeftijd van 70 jaar. Een belangrijke uitkomst van onze studie is het twaalf keer verhoogde risico op plaveiselcel- en talgkliercarcinoom op de leeftijd van 60 jaar. Op basis van deze resultaten wordt een eenmalig, vroeg dermatologisch consult aangeraden, om bewustwording voor huidkanker te creëren en om informatie te geven over risicofactoren voor huidkanker. De talgkliertumoren die geassocieerd zijn met het muir-torresyndroom verdienen in dit consult speciale aandacht.

Het dermatologisch consult dient bij voorkeur plaats te vinden op het moment dat mutatieanalyse de diagnose lynchsyndroom

heeft bevestigd, zelfs als er zich op dat moment nog geen huidafwijkingen gemanifesteerd hebben.

Daarbij wordt dermatologische screening aangeraden zodra er een maligne huidtumor is gediagnosticeerd. Follow-up dient dan plaats te vinden volgens de richtlijn van de betreffende huidtumor.

LITERATUUR

1. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181-94.
2. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):277-81.
3. Ponti G, Losi L, Pedroni M, et al. Value of *MLH1* and *MSH2* mutations in the appearance of Muir-Torre syndrome phenotype in HNPCC patients presenting sebaceous gland tumors or keratoacanthomas. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2302-7.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvfv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl