

# Richtlijn Erfelijke darmkanker, revisie 2016: de belangrijkste aanpassingen

## Guideline Hereditary bowel cancer, revision 2016: most important changes

drs. C.W.J. Ebben<sup>1</sup> en prof. dr. N. Hoogerbrugge<sup>2</sup>, namens de schrijvers van de gereviseerde richtlijn Erfelijke darmkanker

### Samenvatting

De richtlijn Erfelijke darmkanker heeft in de periode 2014-2016 een uitgebreide revisie ondergaan. De richtlijn bevat aanbevelingen voor de ziektebeelden familiair colorectaal carcinoom, het lynchsyndroom, adenomateuze polyposis coli en serrated polyposis. De nieuwe aanbevelingen zijn onder te verdelen in de thema's verwijzing naar de klinisch geneticus, moleculair-pathologische testen, (chirurgische) behandeling, expertisecentra en surveillance voor patiënten en, waar relevant, voor familieleden.

(*Ned Tijdschr Oncol 2016;13:86-90*)

### Summary

The guideline Hereditary bowel cancer was extensively revised in the period 2014-2015. The guideline contained recommendations for the following diseases: familial colorectal carcinoma, Lynch syndrome, adenomatous polyposis and serrated polyposis. The new recommendations are subdivided into the themes referral to clinical genetics, molecular-pathological testing, (surgical) treatment, expertise centers and surveillance for patients and, if relevant, for close relatives.

### Inleiding

Eind 2013 werd door de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) het initiatief genomen tot revisie van de richtlijn Erfelijke darmkanker uit 2008. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor de volgende ziektebeelden: familiair colorectaal carcinoom (CRC), het Lynch syndroom, adenomateuze polyposis coli en serrated polyposis. Voor deze revisie werd een werkgroep opgericht bestaande uit leden van 7 (wetenschappelijke) verenigingen (zie *Kader*). Patiënteninbreng werd georganiseerd door de patiëntenbeweging Leven met kanker met afvaardiging van leden van de Stichting Lynch Polyposis. De werkgroep initieerde een knelpuntenanalyse, waaruit de volgende onderwerpen werden geprioriteerd voor revisie:

1. Het risico, type en frequentie van controles en het verdere beleid ter preventie van Lynch-geassocieerde tumoren.
2. Efficiëntie en effectiviteit van microsatellietinstabiliteit (MSI)-analyse/immunohistochemie (IHC)-bepaling bij patiënten met CRC om Lynch syndroom vast te stellen.
3. Prevalentie van APC-kiembaanmosaicisme bij adenomateuze polyposis coli en tevens bepaling van de optimale surveillance voor patiënten en naaste familieleden.
4. Serrated polyposis en 'mixed' polyposis: welke DNA-diagnostiek moet worden ingezet en wat is het surveillanceadvies voor patiënten en naaste familieleden?

<sup>1</sup>senior adviseur oncologische zorg, IKNL, en procesbegeleider revisie richtlijn Erfelijke darmkanker, <sup>2</sup>internist-oncogeneticus, Radboudumc Nijmegen, en voorzitter werkgroep revisie richtlijn Erfelijke darmkanker. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. K. Ebben, afdeling Oncologische Zorg, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Postbus 1281, 6501 BG, Nijmegen, tel.: 06 11 79 01 31, k.ebben@iknl.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze revisie is gefinancierd door de volgende partijen: SKMS, VKGN, NVVP, NHHV, IKNL.

**Trefwoorden:** APC-mutatie, coloscopie, eiwitexpressie, familiair colorectaal carcinoom, familieleden, immunohistochemie (IHC), Lynch syndroom, microsatellietinstabiliteit (MSI)-analyse, *MUTYH*-mutatie, pathologie, poliepen, polyposis (FAP, MAP, AFAP), referentiecentrum, serrated polyposis, Stichting Lynch Polyposis, surveillanceadviezen, verwijscriteria

**Keywords:** APC-mutation, colonoscopy, familial colorectal cancer, family members, immunohistochemistry (IHC), Lynch polyposis foundation, Lynch syndrome, microsatellite instability (MSI) analysis, *MUTYH*-mutation, polyposis (FAP, MAP, AFAP), pathology, protein expression, reference centre, referral criteria, serrated polyposis

**Tabel 1.** Verwijscriteria naar de klinisch geneticus.

| CRC- of EC-patiënt jonger dan 70 jaar bij diagnose met IHC- of MSI-testuitslag  | CRC- of EC-patiënt jonger dan 70 jaar bij diagnose zonder IHC- of MSI-testuitslag  | Personen zonder CRC, EC of polyposis  | Personen met poliepen (jonger dan 70 jaar)  |
|---|--|---|---|
| <40 jaar met normale of met afwijkende MSI/IHC-uitslag (altijd verwijzen)   | <50 jaar   | eerstegraadsfamilielid* CRC of EC <50 jaar (indien dit aangedane familielid zichzelf niet wil of kan laten verwijzen) <sup>®</sup>  | adenomateuze poliepen;<br>- cumulatief 10 of meer adenomen <60 jaar of<br>- cumulatief 20 of meer adenomen <70 jaar   |
| <70 jaar met afwijkende MSI/IHC-uitslag (tenzij hypermethylering van de <i>MLH1</i> -promoter)  | <70 jaar en tweede primaire CRC of Lynch syndroom-geassocieerde maligniteit* <70 jaar (bij dezelfde patiënt)   | 3 of meer (eerste- of tweede-graads-) familieleden CRC (of een met Lynch syndroom-geassocieerde maligniteit*) allen <70 jaar  | serrated poliepen<br>- 20 of meer serrated poliepen ongeacht locatie (maar ten minste 3 proximale van het sigmoid)<br>- 5 of meer histologisch bevestigde serrated poliepen proximale van het sigmoid, waarvan 2 ten minste 10 mm groot |
| <70 jaar en veel of bijzondere poliepen (ongeacht IHC-uitslag):<br>- cumulatief 10 of meer adenomen <60 jaar of<br>- cumulatief 20 of meer adenomen <70 jaar of<br>- cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 ten minste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO-criteria | <70 jaar en veel of bijzondere poliepen:<br>- cumulatief 10 of meer adenomen <60 jaar of<br>- cumulatief 20 of meer adenomen <70 jaar of<br>- cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 ten minste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO-criteria | kiembaanmutatie in een van de <i>MMR</i> -genen in de familie   | Peutz-Jegher syndroom poliepen type poliepen/hamartomen/juvenile poliepen<br>- drie of meer histologisch bevestigd <sup>®</sup>   |
|   | <70 jaar en ten minste 2 (eerste <sup>#</sup> - of tweedegraads- <sup>†</sup> ) familieleden <sup>§</sup> met CRC of Lynch syndroom-geassocieerde maligniteit  | eerstegraadsfamilielid <sup>#</sup> <70 jaar van iemand met poliepen (indien dit aangedane familielid zichzelf niet wil of kan laten verwijzen) (aantal en soort poliepen zoals rechts hiernaast gedefinieerd bij personen met poliepen onder de 70 jaar) |   |
|   | <70 jaar en eerstegraadsfamilielid <sup>#</sup> met CRC of Lynch syndroom-geassocieerde maligniteit <70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC <50 jaar   |   |   |

<sup>#</sup>=eerstegraadsfamilielid: ouders, broers, zussen, kinderen, <sup>†</sup>=tweedegraadsfamilielid: grootouders, kinderen van broers en zussen, ooms, tantes, kleinkinderen aan dezelfde kant van de familie, \* =Lynch-geassocieerde maligniteiten: CRC, EC, carcinoom in dunne darm, galwegcarcinoom, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkenencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgklierencarcinoom, <sup>®</sup>=CRC 40-50 jaar: indien geen aanwijzing voor *MMR*-deficiëntie en geen andere aanwijzingen voor een erfelijke aanleg kan worden volstaan met langdurig surveillanceadvies aan patiënt en eerstegraadsfamilielid met coloscopie vanaf 45 jaar eenmaal per 5 jaar, <sup>§</sup>=eerstegraadsfamilielid van iemand met CRC 40-50 jaar en geen aanwijzing voor *MMR*-deficiëntie en geen andere aanwijzingen voor een erfelijke aanleg, kan worden volstaan met surveillance: coloscopie vanaf 45 jaar eenmaal per 5 jaar. Deze mensen hoeven dus geen verwijzing naar een klinisch geneticus, <sup>®</sup>=indien slechts 1 histologisch bevestigde poliep aanwezig is, dienen er voor verwijzing andere kenmerken van een hamartomateus polyposissyndroom of een dergelijk syndroom in de familie aanwezig te zijn.

**Cave:**

- Recentelijk gediagnosticeerd CRC of EC <70 jaar (minder dan 3 maanden geleden)** wordt via de patholoog getest op IHC-afwijkingen van *MMR*-eiwitten, indien aanwijzingen voor *MMR*-deficiëntie (afwijkende IHC van *MMR*-eiwitten of MSI zonder hypermethylering van de *MLH1*-promoter) verwijzen naar klinisch geneticus<sup>§</sup>.
- Niet-recentelijk gediagnosticeerd CRC of EC <70 jaar (langer dan 3 maanden geleden)**, alleen IHC- of MSI-testen op indicatie van de klinisch geneticus die hiervoor de Bethesda criteria toepast, dus na verwijzing naar de klinisch geneticus.

**Let op: bij een zeer belaste familieanamnese die niet voldoet aan een van de criteria of bij twijfel overleg met een klinisch geneticus.**

5. CRC op zeer jonge leeftijd: welke DNA-diagnostiek moet worden ingezet en wat is het surveillanceadvies voor patiënten en naaste familieleden? In dit artikel worden de belangrijkste aanpassingen beschreven in de vorm van aanbevelingen.

## Bespreking inhoud

*Criteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus*

Zie *Tabel 1* voor verwijscriteria naar een klinisch geneticus.

De criteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus zijn verdeeld en uitgewerkt in 4 categorieën:

1. Personen met CRC of endometriumcarcinoom (EC) bij diagnose jonger dan 70 jaar met MSI/IHC-uitslag van het CRC of EC.
  2. Personen met CRC of EC bij diagnose jonger dan 70 jaar zonder MSI/IHC-uitslag van het CRC of EC.
  3. Personen zonder CRC, EC of polyposis.
  4. Personen met poliepen (adenomateuze poliepen, serrated poliepen, Peutz-Jegher syndroom poliepen, hamartomen en juveniele poliepen) jonger dan 70 jaar.
- Voor alle personen geldt dat bij een zeer belaste familieanamnese die niet voldoet aan een van de criteria, of bij twijfel, overleg met een klinisch geneticus wordt geadviseerd.

### Lynch syndroom

Het testen van het CRC of EC op DNA-‘mismatch repair’ (MMR)-deficiëntie met IHC voor MMR-eiwitten en/of MSI dient te worden uitgevoerd bij nieuwe CRC- en EC-patiënten jonger dan 70 jaar, mits minder dan 3 maanden geleden gediagnosticeerd. Indien de diagnosestelling langer geleden is dan 3 maanden, geschieden deze testen naar MMR-deficiëntie uitsluitend op indicatie van de klinisch geneticus, die hiervoor de Bethesda criteria toepast.

Het rapporteren van de MMR-eiwit-IHC door de patholoog gebeurt met in de richtlijn geformuleerde standaardteksten in de conclusie. Deze rapportage moet beschikbaar zijn in het multidisciplinair overleg (MDO) van het postoperatieve traject.

Indien verlies van MLH1/PMS2-eiwitexpressie wordt geconstateerd, dient analyse van methylering van de MLH1-promotor te worden uitgevoerd voor het uitsluiten van een sporadische casus, voordat deze patiënt wordt verwezen naar de klinisch geneticus. Analyse van MLH1-promoterhypermethylering in de tumor heeft nadrukkelijk de voorkeur boven een BRAF-mutatieanalyse.

Bij verlies van MSH2/MSH6 of MLH1/PMS2, na uitsluiting van MLH1-hypermethylering, dient de patiënt te worden verwezen naar de klinisch geneticus voor

counseling over Lynch syndroom en kiembaanmutatieanalyse. Indien er sprake is van Lynch syndroom zijn er specifieke surveillanceadviezen (zie *Tabel 2*).

*Familiaire adenomateuze polyposis (FAP), biallelisch MUTYH adenomateuze polyposis (MAP) en attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP)*

Bij patiënten met multiële colorectale adenomen (>10 jonger dan 60 jaar of >20 jonger dan 70 jaar) dient een kiembaanmutatieanalyse op APC en/of MUTYH te worden overwogen.

Voor patiënten met klassieke FAP en AFAP is chirurgie geïndiceerd indien het aantal en/of de grootte van de poliepen adequate surveillance van het colon onmogelijk maken. Het besluit voor het type operatie bij FAP en AFAP is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de rectale polyposis, de kinderswens, het risico op het ontwikkelen van desmoiden en mogelijk de locatie van de mutatie in het APC-gen en dient in een expertisecentrum plaats te vinden. De werkgroep is van mening dat een referentiecentrum voor surveillance en voor chirurgische behandeling van erfelijke gastro-intestinale tumoren, ten minste 50 patiënten met Lynch syndroom en 50 patiënten met (A)FAP/MAP onder controle heeft.

### Surveillanceadviezen

Zie *Tabel 2* voor surveillanceadviezen voor achtereenvolgens Lynch syndroom, familiair CRC, FAP/MAP/AFAP, polyposis zonder APC- of MUTYH-mutatie (gegroepeerd op basis van aantal poliepen) en serrated polyposis.

## Conclusie

De gereviseerde multidisciplinaire richtlijn Erfelijke darmkanker bevat nieuwe aanbevelingen gericht op de verdere verbetering van de kwaliteit van zorg voor patiënten en familieleden van patiënten met een erfelijke aanleg voor een van de beschreven ziektebeelden. De werkgroep adviseert de betrokken verenigingen om in de nabije toekomst aandachtig te kijken naar de richtlijnonderdelen psychosociale zorg, maatschappelijke gevolgen en taakverdeling en organisatie.

## Dankwoord

Werkgroepleden/auteurs revisie richtlijn Erfelijke darmkanker 2015 (in alfabetische volgorde): mw. prof. dr. E. Dekker, MDL-arts, AMC Amsterdam; dr. P. van Duijvendijk, chirurg, Gelre Ziekenhuis Apeldoorn; mw. drs. L.P. van Hest, klinisch geneticus, VUmc Amsterdam; drs. J.E.G. Ijspeert, arts-onderzoeker, AMC Amsterdam; drs. F.G.J. Kallenberg,

**Tabel 2.** Surveillance.

| Aandoening  | Orgaan                 | Type surveillance  | Frequentie                                    | Start-stop                                       |
|---|------------------------|--|---|--|
| <b>Lynch syndroom</b>   |                        |  |   |  |
|   | colon en rectum        | coloscopie   | 1 x per 2 jaar                                | start 25 jaar                                    |
|   | endometrium en ovarium | transvaginale echografie en afname van endometrium-sample voor histologisch onderzoek met microcuretage (aspiratiebiopsie) | 1 x per jaar                                  | start 40 jaar;<br>stop 60 jaar                   |
|   |                        | bespreek voor- en nadelen van profylactische hysterectomie en salpingooforectomie indien er geen kinderwens (meer) is      |   | start 40 jaar                                    |
|   | maag                   | géén indicatie voor gastroduodenoscopie  |   |  |
|   |                        | test op aanwezigheid van <i>Helicobacter pylori</i> en eradicatie indien aanwezig wordt aanbevolen bij mutatie dragers     | eenmalig                                      | start 25 jaar                                    |
|   | overige organen        | surveillance wordt niet aanbevolen   |   |  |
| <b>Familiaal CRC</b>  |                        |  |   |  |
|   | colon en rectum        | coloscopie   | 1 x per 5 jaar                                | start 45 jaar;<br>stop 75 jaar                   |
| <b>Klassieke FAP</b>  |                        |  |   |  |
|   | colon en rectum        | sigmoidoscopie (of coloscopie indien er veel adenomen zijn)  | 1 x per 2 jaar                                | start 10-12 jaar                                 |
|   |                        | rectosigmoidoscopie  | 1 x per ½-1 jaar*                             | start na subtotale colectomie                    |
|   |                        | inspectie van de 'pouch' en 'cuff'   | 1 x per ½-1 jaar*                             | start na procolectomie met ileo-anaale 'pouch'   |
|   | gastroduodenum         | gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht   | frequentie baseren op Spigelman-classificatie | start 25-30 jaar                                 |
|   | schildklier            | er is geen indicatie voor surveillance op schildklier-carcinoom  |   |  |
|   | desmoïdtumoren         | er is geen indicatie voor surveillance op desmoïdtumoren   |   |  |
| <b>AFAP of MAP</b>  |                        |  |   |  |
|   | colon en rectum        | coloscopie   | 1 x per 2 jaar                                | start 18 jaar                                    |
|   | overige                | surveillance zoals bij FAP   |   |  |
| <b>Polyposis zonder APC- of MUTYH-mutatie (meer dan 100 poliepen)</b> |                        |  |   |  |
| patiënten   | alle organen           | surveillance zoals bij FAP   |   |  |
| eerstegraads-familieelid  | colon en rectum        | coloscopie zoals bij FAP   | 1 x per 2 jaar                                | start 10-12 jaar                                 |
|   | gastroduodenum         | gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht   | frequentie baseren op Spigelman-classificatie | start indien bij coloscopie meer dan 20 adenomen |

Vervolg Tabel 2.

| Aandoening   | Orgaan          | Type surveillance  | Frequentie                                   | Start-stop                               |
|--|-----------------|--|--|--|
| <b>Polyposis zonder APC- of MUTYH-mutatie (20-100 adenomen)</b>  |                 |  |  |  |
| patiënten  | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 3 jaar                               | start diagnose colorectale polyposis     |
|  | gastroduodenum  | gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht | frequentie baseren op Spigelmanclassificatie | start indien bij coloscopie >20 adenomen |
| eerstegraadsfamilieid  | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 3 jaar                               | start 45 jaar <sup>\$**</sup>            |
|  | gastroduodenum  | gastroduodenoscopie                                      | frequentie baseren op Spigelmanclassificatie | start indien bij coloscopie >20 adenomen |
| <b>Polyposis zonder APC- of MUTYH-mutatie (≥10 poliepen &lt; 60 jaar OF ≥20 poliepen &lt;70 jaar en geen naast familieid met polyposis of CRC)</b>   |                 |  |  |  |
| patiënten <55 jaar bij diagnose  | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 3 jaar                               |  |
|  | maag            | gastroscopie   | eenmalig                                     |  |
| eerstegraadsfamilieid van patiënt <55 jaar bij diagnose  | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 5 jaar                               | start 45 jaar <sup>\$##</sup>            |
| patiënten >55 jaar bij diagnose  | colon en rectum | volgens richtlijn coloscopie surveillance                |  |  |
| eerstegraadsfamilieid van patiënt >55 jaar bij diagnose  | colon en rectum | bevolkingsonderzoek                                      |  |  |
| <b>Serrated Polyposis syndroom</b>   |                 |  |  |  |
| patiënten  | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 1-2 jaar <sup>#</sup>                | start vanaf diagnose serrated polyposis  |
| eerstegraadsfamilieleden   | colon en rectum | coloscopie   | 1 x per 5 jaar                               | start 45 jaar <sup>†</sup>               |
| <sup>*</sup> =afhankelijk van het aantal en de grootte van de adenomen in het rectum, <sup>\$</sup> =na twee- tot driemaal een coloscopie zonder afwijkingen kan worden overwogen om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance, <sup>#</sup> =afhankelijk van de bevindingen bij de laatste coloscopie, leeftijd en comorbiditeit van de patiënt en wel in een expertisecentrum, <sup>†</sup> =na twee- tot driemaal een coloscopie zonder afwijkingen kan worden overwogen om vanaf 60 jaar te stoppen met surveillance, <sup>**</sup> =indien >50 jaar kan worden volstaan met eenmalig coloscopie; <sup>##</sup> =bij ouders van de patiënt kan worden volstaan met eenmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen. |                 |  |  |  |

arts-onderzoeker, AMC Amsterdam; mw. dr. M.E. van Leerdam, MDL-arts, Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam; mw. dr. M.J.L. Ligtenberg, laboratoriumspecialist klinische genetica, RadboudUmc Nijmegen; mw. prof. dr. M.J.E. Mourits, gynaecoloog, UMC Groningen; prof. dr. J. Morreau, patholoog, LUMC Leiden; mw. L. Saveur, MANP-verpleegkundig specialist MDL-oncologie, Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam; mw. I.J.H. Schoenaker, MANP-verpleegkundig specialist MDL-oncologie, Isala Zwolle; dr. J. Seppen, ervaringsdeskundige; prof. dr. R.H. Sijmons, klinisch geneticus, UMC Groningen; mw. dr. A. Wagner, klinisch geneticus, Erasmus MC Rotterdam; prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg, RadboudUmc Nijmegen.

## Referentie

De herziene versie van de richtlijn (inclusief bijbehorende referenties en overige onderbouwing) is terug te vinden op [www.oncoline.nl/erfelijke-darmkanker](http://www.oncoline.nl/erfelijke-darmkanker).

Ontvangen 21 juli 2015, geaccepteerd 15 februari 2016.

## Deelnemende en autoriserende\* verenigingen

- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)\*
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)\*
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)\*
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)\*
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)\*
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)\*
- Nederlandse Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)\*
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)\*
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)\*
- Leven met kanker (vertegenwoordigd door Stichting Lynch Polyposis)
- Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)