

Het belang van moleculair onderzoek van tumoren bij de opsporing van hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom

Auteurs H.F.A. Vasen, A.E. de Jong en H. Morreau

Trefwoorden Amsterdam-criteria, gereviseerde Bethesda-richtlijnen, moleculaire pathologie, HNPCC, immunohistochemie.

Samenvatting

Hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom (HNPCC, syndroom van Lynch) is een dominant overervende aandoening, gekenmerkt door de ontwikkeling van colorectaal carcinoom, endometriumcarcinoom en andere carcinomen. De aandoening wordt veroorzaakt door een defect in één van de 'mismatch repair'-genen. Onderzoek naar mutaties in deze genen is duur, daarom worden in van HNPCC verdachte families als eerste stap twee relatief goedkope diagnostische tests verricht die bij een afwijkende uitslag de kans op het vinden van een gendefect vergroten.

Deze testen zijn microsatellietinstabiliteitanalyse (MSI) en immunohistochemische kleuring (IHC) van de 'mismatch repair'-eiwitten in tumorcellen. De Bethesda-richtlijnen zijn opgesteld om van HNPCC verdachte personen op te sporen, bij wie moleculaire analyse van de tumor geïndiceerd is. Opsporing van deze families is belangrijk omdat dit het mogelijk maakt om effectieve preventieve maatregelen te nemen. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de vraag hoe klinische criteria en moleculaire analyse van tumoren gebruikt kunnen worden bij de opsporing van HNPCC.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(6):211-216)

Inleiding

Ongeveer 10-15% van de patiënten met een colorectaal carcinoom (CRC) heeft een familielid met dezelfde vorm van kanker.¹ Bij 1-5% van de patiënten is sprake van een hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom (HNPCC).² Dit is een dominant overervende aandoening die wordt veroorzaakt door een defect in een van de 'DNA-mismatch repair' (MMR)-genen: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* en *PMS2*. Deze genen spelen een rol bij het herstel van fouten die optreden tijdens de verdubbeling van het DNA kort voor de celdeling. Bij uitval van een herstelgen stapelen fouten zich op in het DNA (microsatellietinstabiliteit; MSI). De aanwezigheid van MSI in tumorweefsel is hét kenmerk van HNPCC. Mutatiedragers uit HNPCC-families hebben een hoog risico op het ontwikkelen van CRC (30-85%) en endometrium kanker (30-50%), evenals bepaalde andere type tumoren (van nierbekken/ureter, maag, dunne darm, ovarium, hersenen,

galwegen en talgklieren; <10%).³⁻⁶ De identificatie van individuen met een verhoogd risico op CRC is belangrijk, omdat dit het mogelijk maakt om effectieve preventieve maatregelen te nemen. Een gedetailleerde familieanamnese is de eenvoudigste en meest effectieve manier qua kosten om erfelijk CRC te identificeren. Met de huidige technieken kan men in circa 50% van de families met klinisch HNPCC een mutatie vaststellen. In families verdacht van de aanwezigheid van HNPCC is de opbrengst veel lager. Omdat mutatieonderzoek duur is, wordt daarom eerst gekeken of in de colontumor MSI aanwezig is. Een andere methode is immunohistochemische kleuring (IHC) van de herstelgeneiwitten in tumorcellen. Bij afwezigheid van deze eiwitten is een gendefect waarschijnlijk. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de vraag hoe klinische criteria en moleculaire pathologie gebruikt kunnen worden bij het stellen van de diagnose HNPCC.

Tabel 1. Klinische criteria voor hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom (HNPCC).

Verdacht voor HNPCC ¹	Waarschijnlijk HNPCC ²
<ul style="list-style-type: none"> • patiënten met CRC op leeftijd <50 jaar; • patiënten met synchrone of metachrone HNPCC-gerelateerde carcinomen, ongeacht leeftijd³; • patiënten met CRC met specifieke pathologie <60 jaar⁴; • patiënten met CRC en een eerstegraads-familieelid met een HNPCC-geassocieerde tumor, een van beide gediagnosticeerd op leeftijd <50 jaar; • patiënten met CRC met twee of meer familieleden met een HNPCC-gerelateerde tumor, ongeacht leeftijd, waarbij één persoon eerstegraadsfamilieelid is van de andere twee. 	<ul style="list-style-type: none"> • er moeten ten minste drie personen zijn met CRC of één met een HNPCC-geassocieerde tumor (tumor van endometrium, nierbekken, ureter of dunne darm) én • één persoon moet een eerstegraadsfamilieelid zijn van de andere twee én • ten minste twee opeenvolgende generaties moeten zijn aangedaan én • ten minste één carcinoom moet gediagnosticeerd zijn vóór de leeftijd van 50 jaar én • polyposis moet zijn uitgesloten én • de tumoren moeten histologisch bevestigd zijn.
<p><i>CRC=colorectaal carcinoom; ¹gereviseerde Bethesda-criteria; ²Amsterdam-II-criteria; ³CRC, endometrium-, maag-, hepatobiliair, dunne darm en overgangsepitheelcarcinoom van het nierbekken of ureter; ⁴bijvoorbeeld peritumorale en tumorinfiltrerende lymfocyten.</i></p>	

Het belang van klinische criteria voor HNPCC

CRC geassocieerd met HNPCC wordt vaak op jonge leeftijd gediagnosticeerd (gemiddelde leeftijd: 45 jaar). Het kan multipel zijn (synchroon of metachroon CRC in 30% van de patiënten) en in ongeveer tweederde van de gevallen is de tumor gelokaliseerd in het proximale colon. Een microscopisch kenmerk dat vaak wordt waargenomen in CRC geassocieerd met HNPCC is de aanwezigheid van infiltrerende lymfocyten in en rondom de tumor.⁷

De diagnose HNPCC wordt bemoeilijkt door de afwezigheid van specifieke diagnostische klinische kenmerken. Daarom zijn in 1990, door de 'International Collaborative Group on HNPCC' (ICG-HNPCC), klinische criteria opgesteld (Amsterdam-criteria) met als doel de uniformiteit in de terminologie van HNPCC te bevorderen en internationale studies mogelijk te maken.⁸ Sindsdien, hebben veel onderzoeken aangetoond, dat HNPCC ook geassocieerd is met verschillende andere buiten het colon gelegen tumoren. Dit was een reden om de criteria aan te passen en deze tumoren in de criteria op te nemen (Amsterdam-criteria-II) (*Tabel 1*).⁹ Bij klinische toe-

passing van deze criteria moet men ervan bewust zijn dat de criteria niet bedoeld zijn als exclusiecriteria. Met andere woorden, families in beginsel verdacht van HNPCC, maar die niet voldoen aan de Amsterdam-II-criteria, moeten niet uitgesloten worden van genetische 'counseling', mutatieonderzoek of screening. Aan de andere kant zijn er families die wel voldoen aan de criteria, maar waarin de specifieke kenmerken van HNPCC (MSI en verlies van eiwitexpressie) ontbreken. In deze families, vaak gekarakteriseerd door een relatief hoge gemiddelde leeftijd van diagnose en de afwezigheid van een endometriumcarcinoom, is waarschijnlijk geen sprake van HNPCC. Het is de vraag of de HNPCC-richtlijnen (screening van het endometrium en intensieve screening van het colon vanaf zeer jonge leeftijd) bij hen wel toegepast moeten worden. In 1996, tijdens een 'National Cancer Institute workshop' (Bethesda, USA), werden klinische richtlijnen (Bethesda-criteria) opgesteld voor families verdacht van HNPCC, waarin verdere moleculaire analyse van tumoren werd aanbevolen.¹⁰ Tijdens een in december 2002 gehouden 'NCI Work-shop' zijn deze Bethesda-richtlijnen aangepast (*Tabel 1*).¹¹

Mutatieanalyse van families verdacht van HNPCC

De afgelopen 10 jaar is er grote vooruitgang geboekt in de moleculaire genetica. De meeste genen, die verantwoordelijk zijn voor erfelijke vormen van CRC, zijn geïdentificeerd. Inmiddels is genetische diagnostiek op grote schaal geïmplementeerd in de dagelijkse klinische praktijk.

Voordelen van genetisch onderzoek zijn dat de erfelijke achtergrond van de ziekte bevestigd kan worden en dat, in families waarin een mutatie is vastgesteld, de gendragers onderscheiden kunnen worden van de niet-gedragers. Deze laatste groep familieleden kan vervolgens ontslagen worden van verdere screening. Een nadeel van mutatieanalyse is dat het onderzoek, ten gevolge van de heterogeniteit van het mutatiespectrum in de MMR-genen, arbeidsintensief en als gevolg daarvan duur is.

In Nederland wordt mutatieanalyse in families met erfelijke kanker uitgevoerd als de voorspelde mutatiedetectiekans 1 op 10 of hoger is. Dit betekent dat de maximale kosten om één pathogene mutatie te vinden, tien keer de kosten zijn van het testen van één persoon (genetische 'counseling': 1.700 euro; mutatieanalyse van drie genen: 3×620 euro) wat gelijkstaat aan 35.600 euro. Gelukkig zijn er in het geval van familiair CRC, in tegenstelling tot andere erfelijke carcinomen, goedkopere testen beschikbaar, namelijk MSI en IHC. Deze kunnen gebruikt worden om families te identificeren met een hoge waarschijnlijkheid van de aanwezigheid van een MMR-gendefect. De kosten in Nederland van MSI- en IHC-analyse, mutatieanalyse en genetische 'counseling' staan vermeld in *Tabel 2*, op pagina 214.

Microsatellietinstabiliteit- en immunohistochemische analyse

Microsatellietinstabiliteit (MSI), voor het eerst gerapporteerd in 1993, wordt veroorzaakt door een defect in het MMR-systeem.¹²⁻¹⁴ Microsatellieten zijn repeterende DNA-sequenties, die in het gehele genoom gevonden kunnen worden. Bij verlies van MMR-functie, ontstaan bij voorkeur mutaties in deze microsatellieten in zowel coderende als niet-coderende genen. Volgens internationale richtlijnen moet bij MSI-analyse een panel van vijf microsatellietmarkers worden gebruikt.¹⁰ Als twee van de vijf markers instabiliteit vertonen, wordt de tumor beschouwd als 'MSI-high' (MSI-H). Als één van de markers instabiliteit laat zien, wordt de tumor beschouwd als 'MSI-Low' (MSI-L). Een tumor zonder

een instabiele marker wordt beschouwd als 'MS-stable' (MSS). Als naast de vijfmarkerset andere markers worden gebruikt, spreken we van MSI-H als 30% of meer van de markers instabiliteit vertoont. Als minder dan 30% van de markers instabiel is, spreken we van MSI-L.

Aangezien meer dan 90% van de CRC's van patiënten met HNPCC MSI-H zijn, kan MSI-analyse helpen bij de diagnose van dit syndroom.² Echter, MSI is niet specifiek voor HNPCC, omdat het ook voorkomt in 15% van de sporadische colorectale en andere tumoren.¹⁵ Volgens de huidige richtlijnen wordt geadviseerd om in alle tumoren van patiënten uit families die voldoen aan de Bethesda-criteria een MSI-analyse uit te voeren (*Tabel 1*).¹⁰

Een andere recent geïntroduceerde snelle en goedkope techniek om defecten in MMR-genen te identificeren is immunohistochemie (IHC) van de MMR-eiwitten in de tumoren. Wilson *et al.* en Leach *et al.* beschreven het gebruik van antilichamen tegen het MSH2-eiwit.^{16,17} Thibodeau *et al.* analyseerden de eiwitexpressie van MLH1 en MSH2 in sporadisch CRC, familiair CRC en CRC geassocieerd met HNPCC.¹⁸ Later werd ook het gebruik van antilichamen tegen het MSH6-eiwit beschreven.¹⁹ Omdat het PMS2-eiwit een heterodimeer vormt met het MLH1-eiwit, wordt verondersteld dat afschakeling van het MLH1-eiwit als gevolg van een kiembaanmutatie, ook leidt tot afschakeling van het PMS2-eiwit veroorzaakt door afbraak van het gehele eiwitcomplex. Door PMS2-antilichamen toe te voegen aan het MLH1-antilichaam kunnen aanzienlijk meer MLH1-mutatiedragers opgespoord worden.²⁰

Resultaten van MSI- en/of IHC-analyse van colorectaal carcinoom

MSI- en IHC-analyse (gebruikmakend van antilichamen tegen MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2) van CRC-tumoren zijn allebei even effectief gebleken bij de identificatie van mutatiedragers.^{6,20,21} Toch kan IHC de MSI-analyse niet compleet vervangen, zo lang de rol van andere kandidaat-MMR-genen bij het ontstaan van erfelijke darmkanker niet volledig is opgehelderd. Om deze reden, gaat onze voorkeur uit naar MSI-analyse als eerste stap in families verdacht van HNPCC, die voldoen aan de Bethesda-criteria. In deze gevallen is de waarschijnlijkheid om een mutatie te detecteren relatief laag (<25%). MSI-analyse zal in deze categorie families globale informatie geven over het verlies van MMR-functie, waaronder MMR-mutaties anders dan de bekende. In het geval

Tabel 2. Kosten van mutatieanalyse van de MMR-genen, MSI- en IHC-analyse en genetische 'counseling'.

Type test	Kosten in Euro
mutatieanalyse drie genen	1.860
MSI-analyse	500
IHC-analyse (vier eiwitten)	400
genetische 'counseling'	1.700

MMR='mismatch repair'; MSI=microsatellietinstabiliteit; IHC=immunohistochemie.

van een MSI-H- of MSI-L-tumor, volgt dan IHC als tweede stap. In de MSS-gevallen, kan aanvullende IHC-analyse voor MSH6 overwogen worden, omdat een studie heeft aangetoond dat tumoren van *MSH6*-dragers stabiel kunnen zijn (MSS).²²

Aan de andere kant, kan geadviseerd worden om in families die voldoen aan de Amsterdam-II-criteria, waarin de waarschijnlijkheid van het vinden van een mutatie relatief hoog is (>50%), IHC als eerste diagnostische stap uit te voeren. Het testresultaat kan immers aangeven welk MMR-gen is gemuteerd. Als uitschakeling van een eiwit wordt gevonden, is mutatieanalyse van het desbetreffende gen aangewezen. In geval van een twijfelachtige interpretatie, of geen enkele uitschakeling van de eiwitten, moet MSI-onderzoek worden uitgevoerd. In geval van een MSS-tumor, is analyse van een tweede tumor in de familie aangewezen, om een eventuele phenocopie uit te sluiten.

MSI- en/of IHC-analyse van colorectale adenomen

Verschillende studies hebben aangetoond dat MSI en verlies van MMR-eiwitexpressie ook kan worden aangetoond in adenomen.²³⁻²⁵ Recent is een studie uitgevoerd waarbij de kenmerken van adenomen werden bestudeerd in een grote serie HNPCC-mutatiedragers versus niet-mutatiedragers.²⁵ De adenomen in de dragers bleken groter en significant meer adenomen vertoonden vilieuze kenmerken en/of hooggradige dysplasie. Verder werd vastgesteld dat 74% van de adenomen gedetecteerd in de mutatie-dragers, verlies van expressie lieten zien van ten minste één MMR-eiwit.

In de nieuwe Bethesda-richtlijnen is het criterium van MSI-analyse in adenomen, vastgesteld onder de leeftijd

van 40 jaar, geëxcludeerd (zie *Tabel 1*, op pagina 212). Toch adviseren wij IHC-analyse (of MSI-analyse) in adenomen gedetecteerd in jonge patiënten (<50 jaar), indien de adenomen groot zijn (>7mm) en wanneer er sprake is van hooggradige dysplasie en/of de aanwezigheid van een vilieus component.

Conclusie

Opsporing van families met HNPCC is belangrijk, omdat periodiek onderzoek van deze families kan leiden tot een belangrijke reductie van de mortaliteit. MSI- en IHC-analyse van tumoren uit van HNPCC verdachte families zijn relatief goedkope onderzoeksmethoden waarmee HNPCC kan worden opgespoord. Voor goede uitvoering en interpretatie van deze onderzoeken is ruime ervaring nodig, daarom verdient het aanbeveling om het onderzoek te centraliseren in een aantal gespecialiseerde centra.

Om families te kunnen identificeren die in aanmerking komen voor MSI/IHC-onderzoek is onder artsen de kennis van de Bethesda-criteria vereist.

Families met sterke verdenking van HNPCC dienen voor genetisch onderzoek te worden verwezen naar een regionaal Klinisch Genetisch Centrum (KGC). In families met een of twee gevallen van CRC, kan de bij de behandeling betrokken specialist na verkregen toestemming van de patiënt eerst MSI/IHC-onderzoek bij de patholoog aanvragen. Wanneer er hierbij aanwijzingen zijn voor een MMR-gendefect is verder genetisch onderzoek via een KGC geïndiceerd. Bij normale uitslagen kan men volstaan met adviseren van periodiek colononderzoek van de familieleden (1 maal per 3-6 jaar).*

Op dit moment, wordt MSI- en IHC-analyse alleen geadviseerd in families die voldoen aan specifieke

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij elke nieuwe patiënt(e) dient een adequate familieanamnese te worden afgenomen.
2. Bij vaststelling van een familiair/hereditair colorectaalcarcinoom (CRC) dienen de familieleden op de hoogte gesteld te worden van een verhoogd risico op ontwikkeling van CRC.
3. De Bethesda-criteria dienen bekend te zijn bij specialisten betrokken bij de behandeling van patiënten met CRC.
4. Bij sterke verdenking van een erfelijke vorm van CRC, dient de patiënt/familie verwezen te worden naar een polikliniek voor erfelijke tumoren.

criteria. Er komt echter steeds meer bewijs dat de afwezigheid van de MMR-genfunctie een belangrijke prognostische factor is en dat deze de respons op chemotherapie kan voorspellen. Daarom zullen in de toekomst deze testen (met name IHC) waarschijnlijk op een veel grotere schaal worden uitgevoerd, mogelijk bij alle colorectale carcinomen.

* Momenteel loopt er een landelijke studie, de FACTS-studie (beschreven in *Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(5):204-5) naar de preventie van CRC bij mensen met een belaste familieanamnese voor deze aandoening. Aanmelden van patiënten kan bij de landelijke coördinator: STOET, Leiden: tel.: 071 526 49 55 of e-mail: nfdht@xs4all.nl.

Referenties

1. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1618-26.
2. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-7.
3. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-7.
4. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, De la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81:214-8.
5. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
6. Hendriks Y, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with MSH6 mutations: consequences for counselling and surveillance. *Gastroenterology* 2004;127:17-25.
7. Shashidharan M, Smyrk T, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, et al. Histologic comparison of hereditary non-polyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999;42:722-6.
8. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
9. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
10. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
11. Umar A, Boland RC, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Rüschof J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;18;96:261-8.
12. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-9.
13. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-6.
14. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-61.
15. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993;53:5849-52.

16. Wilson TM, Ewel A, Duguid JR, Eble JN, Lescoe MK, Fishel R, et al. Differential cellular expression of the human MSH2 repair enzyme in small and large intestine. *Cancer Res* 1995;55:5146-50.
17. Leach FS, Polyak K, Burrell M, Johnson KA, Hill D, Dunlop MG, et al. Expression of the human mismatch repair gene hMSH2 in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1996;56:235-40.
18. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56:4836-40.
19. Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Paraf F, Mourra N, Parc Y, et al. Microsatellite instability in colorectal carcinoma. The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMSH6 immunostaining. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:694-700.
20. De Jong AE, Van Puijbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MGEM, et al. Microsatellite instability, immunohistochemistry and additional PMS2 staining in suspected Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972-80.
21. Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, De Leeuw W, Wijnen J, Dreef E, et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. *Am J Pathol* 2003;162:469-77.
22. Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Mensink RG, Van der Sluis T, Hordijk-Hos JM, et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 variants: an analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Hum Genet* 2002;70:26-37.
23. Loukola A, Salovaara R, Kristo P, Moisio AL, Kaariainen H, Ahtola H, et al. Microsatellite instability in adenomas as a marker for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999;155:1849-53.
24. Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SJ, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000;47:37-42.
25. De Jong AE, Morreau H, Van Puijbroek M, Eilers PHC, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126:42-8.

Ontvangen 13 februari 2004, geaccepteerd 16 juni 2004.

Correspondentieadres

Dr. H.F.A. Vasen, Medisch Directeur STOET, internist
Mw. drs. A.E. de Jong, arts-onderzoeker

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
Rijnsburgerweg 10, Poortgebouw Zuid
2333 AA Leiden
Tel: 071 526 26 87
E-mail: nfdht@xs4all.nl

Dr. H. Morreau, patholoog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Pathologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.