

Slokdarmcarcinoom bij een patiënt met constitutioneel ‘mismatch repair deficiency’-syndroom

Esophageal carcinoma in a patient with constitutional mismatch repair deficiency syndrome

drs. B.D. Vermeulen¹, dr. M.C.A. van Kouwen², dr. M.C.J. Jongmans³, dr. R.S. van der Post⁴,
dr. C.E.M. Gidding⁵, dr. B.R. Klarenbeek⁶, prof. dr. P.D. Siersema², prof. dr. C. Rosman⁶

SAMENVATTING

Doel en achtergrond: Het presenteren van een nog niet eerder beschreven maligne manifestatie bij een patiënt met constitutioneel ‘mismatch repair deficiency’ (CMMRD)-syndroom. *Methoden:* Beschrijving van een casus en literatuurstudie. *Resultaten:* Patiënten met CMMRD presenteren zich met centraalzenuwstelsel-, hematologische en gastro-intestinale maligniteiten op de kinderleeftijd. Wij beschrijven een 19-jarige patiënt met CMMRD en een adenocarcinoom van de slokdarm die succesvol werd behandeld met neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door slokdarmresectie. Een slokdarmcarcinoom is voor zover ons bekend nog niet eerder beschreven bij patiënten met CMMRD. *Conclusie:* Slokdarmcarcinoom kan een manifestatie zijn van CMMRD. Meer kennis over het ziektespectrum van CMMRD is bijdragend om het diagnostisch en therapeutisch management van patiënten met CMMRD te optimaliseren.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:19-23)

SUMMARY

Aim and background: To report a malignant manifestation in a patient with constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome that to our knowledge has not been reported before. *Methods:* Description of a case and literature search. *Results:* Patients with CMMRD frequently present with malignant central nervous system, hematological and gastrointestinal manifestations during childhood. We report a 19-year-old patient with CMMRD and esophageal adenocarcinoma which was successfully treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophageal resection. A malignant esophageal manifestation in the context of CMMRD has not previously been reported. *Conclusion:* We describe for the first time an esophageal adenocarcinoma in the context of CMMRD. Knowledge of whole spectrum of malignancies is warranted to optimize the diagnostic and therapeutic management of patients with CMMRD.

¹arts-onderzoeker, afdeling Maag-darm-leverziekten, ²maag-darm-leverarts, afdeling Maag-darm-leverziekten, ³klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Radboudumc en UMC Utrecht, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie Utrecht, ⁴klinisch patholoog, afdeling Pathologie, ⁵kinderoncoloog, afdeling Kinderoncologie, ⁶chirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. B.D. Vermeulen, arts-onderzoeker, afdeling Maag-darm-leverziekten, Radboudumc, Geert Grooteplein-Zuid 8, 6500 HB Nijmegen, tel.: 06 11 07 95 57, e-mailadres: bram.vermeulen@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CMMRD, constitutioneel ‘mismatch repair deficiency’, kanker op kinderleeftijd, Lynch-syndroom, slokdarmkanker

Keywords: childhood cancer, CMMRD, constitutional mismatch repair deficiency, esophageal cancer, Lynch syndrome

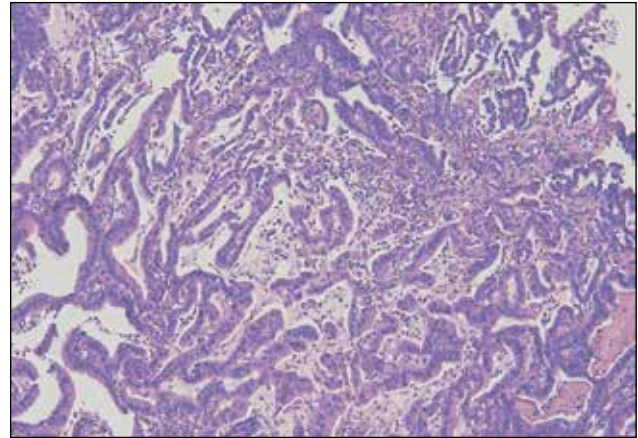
ONTVANGEN 11 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 17 MEI 2018

INLEIDING

Constitutioneel 'mismatch repair deficiency' (CMMRD)-syndroom is een zeldzame aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in beide allelen van één van de 'mismatch repair' (MMR)-genen *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* en *MSH6*. Deze mutaties zijn meestal afkomstig van beide ouders. De MMR-genen die hierbij het frequentst een rol spelen zijn *MSH6* en *PMS2*.^{1,2} Heterozygote mutaties in de MMR-genen veroorzaken het Lynch-syndroom, dat op volwassen leeftijd is geassocieerd met colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom en andere maligniteiten.

CMMRD is voor het eerst beschreven in 1999 en is geassocieerd met een breed spectrum aan maligniteiten op kinderleeftijd, waaronder niet alleen typische kindertumoren, maar ook tumoren die meer typisch zijn voor de volwassen leeftijd.^{3,4} Deze leiden vaak op de kinderleeftijd al tot een fatale afloop. De bi-allelische mutaties van het MMR-systeem verklaren, vanwege het onvermogen van alle cellen om DNA-schade te kunnen repareren, het hoge risico op een maligniteit. Het levenslange risico op een gastro-intestinale (GI) maligniteit bij patiënten met CMMRD is het hoogst van alle bekende syndromen met predispositie tot GI-maligniteiten.¹ Het tumorspectrum kan worden onderverdeeld in vier groepen: 1) hematologische maligniteiten, 2) centraal-zenuwstelseltumoren, 3) Lynch-syndroom-geassocieerde tumoren en 4) andere maligniteiten. Bij ongeveer tweederde van de patiënten met CMMRD worden huidafwijkingen in de vorm van atypische café-au-lait maculae gevonden.⁵ Deze huidafwijkingen zijn over het algemeen meer grillig van vorm en irregulair gepigmenteerd dan de huidafwijkingen in het kader van neurofibromatose type 1.⁶

Vanwege de grote verscheidenheid in klinische presentaties van CMMRD, en vaak ontbreken van een evidente familiegeschiedenis passend bij Lynch-syndroom, wordt een vroegtijdige diagnose niet altijd behaald. Bovendien is de kennis van het gehele spectrum aan CMMRD gerelateerde tumoren nog niet compleet. Dit blijkt uit recente publicaties over niet eerder beschreven manifestaties en hun klinisch beloop bij CMMRD-patiënten.^{7,8} Om de diagnose CMMRD in een vroeg stadium te kunnen stellen en vervolgens een gepast surveillanceprogramma te initiëren, is kennis van het gehele ziektespectrum noodzakelijk.⁹ De meest recente richtlijn uit 2017 voor surveillance en management van patiënten met CMMRD beveelt aan om de klinische gegevens van patiënten met CMMRD te rapporteren, zodat correlaties tussen geno- en fenotype beter kunnen worden begrepen.¹⁰ Wij beschrijven een patiënt met het CMMRD-syndroom die een niet eerder in de literatuur beschreven maligniteit in de slokdarm ontwikkelde.



FIGUUR 1. Histologische foto van een slokdarmbiopsie uit de Z-lijn met een matig gedifferentieerd tubulair adenocarcinoom.

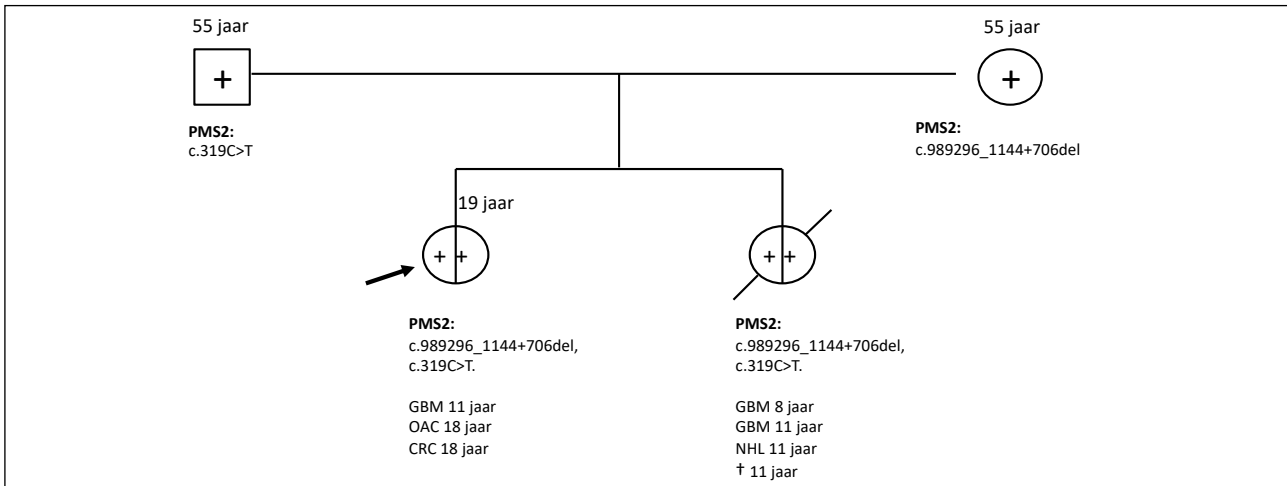
METHODE

In samenwerking met de afdelingen Maag-darm-leverziekten, Heelkunde, Klinische genetica, Pathologie en Kinderoncologie van het Radboudumc werd informatie verzameld over de casus van een patiënt met het CMMRD-syndroom. De patiënt en familie hebben toestemming gegeven voor het publiceren van deze oncologische observatie. Een systematisch literatuuronderzoek werd verricht om de literatuur te doorzoeken op vermeldingen van patiënten met CMMRD en een maligniteit van de slokdarm. Op 2 januari 2018 werd een zoekactie in Pubmed en Embase uitgevoerd naar literatuur met synoniemen voor de zoekterm 'CMMRD' in combinatie met 'esophagus'.

CASUSPRESENTATIE

Het betreft een 19-jarige vrouw met het CMMRD-syndroom. De eerste manifestatie openbaarde zich op 11-jarige leeftijd in de vorm van een glioblastoom, dat primair werd behandeld met een macroscopisch volledige resectie en vervolgens chemoradiotherapie (CRT), in het bijzonder temozolomide (COGACNS 0126-protocol). Naar aanleiding van het glioblastoom in combinatie met café-au-lait huidpigmentaties, en het feit dat haar zus zich op jonge leeftijd presenteerde met een identieke hersentumor en eveneens café-au-lait huidpigmentaties, werd het CMMRD-syndroom overwogen. Genetisch onderzoek bevestigde deze diagnose door middel van het aantonen van mutaties op beide allelen van het *PMS2*-gen bij beide zussen. Beide ouders dragen een heterozygote *PMS2*-genmutatie, waarmee de diagnose Lynch-syndroom bij beiden werd gesteld.

Het surveillanceprogramma bestond vanaf het moment van diagnose in principe uit eenmaal per jaar een gastroscopie, videocapsule-endoscopie (VCE) van de dunne darm, colonoscopie en MRI van het centrale zenuwstelsel. De jaren na diagnosestelling werden tijdens opeenvolgende co-



FIGUUR 2. Stamboom van een patiënte met constitutioneel ‘mismatch repair deficiency’-syndroom, waarin mutaties in het PMS2-gen bij patiënte, zus en beide ouders (+) zijn aangegeven.

GBM=glioblastoom multiforme, NHL=non-hodgkinlymfoom, CRC=colorectaal carcinoom, OAC=oesofageaal adenocarcinoom, jr.=jaar, †=overleden.

lonoscopieën verschillende tubulovilleuze adenomen met laag- en hooggradige dysplasie gevonden en behandeld met endoscopische of transanale resectie. Het uitvoeren van de jaarlijkse gastroscopie bleek niet haalbaar vanwege de hoge ziektelast bij een kind in de puberteit.

Op 18-jarige leeftijd werd tijdens een eerste surveillance-gastroscopie een distaal slecht gedifferentieerd adenocarcinoom van de slokdarm gevonden. De patiënt had hierbij geen klinische symptomen. De ‘work-up’ van het slokdarmcarcinoom bestond uit een computertomografie (CT)-scan waarop geen lymfadenopathie of metastasen waren te zien. Met endo-ultrasonografie (EUS) werd de lokale uitbreiding geobjectiveerd en het beeld gezien van een distaal adenocarcinoom van de slokdarm, stadium T3N1Mx en Siewert 2-classificatie. In verband met het risico op metastasen in dit tumorstadium werd een positronemissietomografie (PET) verricht, waarop het beeld te zien was van verhoogde fluorodeoxyglucose (FDG)-stapeling in de distale slokdarm met doorgroei in de cardia, passend bij het bekende slokdarmcarcinoom, zonder aanwijzingen voor metastasen of lymfadenopathie. Tijdens een multidisciplinair overleg werd de indicatie gesteld voor behandeling met neoadjuvante CRT volgens het CROSS-schema (wekelijks carboplatine AUC 2 en paclitaxel 50 mg/m² gedurende vijf weken in combinatie met 41,4 Gy radiotherapie in 23 fracties) gevolgd door een minimaal-invasieve slokdarmresectie met buismaagreconstructie en een ‘end-to-side’ intrathoracale anastomose. Het postoperatieve beloop verliep ongecompliceerd en na acht dagen ziekenhuisopname werd de patiënt in goede conditie ontslagen.

Pathologisch onderzoek van de bipten ter hoogte van de Z-lijn (zie *Figuur 1*) toonde een matig gedifferentieerd tubu-

lair adenocarcinoom (intestinaal type volgens Laurén). Het postoperatieve TNM-stadium (7^{de} editie) was een yp-T1aN0-adenocarcinoom van de slokdarm. Er was subtotaal respons met focaal een enkel hardje resttumor in de mucosa (0,2 mm) met daarnaast fibrose en slijmmeren (Mandard TRG 2). Evaluatie van de radicaliteit vertoonde vrije proximale, distale en circumferentiële snijvlakken en 22 regionale lymfeklieren zonder tumor. Als consequentie van het voorgaande werd het GI-surveillanceprogramma aangepast tot een zesmaandelijks gastroscopie, MRI van de dunne darm en colonoscopie. Vanwege de buismaagreconstructie en het daaraan verbonden risico op motiliteitsstoornissen van de buis maag en mogelijk retentie van de videocapsule, werd besloten om jaarlijks een MRI van de dunne darm te verrichten in plaats van een VCE.^{11,12} Volgens de Europese richtlijnen (ESGE) zijn VCE en MRDDP vergelijkbaar sensitief en specifiek in het adequaat detecteren van dunnedarmtumoren.¹³ Zes maanden na de slokdarmresectie werden volgens het surveillanceprogramma een gastroscopie, colonoscopie en MRI dunne darm verricht. Tijdens de gastroscopie werd een poliep van 3 cm in het duodenum verwijderd met een ‘piecemeal’ endoscopische mucosaal resectie (EMR)-procedure. Pathologisch onderzoek toonde een tubulovilleus adenoom met laaggradige dysplasie, radicaal verwijderd. De MRI dunne darm toonde geen afwijkingen. Tijdens de colonoscopie werden vier poliepen uit het sigmoïd verwijderd, drie poliepen toonden een tubulair adenoom met laaggradige dysplasie en de vierde poliep uit het sigmoïd toonde een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom met doorgroei tot aan het resectievlak in de submucosa, met een maximale diameter van 12 mm en lymfangio-invasie. Vanwege een minimaal pT1-adenocarcinoom,

TABEL 1. Klinische criteria voor overweging diagnose CMMRD.¹⁰ In geval van ≥ 1 criterium dient CMMRD te worden overwogen.

Criteria	
	1. Maligniteit op kinder- of jongvolwassen leeftijd plus café-au-lait huidpigmentaties of consanguiniteit ouders
	2. Lynch-syndroom-geassocieerde maligniteit op kinder- of jongvolwassen leeftijd
	3. Maligniteit op kinder- of jongvolwassen leeftijd plus positieve familieanamnese voor Lynch-syndroom-geassocieerde tumoren
	4. Aanwezigheid van hersentumoren, lymfomen of leukemie op kinder- of jongvolwassen leeftijd, zonder radiotherapie in de voorgeschiedenis

mogelijk irradicaal verwijderd en histologisch ongunstige kenmerken, werd tijdens het multidisciplinaire overleg besloten om een laparoscopische subtotale colectomie met ileorectale anastomose te verrichten. Het post-operatieve beloop werd gecompliceerd door naadlekkage, waarop de ileorectale anastomose werd opgeheven en een eindstandig ileostoma werd aangelegd. In het resectiepreparaat werd geen resttumor meer gezien, TNM-classificatie (5^{de} editie) pT1N0.

DISCUSSIE

De gepresenteerde casus beschrijft het klinische beloop van een jonge patiënt met CMMRD en het ontstaan van multipele tumoren. De meest opmerkelijke maligniteit in het beloop van deze casus, en tevens de aanleiding van deze oncologische observatie, is het adenocarcinoom van de slokdarm dat aan het licht kwam tijdens een surveillancegastroscopie. CMMRD openbaarde zich bij deze patiënt vroeg in het leven met een glioblastoom, waarna multipele GI-manifestaties volgden. Tot op heden is de patiënt tumorvrij en zijn alle manifestaties succesvol behandeld door middel van radicale resectie en/of CRT van de kwaadaardigheden. Na het uitvoeren van een systematische literatuurzoekactie blijkt het adenocarcinoom van de slokdarm in het kader van CMMRD niet eerder beschreven.

In deze casus werd de diagnose CMMRD overwogen naar aanleiding van een combinatie van hersentumoren en café-au-lait huidpigmentaties bij twee zussen. Ook in deze familie ontbrak een positieve familiegeschiedenis voor tumoren geassocieerd met Lynch-syndroom, zoals regelmatig wordt gezien bij patiënten met CMMRD.¹⁰ Dit is te verklaren doordat beide ouders belast zijn met een heterozygote mutatie in het PMS2-gen (zie *Figuur 2*, pagina 21). De penetrantie van het Lynch-syndroom als gevolg van een heterozygote PMS2-mutatie is namelijk relatief laag. Bij slechts 10-20% van de patiënten openbaart het zich voor het zeventigste

levensjaar in de vorm van een colorectaal carcinoom.^{14,15}

Recentelijk zijn criteria opgesteld die artsen ondersteunen in het herkennen van het CMMRD-syndroom in een zo vroeg mogelijk stadium (zie *Tabel 1*).^{10,16} Het vroegtijdig diagnostiseren van CMMRD is van groot belang voor het initiëren van een adequaat surveillancebeleid, zodat tumoren in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd. Met name bij GI-tumoren heeft dit een gunstig effect op de behandelmogelijkheden. In een vroeg stadium kan een GI-tumor met endoscopische, minimaal-invasieve technieken worden verwijderd. Toxiciteit van eventuele (neo)adjuvante chemotherapie of bestraling wordt de patiënt hiermee bespaard, met een betere kwaliteit van leven tot gevolg. Bovendien heeft chemotherapie nog een mogelijk nadeel in deze patiëntengroep. Een aantal studies heeft laten zien dat behandeling met chemotherapie verdere MMR-deficiëntie kunnen veroorzaken, vanwege het verlies van MMR-genexpressie.^{17,18} Daarbovenop heeft een eerdere studie aangetoond dat chemotherapie zorgt voor accumulatie van somatische genmutaties, die op hun beurt weer slecht worden gerepareerd door het defecte MMR-systeem.¹⁹

Het wel of niet curatief behandelen met (neo)adjuvante chemotherapie en radiotherapeutische modaliteiten bij patiënten met CMMRD is een moeilijk vraagstuk. Het toedienen van CRT kan immers meer DNA-schade induceren, waardoor mogelijk nieuwe maligniteiten ontstaan. Aan de andere kant is bewijs voor de standaardbehandeling met (neo)adjuvante CRT wel voorhanden en is deze curatieve behandelstrategie bewezen effectief bij de meeste patiënten. Op basis van gedegen klinisch bewijs voor deze behandelingen bij patiënten met CMMRD kan geen beslissing worden gemaakt. In de praktijk zal op individueel niveau en op basis van verschillende patiëntkarakteristieken een weloverwogen keuze moeten worden gemaakt.

De afgelopen jaren zijn nieuwe behandelmogelijkheden in opkomst voor patiënten met CMMRD. Een veelbelovende therapeutische mogelijkheid betreft immuuntherapie. De MMR-mutaties hebben tot gevolg dat veranderde eiwitten ('neo-antigenen') tot expressie komen in de tumoren. Deze neo-antigenen komen alleen tot expressie op de tumorcellen en niet op gezonde cellen en kunnen door het immuunsysteem worden herkend als lichaamsvreemd. Dit maakt deze tumoren aantrekkelijk voor behandeling met bijvoorbeeld 'checkpoint'-remmers of neo-antigeen-gebaseerde vaccinaties.²⁰ Uitvoeren van klinische studies naar nieuwe behandelingen wordt echter bemoeilijkt door de zeldzaamheid van het syndroom. In deze casus is gekozen om niet te behandelen met een 'checkpoint'-remmer vanwege beperkt klinisch bewijs voor effectiviteit van 'checkpoint'-remmers in het kader van een in opzet curatieve behandeling. In het kader van gemetastaseerde ziekte zou een 'checkpoint'-remmer (pembrolizumab) wel kunnen worden overwogen.²¹

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Bij een maligniteit op kinder- of jongvolwassen leeftijd in combinatie met café-au-lait huidpigmentaties moet de diagnose CMMRD sterk worden overwogen.**
- 2 Standaardbehandeling door middel van CROSS en radicale resectie van een adenocarcinoom van de slokdarm bij een jonge patiënt met CMMRD is tot op heden succesvol gebleken.**
- 3 Vanwege het risico op dismotiliteit van de buismaag, dient surveillance te worden verricht met MRI van de darm om tumoren bij patiënten na een buismaagreconstructie op te sporen.**

CONCLUSIE

Het surveillanceprogramma voor CMMRD is bij deze casus effectief gebleken in het vroegtijdig detecteren van maligniteiten in het spijsverteringskanaal. In totaal zijn een slokdarmcarcinoom, een adenoom van het duodenum, multiple adenomen van het colon en een adenocarcinoom van het colon gediagnostiseerd en succesvol behandeld met radicale resectie en/of CRT. Dankzij de beschikbare kennis over surveillance en management van CMMRD kan het ziektebeloop van deze patiënten positief worden beïnvloed en de levensverwachting verlengd. Vanwege het steeds ouder worden van deze patiëntengroep is de verwachting dat zich meer onbekende manifestaties zullen voordoen in een later stadium van het ziektebeloop. Door middel van de observatie van een adenocarcinoom van de slokdarm wordt de kennis van het CMMRD-ziektespectrum uitgebreid.

REFERENTIES

1. Aronson M, et al. Gastrointestinal findings in the largest series of patients with hereditary biallelic mismatch repair deficiency syndrome: report from the international consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:275-84.
2. Vasen HF, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European consortium 'Care for CMMR-D' (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51:283-93.
3. Ricciardone MD, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res* 1999;59:290-3.
4. Wang Q, et al. Neurofibromatosis and early onset of cancers in hMLH1-deficient children. *Cancer Res* 1999;59:294-7.
5. Wimmer K, et al. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010;95:699-701.
6. De Vos M, et al. PMS2 mutations in childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:358-61.
7. Daou B, et al. An unusual case of constitutional mismatch repair deficiency syndrome with anaplastic ganglioglioma, colonic adenocarcinoma, osteosarcoma, acute myeloid leukemia, and signs of neurofibromatosis type 1: case report. *Neurosurgery* 2015;77:E145-52; discussion E152.
8. Ramchander NC, et al. Homozygous germ-line mutation of the PMS2 mismatch repair gene: a unique case report of constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD). *BMC Med Genet* 2017;18:40.
9. Wimmer K, et al. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* 2008;124:105-22.
10. Durno C, et al. Recommendations on surveillance and management of biallelic mismatch repair deficiency (BMMRD) syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;152:1605-14.
11. Armijo PR, et al. Gastric tube motility patterns in patients after esophageal resection with gastric pull-up. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:157-8.
12. Ihekweazu UN, et al. PillCam in gastric conduit after Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;90:673.
13. Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2015;47:352-76.
14. Ten Broeke SW, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33:319-25.
15. Antelo M, et al. Pitfalls in the diagnosis of biallelic PMS2 mutations. *Fam Cancer* 2015;14:411-4.
16. Jerkic S, et al. Colorectal cancer in two pre-teenage siblings with familial adenomatous polyposis. *Eur J Pediatr* 2005;164:306-10.
17. Cahill DP, et al. Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. *Clin Cancer Res* 2007;13:2038-45.
18. McFaline-Figueroa JL, et al. Minor changes in expression of the mismatch repair protein MSH2 exert a major impact on glioblastoma response to temozolomide. *Cancer Res* 2015;75:3127-38.
19. Hunter C, et al. A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy. *Cancer Res* 2006;66.
20. Westdorp H, et al. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome. *Cancer Lett* 2017;403:159-64.
21. Smyth EC, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1197-203.