

# Erfelijke darmkanker

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Laatst gewijzigd: 31-12-2015

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Vereniging Klinische  
Genetica Nederland (VKGN)

# Inhoudsopgave

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Algemeen</b>                                                   | <b>1</b>  |
| <b>Samenvatting</b>                                               | <b>4</b>  |
| <b>Verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus</b> | <b>9</b>  |
| Patiënten met CRC                                                 | 9         |
| CRC op jonge leeftijd                                             | 10        |
| Personen zonder CRC of polyposis                                  | 12        |
| Patiënt met poliepen                                              | 13        |
| Patiënt met endometriumcarcinoom                                  | 13        |
| <b>Risicocommunicatie</b>                                         | <b>14</b> |
| <b>Familiair CRC</b>                                              | <b>16</b> |
| Incidentie en risico's                                            | 16        |
| Behandeling                                                       | 19        |
| Surveillance                                                      | 19        |
| Coloscopie                                                        | 19        |
| Verwijscriteria surveillance                                      | 19        |
| <b>Lynch syndroom</b>                                             | <b>21</b> |
| Incidentie en risico's                                            | 22        |
| Laboratoriumonderzoek                                             | 28        |
| Diagnostische tests                                               | 28        |
| Standaard teksten rapportage immunohistochemisch onderzoek        | 33        |
| Restrisico na laboratoriumtesten                                  | 34        |
| Kosteneffectiviteit van onderzoek bij CRC patiënten               | 37        |
| Behandeling                                                       | 39        |
| (Preventieve) Colectomie                                          | 39        |
| Preventieve uterusextirpatie en ovariëctomie                      | 41        |
| Surveillance                                                      | 43        |
| Colon en rectum                                                   | 43        |
| Maligniteit anders dan CRC                                        | 43        |
| <b>Adenomateuze polyposis</b>                                     | <b>47</b> |
| Incidentie en risico's                                            | 47        |
| Diagnostiek                                                       | 47        |
| FAP/AFAP/MAP                                                      | 47        |
| APC kiembaan mozaïcisme                                           | 58        |
| Behandeling                                                       | 59        |
| Colon en rectum                                                   | 60        |
| Duodenum                                                          | 66        |
| Desmoïdtumoren                                                    | 72        |
| Surveillance                                                      | 75        |
| Colon en rectum                                                   | 75        |
| Schildklier carcinoom                                             | 75        |
| Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie                | 77        |
| <b>Serrated Polyposis</b>                                         | <b>80</b> |
| Diagnostiek                                                       | 80        |
| Surveillance                                                      | 82        |
| Surveillance eerstegraads familieleden                            | 84        |
| <b>Coloscopie</b>                                                 | <b>87</b> |
| Start en interval coloscopische surveillance                      | 87        |
| Familiair CRC                                                     | 87        |
| Lynch syndroom                                                    | 96        |
| Adenomateuze polyposis (FAP/AFAP/MAP)                             | 98        |
| Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie                | 99        |

# Inhoudsopgave

|                                                    |            |
|----------------------------------------------------|------------|
| <b><u>Coloscopie</u></b>                           |            |
| <u>Vorbereiding colonoscopie</u>                   | 100        |
| <u>Compliance met colonoscopische surveillance</u> | 102        |
| <b><u>Psychosociale zorg</u></b>                   | <b>105</b> |
| <u>Erfelijkheidadvisering</u>                      | 105        |
| <u>At-risk familieleden</u>                        | 108        |
| <u>Kinderen met polyposis</u>                      | 110        |
| <u>Reproductieve aspecten</u>                      | 111        |
| <b><u>Maatschappelijke gevolgen</u></b>            | <b>115</b> |
| <b><u>Taakverdeling en organisatie</u></b>         | <b>117</b> |
| <u>Verwijzing</u>                                  | 117        |
| <u>Instellingen</u>                                | 121        |
| <u>Laboratoriumsetting</u>                         | 123        |
| <u>Adressen</u>                                    | 125        |
| <b><u>Referenties</u></b>                          | <b>128</b> |
| <b><u>Bijlagen</u></b>                             | <b>176</b> |
| <b><u>Notities</u></b>                             | <b>195</b> |
| <b><u>Disclaimer</u></b>                           | <b>197</b> |

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

Voorwoord door mw. prof. dr. N. Hoogerbrugge (voorzitter)

Het lijkt geen twijfel, dat het herkennen en vaststellen van familiale en erfelijke aanleg bij mensen met colorectaal carcinoom (CRC) leidt tot betere adviezen voor behandeling en follow-up van patiënten met colorectaal carcinoom en voor preventief onderzoek bij familieleden.

## Doel

De richtlijn Erfelijke darmkanker is bedoeld om de nieuwe kennis en technieken onderbouwd, efficiënt en eenduidig in te passen in de gezondheidszorg en optimaal gebruik te maken van technieken voor vroege opsporing en behandeling.

## Doelgroep

In de oncologie zijn chirurg, medisch oncoloog, mdl-arts en radiotherapeut al lang gewend gezamenlijk tot beleid te komen voor oncologische patiënten. In toenemende mate zijn ook klinisch genetici betrokken bij de diagnostiek van een erfelijke aandoening bij patiënten met kanker en bij risicovoorklichting aan familieleden. Ook de huisarts krijgt veel vragen over dit onderwerp. Het terrein van multidisciplinaire zorg is met genetisch consulenten, pathologen, internisten, gynaecologen, urologen, kinderartsen, dermatologen, verpleegkundigen, psychologen, maatschappelijk werkers en epidemiologen daarmee completer geworden.

Het wordt steeds duidelijker dat leefstijl van invloed is op het krijgen van kanker. Voor darmkanker betreft dit onder meer het gebruik van gezonde voeding en een gezond gewicht. De voor iedereen geldende adviezen over een gezondere leefstijl zijn ook van toepassing op patiënten met een erfelijke aanleg. In deze richtlijn geven we geen aanvullende leefstijl adviezen voor mensen met een erfelijke aanleg voor darmkanker.

Wij hopen van harte, dat met de revisie van 2015 de oorspronkelijke richtlijn uit 2008 in de praktijk goed te gebruiken is. Ten dienste van verder overleg is een lijst opgenomen met contactgegevens van centra, instanties en verenigingen, die speciale expertise hebben op het gebied van erfelijke tumoren (zie hoofdstuk [Adressen](#)).

## Doelpopulatie

Ongeveer 5% van alle gevallen van colorectaal carcinoom (CRC) is erfelijk bepaald. Hoewel erfelijke tumoren daarmee een relatief klein onderdeel uitmaken van alle gevallen van CRC, gaat het in deze richtlijn niettemin over grote groepen patiënten. Dat komt in de eerste plaats door de hoge incidentie van CRC, waardoor 5% toch een groot aantal patiënten en familieleden betreft. Belangrijker is echter, dat de vraag naar erfelijke aanleg bij ongeveer 15-20% van alle gevallen van CRC aan de orde komt, door een jonge leeftijd van diagnose (< 50 jaar) en/of door een positieve familieanamnese voor darmkanker. Ook bij 'familiaal CRC' is er een verhoogde kans op CRC voor verwanten. Tenslotte is een grote groep patiënten wegens adenomateuze darmpoliepen onder endoscopische controle; colorectaal carcinoom ontstaat meestal uit het voorstadium van een adenomateuze poliep. Zowel adenomateuze poliepen als colorectaal carcinoom komen familiair voor.

De doelgroep waarvoor deze richtlijn met name is opgesteld betreffen patiënten en familieleden met (een voorstadium van) CRC, endometriumcarcinoom en overige Lynch syndroom en Polyposis syndroom geassocieerde tumoren, alsmede patiënten en familieleden met familiair voorkomen van CRC.

Al met al krijgen vele huisartsen, MDL-artsen, oncologische specialisten en klinisch genetici vragen over erfelijk en familiair CRC. Dit was in 2008 reden voor de [Vereniging Klinische Genetica Nederland](#) om in samenwerking met [Integraal Kankercentrum Nederland](#), en de Orde van Medisch Specialisten de eerste richtlijn op te stellen. In de periode 2014-2015 is deze richtlijn geüpdatet middels een revisie.

## Oncogenetica en multidisciplinaire zorg

Patiënten met erfelijke aanleg voor tumoren vereisen multidisciplinaire zorg. De expertise van het klinisch-genetisch centrum is nodig voor familieonderzoek, DNA-diagnostiek en risicovoorklichting. De expertise van de verschillende behandelende specialisten is nodig voor het traject van diagnostiek, behandeling en preventie (periodieke controle, profylactische operatie).

## Uitgangsvragen

De uitgangsvragen voor deze revisie van de richtlijn van 2008, die de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn, zijn als aparte bijlage (zie [bijlage 5](#)) opgenomen. De richtlijn beoogt een antwoord te geven op de meest prangende knelpunten uit de praktijk en niet zoals in een leerboek een volledig overzicht te geven van alle aspecten die voor de diagnose en behandeling nodig zijn.

#### Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 14 disciplines (zie [bijlage 1 en 2](#)), aangevuld met methodologische experts. De patiëntenorganisatie [Stichting Lynch Polyposis](#) (voorheen Vereniging HNPPC en Polyposis Contactgroep) heeft geparticipeerd in de werkgroep en klankbordgroep. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, gericht op een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende wetenschappelijke verenigingen, 'scholen' en academische achtergronden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging (zie [bijlage 2](#)).

#### Patiëntenperspectief

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is tijdens alle fasen gebruik gemaakt van de input van patiënten. Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd. Tijdens het richtlijntraject heeft een gesprek plaatsgevonden tussen patiëntvertegenwoordigers en de procesbegeleider. Een patiëntvertegenwoordiger was aanwezig bij alle vergaderingen van de richtlijnwerkgroep. De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld teneinde het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren. De Leven met Kanker Beweging is geconsulteerd in de externe commentaarronde.

#### Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl en PsychInfo. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de periode 1993 tot 2005; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan. Voor de revisie in 2014 is op basis van dezelfde criteria literatuur gezocht in de periode 2008 tot en met maart 2014.

Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande erfelijke darmkanker geraadpleegd. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: overwegend Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties, gepubliceerd als 'full paper' (bij uitzondering abstracts) en studietype.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs. De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'samenvatting van de literatuur'. De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

#### Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling voor de praktijk zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' en is weergegeven als 'Overweging'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

#### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele

gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

#### Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door de volgende deelnemende verenigingen (zie [bijlage 3](#)).

#### Relatie met andere richtlijnen

De richtlijn [colorectaalcarcinoom](#) 2014, [endometriumcarcinoom](#) 2011, [erfelijk ovariumcarcinoom](#) 2014, [ovariumcarcinoom](#) 2012, [maagcarcinoom](#) 2009, [schildkliercarcinoom](#) 2014, [urotheelcarcinoom van de blaas](#) 2009 en [peutz-jeghers-syndroom](#) 2010

De teksten zijn te vinden via <http://www.oncoline.nl/> en <http://www.richtlijnen database.nl/>.

#### Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance

Door de [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen](#) is in mei 2013 de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance uitgegeven. Deze richtlijn gaat uit van de criteria van de richtlijn erfelijke darmtumoren voor het bepalen van het risico op familiale belasting. Voor het geven van een surveillance interval wordt in deze richtlijn rekening gehouden met een eventuele familiale belasting. Er wordt in deze richtlijn geen surveillance advies gegeven voor patiënten met een erfelijk CRC syndroom zoals bijvoorbeeld Lynch syndroom en FAP.

#### Meer informatie over:

Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))

Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))

Betrokken en autoriserende verenigingen (zie [bijlage 3](#))

Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 4](#))

Uitgangsvragen revisie richtlijn 2014 (zie [bijlage 5](#))

Uitgangsvragen richtlijn 2008 (zie [bijlage 6](#))

Data meta-analyses (zie [bijlage 7](#))

Procesbegeleiding en verantwoording (zie [bijlage 8](#))

Methodieken (zie [bijlage 9](#))

Doelmatigheid (zie [bijlage 10](#))

Figuur taakverdeling verwijzen erfelijkheidsadvies/onderzoek (zie [bijlage 11](#))

Literatuursearches (zie [bijlage 12](#))

Evidence tabellen (zie [bijlage 13](#))

Actualisatie (zie [bijlage 14](#))

Houderschap richtlijn (zie [bijlage 15](#))

Juridische betekenis van richtlijnen (zie [bijlage 16](#))

Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 17](#))

Commentaarfase (zie [bijlage 18](#))

# Samenvatting

## Aanbevelingen:

**Uitgangspunt richtlijn** Welke aanbevelingen over genetische counseling en diagnostiek, preventie, surveillance, behandeling voor mensen met een (verhoogd risico op) erfelijk darmkanker?

## **Doel publiek**

Eerstelijns zorgverleners, oncologen, MDL-artsen, klinisch genetici, chirurgen, gynaecologen en overige zorgverleners.

## **Methoden**

Een eerste versie van de richtlijn Erfelijke Darmkanker is gepubliceerd in 2008. Na knelpuntanalyse in 2014 onder de beroepsgroepen zijn de volgende 5 knelpunten gesignaleerd en gereviseerd:

1. Het risico, type en frequentie van controles en het beleid ter preventie van Lynch geassocieerde maligne tumoren van de volgende organen: endometrium, ovarium, nierbekken, ureter, blaas, maag en huid (talgklier).
2. Kosteneffectiviteit en effectiviteit van MSI/IHC bepaling bij alle patiënten met colorectaal carcinoom om Lynch syndroom vast te stellen.
3. Prevalentie van APC kiembaan mosaïcisme gen bij adenomateuze polyposis en bepaling van het optimale surveillance voor patiënten en familieleden.
4. Serrated polyposis en 'mixed' polyposis, welke DNA diagnostiek moet worden ingezet en wat is het surveillance advies voor patiënten en familieleden.
5. Colorectaal carcinoom op zeer jonge leeftijd, welke DNA diagnostiek moet worden ingezet en wat is het surveillance advies voor patiënten en familieleden.

De belangrijkste kernpunten en aanbevelingen worden hieronder samengevat. Zie ook [tabel surveillance](#).

## **Criteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus.**

### ***A. Personen met colorectaal carcinoom (CRC) of endometrium carcinoom (EC) (bij diagnose jonger dan 70 jaar)***

#### **Met uitslag IHC / MSI van het CRC of EC:**

- < 40 jaar met normale of met afwijkende IHC / MSI uitslag (altijd verwijzen)
- < 70 jaar met afwijkende IHC / MSI (tenzij hypermethylering van de *MLH1*-promoter, dan niet verwijzen)
- < 70 jaar en veel of bijzondere poliepen:
  - ◆ Cumulatief 10 of meer adenomen < 60 jaar of
  - ◆ Cumulatief 20 of meer adenomen < 70 jaar of
  - ◆ Cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 tenminste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO criteria [WHO 2010]

#### **Zonder uitslag IHC / MSI van CRC of EC:**

- < 50 jaar
- < 70 jaar en 2<sup>e</sup> primaire CRC of Lynch geassocieerd ca\* < 70 jaar (bij dezelfde patiënt)
- < 70 jaar en 1<sup>e</sup> graads familielid<sup>#</sup> met CRC\* < 70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC < 50 jaar
- < 70 jaar en tenminste twee (1<sup>e#</sup> of 2<sup>e</sup> graads<sup>‡</sup>) familieleden<sup>\$</sup> met CRC of Lynch geassocieerd ca, allen < 70 jaar
- < 70 jaar en veel of bijzondere poliepen:
  - ◆ Cumulatief 10 of meer adenomen < 60 jaar of
  - ◆ Cumulatief 20 of meer adenomen < 70 jaar of
  - ◆ Cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 tenminste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO criteria [WHO 2010]

#### **cave:**

1. **Recent gediagnosticeerd CRC of EC < 70 (minder dan 3 maanden geleden)** wordt via patholoog getest op IHC afwijkingen van mismatch repair-eiwitten, indien aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie (afwijkende IHC van mismatch repair-eiwitten of microsatelliet instabiliteit zonder hypermethylering van de MLH1-promoter) verwijzen naar klinisch geneticus<sup>&</sup>.
2. **Niet-recent gediagnosticeerd CRC of EC < 70 (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].

## B. Personen zonder CRC, EC of polyposis

- 1<sup>e</sup> graads familielid<sup>#</sup> CRC of EC < 50 jaar, (indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen)<sup>@</sup>.
- drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden CRC (of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, zoals EC\*) allen < 70 jaar.
- kiembaanmutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.
- 1<sup>e</sup> graads familielid jonger dan 70 jaar van iemand met poliepen (indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen),  
(aantal en soort poliepen zoals hieronder gedefinieerd bij persoon met poliepen onder de 70 jaar)

@# = voor 1<sup>e</sup> graads familieleden van iemand met CRC 40-50 jaar en geen aanwijzing voor mismatch repair deficiëntie en geen andere aanwijzingen voor een erfelijke aanleg, kan volstaan worden met surveillance: coloscopie vanaf 45 jaar<sup>1</sup> x per 5 jaar (zie hoofdstuk [surveillance](#)). Deze mensen hoeven dus geen verwijzing naar een klinisch geneticus.

## C. Personen met poliepen (onder de 70 jaar)

- **Adenomateuze poliepen:**
  - ♦ 10 of meer adenomen < 60 jaar (cumulatief)
  - ♦ 20 of meer adenomen < 70 jaar (cumulatief)
- **Serrated poliepen**
  - ♦ 20 of meer serrated poliepen ongeacht lokatie (maar tenminste 3 proximaal van het sigmoid)
  - ♦ 5 of meer histologisch bevestigde serrated poliepen proximaal van het sigmoid waarvan 2 tenminste 1 cm.
- **Peutz-Jeghers type poliepen/hamartomen/juveniele poliepen**
  - ♦ 2 of meer histologisch bevestigd %

% = indien slechts 1 histologisch bevestigde poliep aanwezig is dienen er voor verwijzing andere kenmerken van een hamartomateus polyposis syndroom of een dergelijk syndroom in de familie aanwezig te zijn

voetnoten:

& **CRC 40-50 jaar:** indien geen aanwijzing voor mismatch repair deficiëntie en geen andere aanwijzingen voor een erfelijke aanleg kan volstaan worden met langdurig surveillance advies aan patiënt en eerstegraads familieleden met coloscopie vanaf 45 jaar 1x per 5 jaar (zie hoofdstuk [surveillance](#))

\* **Lynch geassocieerde maligniteiten:** CRC, endometriumcarcinoom, dunne darmcarcinoom, galwegcarcinoom, maag-carcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom

# **1e graads familieleden:** ouders, broers, zussen, kinderen

† **2e graads familieleden:** grootouders, kinderen van broers en zussen, ooms, tantes, kleinkinderen **aan dezelfde kant van de familie**

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

## Kernpunten

### Lynch syndroom

- Het testen van de CRC of EC op DNA mismatch repair (MMR) deficiëntie met immunohistochemie voor MMR eiwitten en/of MSI dient te worden uitgevoerd bij nieuwe CRC patiënten jonger dan 70

jaar, mits minder dan 3 maanden geleden gediagnosticeerd.

**[NB]** Het testen van de CRC of EC < 70 op MMR deficiëntie indien langer dan 3 maanden geleden gediagnosticeerd, geschiedt uitsluitend op indicatie van de klinisch geneticus die hiervoor de Bethesda criteria toepast., dus na verwijzing naar de klinisch geneticus]

- De patholoog rapporteert de mismatch repair eiwit immunohistochemie met in de richtlijn geformuleerde standaard teksten in de conclusie
- De immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten moet beschikbaar zijn in het MDO van het postoperatieve traject
- Indien verlies van MLH1/PMS2 eiwit expressie wordt geconstateerd, dient analyse van methylering van de MLH1 promotor uitgevoerd te worden voor uitsluiten van een sporadische casus, voordat deze patiënt wordt verwezen naar de klinisch geneticus.
- Analyse van *MLH1* promotor hypermethylering in de tumor heeft nadrukkelijk de voorkeur boven BRAF mutatie-analyse,
- Verwijzing naar de klinisch geneticus is geïndiceerd voor alle patiënten onder de 70 met een tumor waarin de kernkleuring van MSH2 samen met MSH6, alleen MSH6 of alleen PMS2 of MLH1 samen met PMS2 (zonder hypermethylering van de MLH1-promoter) afwezig is en voor alle patiënten met een diagnoseleeftijd onder de 40 jaar.
- Follow-up aanbevelingen voor Lynch syndroom mutatie dragers zijn coloscopie eenmaal per 2 jaar vanaf 25 jaar en voor vrouwen ook gynaecologisch onderzoek (met transvaginale echografie en aspiratie biopsie) eenmaal per jaar vanaf 40 tot 60 jaar. Profylactische gynaecologische chirurgie is ter overweging in vrouwelijke mutatie dragers boven de 40, zonder (verdere) kinderwens.

## Familiair CRC

Individen met **familiair CRC** wordt geadviseerd eenmaal per 5 jaar een coloscopie te ondergaan, te starten vanaf 45 jaar tot de leeftijd van 75 jaar.

## FAP/MAP/AFAP

- Bij patiënten met multiple colorectale adenomen (>10 onder de 60 of > 20 onder de 70) dient kiembaan genetisch testen op APC en/of MUTYH te worden overwogen.
- In families met klassieke FAP moet sigmoïdoscopie (of coloscopie) 1 x per 2 jaar uitgevoerd worden, vanaf 10 -12 jaar en levenslang gecontinueerd worden in mutatie dragers. Chirurgie is geïndiceerd indien het aantal en de grootte van de poliepen adequate surveillance van het colon onmogelijk maken.
- In families met attenuated FAP (AFAP) moet coloscopie uitgevoerd worden 1 x per 2 jaar, vanaf 18 jaar en levenslang gecontinueerd worden in mutatie dragers. Chirurgie is geïndiceerd indien het aantal en de grootte van de adenomen adequate surveillance van het colon onmogelijk maken.
- Het besluit voor het type operatie in FAP en AFAP is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de rectale polyposis, de kinderwens, het risico op het ontwikkelen van desmoïden en mogelijk de locatie van de mutatie in het APC gen en dient in een expertise centrum plaats te vinden.
- De werkgroep is van mening dat een referentiecentrum voor surveillance en voor chirurgische behandeling van erfelijke gastro-intestinale tumoren, tenminste 50 Lynch syndroom en 50 patiënten met per (A)FAP/MAP onder controle heeft.
- Na colorectale chirurgie dient surveillance van het rectum of de pouch uitgevoerd te worden elke 6 tot 12 maanden als het rectale weefsel blijft staan of bij ileoanale pouch.
- Surveillance bij FAP van het gastroduodenum vanaf 25-30 jaar. Surveillance intervallen worden gebaseerd op basis van het Spigelman stadium.
- In zowel klassiek als attenuated FAP is er geen indicatie voor surveillance op schildklier kanker of desmoïd tumoren.
- Het aanbevolen surveillance protocol voor MAP patiënten is gelijk aan dat voor patiënten met AFAP.

## Surveillance aanbevelingen

### 1. Lynch syndroom

- *Colon en rectum:*
  - ♦ Coloscopie 1x per 2 jaar, te starten vanaf 25 jaar.
- *Endometrium en ovarium:*

- ◆ Surveillance met transvaginale echoscopie en afname van endometrium sample voor histologisch onderzoek met microcurettage 1 x per jaar van 40-60 jaar.
- ◆ Bespreek voor en nadelen van profylactische hysterectomie en salpingoophorectomie > 40 jaar indien er geen kinderwens (meer) is.
- *Maagcarcinoom:*
  - ◆ Geen indicatie voor gastroduodenoscopie.
  - ◆ Eenmalige test op aanwezigheid van *Helicobacter pylori* en eradicatie indien aanwezig wordt aanbevolen in mutatie dragers.
- *Overige Lynch syndroom geassocieerde kankers:*
  - ◆ surveillance wordt niet aanbevolen

## 2. Familiair CRC

- Coloscopie 1 x per 5 jaar vanaf 45 jaar tot 75 jaar.

## 3. Klassieke familiale adenomateuze polyposis (FAP)

- *Colon en rectum:*
  - ◆ Sigmoidoscopie (of colonoscopie indien er veel adenomen zijn) 1 x per 2 jaar vanaf 10-12 jaar.
  - ◆ Een (procto)colectomie is geïndiceerd indien het aantal en de grootte van de adenomen adequate surveillance van het colon onmogelijk maken. De operatie wordt bij voorkeur uitgesteld tot na 18 jaar.
  - ◆ Na subtotale colectomie bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van het rectosigmoïd, frequentie is mede afhankelijk van aantal en grootte van adenomen in rectum.
  - ◆ Na proctocolectomie met ileo-anale pouch bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van de pouch en cuff.
- *Gastroduodenum:*
  - ◆ Gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht, starten vanaf 25-30 jaar. Surveillance intervallen worden gebaseerd op basis van het Spigelman stadium.
- *Schildklierkanker:*
  - ◆ Er is geen indicatie voor surveillance op schildklierkanker.
- *Desmoïd tumoren:*
  - ◆ Er is geen indicatie voor surveillance op desmoïd tumoren.
  - ◆ Het beloop is complex en behandeling zou daarom het beste kunnen geschieden in gespecialiseerde universitaire centra.

## 4. Attenuated FAP (AFAP) of biallelisch MUTYH (MAP)

- Colon en rectum:
  - ◆ Coloscopie 1 x per 2 jaar vanaf 18 jaar.
- Overige organen:
  - ◆ Surveillance zoals bij FAP.

## 5. Polyposis zonder APC of MUTYH mutatie

- Groep 1: meer dan 100 adenomen:
  - ◆ Patiënt zelf: Surveillance zoals bij FAP
  - ◆ 1<sup>e</sup> graads familielid: Coloscopie zoals bij FAP. Gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht, alleen indien bij coloscopie meer dan 20 adenomen.
- Groep 2: 20 - 100 adenomen:
  - ◆ Patiënt zelf: coloscopie 1 x per 3 jaar vanaf diagnose colorectale polyposis en gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht, frequentie baseren op Spigelmann classificatie indien bij coloscopie >20 adenomen.
  - ◆ 1<sup>e</sup> graads familielid: Coloscopie 1 x per 3 jaar vanaf 45 jaar\*<sup>\$</sup> en gastroduodenoscopie, met zowel voor- als zijwaarts zicht, indien bij coloscopie >20 adenomen.
- Groep 3 : 10-20 adenomen en geen naast familielid met polyposis of CRC
  - ◆ Patiënt < 55 jaar bij diagnose: 1 x per 3 jaar coloscopie en eenmalig gastroscopie.
  - ◆ 1<sup>e</sup> graads familielid van patiënt < 55 jaar bij diagnose: Coloscopie 1 x per 5 jaar vanaf 45

jaar\*#.

- ◆ Patiënt  $\geq$  55 jaar bij diagnose: volgens "richtlijn coloscopie surveillance".
- ◆ 1<sup>e</sup> graads familielid van patiënt  $\geq$  55 jaar bij diagnose: Bevolkingsonderzoek.

*voetnoten:*

*\* = Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan overwogen worden om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance.*

*\$ = Indien >50 jaar kan volstaan worden met eenmalig coloscopie.*

*# = Bij ouders van de patiënt kan volstaan worden met eenmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen.*

## **6. Serrated Polyposis syndroom**

- Patiënten: Coloscopie 1 x per 1-2 jaar, afhankelijk van de bevindingen bij de laatste coloscopie, leeftijd en comorbiditeit van de patiënt en wel in een expertisecentrum.
- 1<sup>e</sup> graads familieleden coloscopie 1 x per 5 jaar vanaf 45 jaar. Na 2-3 maal een coloscopie zonder afwijking, kan overwogen worden om vanaf een leeftijd van 60 jaar te stoppen met de surveillance.

# Verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus

## Literatuurbespreking:

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

## Patiënten met CRC

### Aanbevelingen:

**Personen met colorectaal carcinoom (CRC) of endometrium carcinoom (EC)  
(bij diagnose jonger dan 70 jaar)**

#### Met uitslag IHC / MSI van het CRC of EC:

- < 40 jaar met normale of met afwijkende IHC / MSI uitslag (altijd verwijzen)
- < 70 jaar met afwijkende IHC / MSI (tenzij hypermethylering van de *MLH1*-promoter, dan niet verwijzen)
- < 70 jaar en veel of bijzondere poliepen:
  - ◆ Cumulatief 10 of meer adenomen < 60 jaar of
  - ◆ Cumulatief 20 of meer adenomen < 70 jaar of
  - ◆ Cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 tenminste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO criteria [WHO 2010]

#### Zonder uitslag IHC / MSI van CRC of EC:

- < 50 jaar
- < 70 jaar en 2<sup>e</sup> primaire CRC of Lynch geassocieerd ca\* < 70 jaar (bij dezelfde patiënt)
- < 70 jaar en 1<sup>e</sup> graads familielid<sup>§</sup> met CRC\* < 70 jaar, waarbij patiënt óf familielid CRC < 50 jaar
- < 70 jaar en tenminste twee (1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads<sup>§</sup>) familieleden met CRC of Lynch geassocieerd ca, allen < 70 jaar
- < 70 jaar en veel of bijzondere poliepen:
  - ◆ Cumulatief 10 of meer adenomen < 60 jaar of
  - ◆ Cumulatief 20 of meer adenomen < 70 jaar of
  - ◆ Cumulatief 5 of meer (proximale) serrated poliepen waarvan 2 tenminste 10 mm groot, óf 20 verspreid door het colon ongeacht de afmeting, conform WHO criteria [WHO 2010]

# CRC 40-50 jaar: indien geen aanwijzing voor mismatch repair deficiëntie en geen andere aanwijzingen voor een erfelijke aanleg kan volstaan worden met langdurig surveillance advies aan patiënt en eerstegraads familieleden met coloscopie van 45 tot 75 jaar 1 x per 5 jaar (zie hoofdstuk [Surveillance](#))

### CAVE

1. **Recent gediagnosticeerd CRC of EC < 70 (minder dan 3 maanden geleden)** wordt via patholoog getest op IHC afwijkingen van mismatch repair-eiwitten, indien aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie (afwijkende IHC van mismatch repair-eiwitten of microsatelliet instabiliteit zonder hypermethylering van de *MLH1*-promoter) verwijzen naar klinisch geneticus<sup>§</sup>.
2. **Niet-recent gediagnosticeerd CRC of EC < 70 (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 wel: Bij zeer belaste familieanamnese die niet voldoet aan een van bovenstaande criteria overleg met klinisch geneticus.

Voor hypermethylering zie hoofdstuk [Laboratoriumonderzoek](#).

\* Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten: colorectaalcarcinoom, endometriumcarcinoom, dunnedarmkanker, galwegkanker, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom

*\$ Familieid: genetisch gerelateerd familieid*

*# Eerste graads familieleden: ouders, kinderen, broers, zussen*

*† Tweede graads familieleden: grootouders, kleinkinderen, ooms, tantes, kleinkinderen en kinderen van broers/zussen*

## CRC op jonge leeftijd

### Uitgangsvraag

Bij patiënten met CRC op zeer jonge leeftijd (

### Aanbevelingen:

Iedere CRC patiënt < 40 jaar dient ook bij niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten (IHC) en/of MSS in de tumor ter beoordeling van eventuele (syndromale) aanlegfactoren naar een klinisch geneticus verwezen te worden.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met CRC < 40 jaar met goede klinische evaluatie aanvullende moleculair genetische diagnostiek van grotere aantallen genen (bijvoorbeeld met panels of (gefilterde) exoom analyse) bij patiënt met niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS in de tumor op dit moment weinig aanvullende klinisch relevante diagnoses oplevert. Indien er poliepen aanwezig zijn, kan er wel reden zijn voor aanvullende diagnostiek (zie hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#)).

Het valt te verwachten dat het aantal klinische relevante genen en de kennis over de klinische betekenis van deze genen de komende jaren toe blijft nemen, waardoor de meerwaarde van testen van grotere aantallen genen toeneemt. Met het oog hierop dienen gegevens en materiaal veilig gesteld te worden voor eventueel toekomstig onderzoek. Ook kan het aanbieden van uitgebreider onderzoek van grotere aantallen genen aan geselecteerde patiënten soms wel diagnostische meerwaarde hebben en bijdragen aan de ontwikkeling van diagnostische en preventieve mogelijkheden in deze patiëntengroep en hun familieleden. Indien de patiënt een groter genenpaneel of (gefilterde) exoom analyse wordt aangeboden dient goede counseling plaats te vinden met name over mogelijke onduidelijke uitslagen variants of unknown significance (VUS) en toevalsbevinding.

De werkgroep is van mening dat traditionele DNA diagnostiek in de kiembaan en 'multi-gene' testen in principe alleen door een klinisch geneticus moeten worden aangevraagd

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Het op jonge leeftijd optreden van CRC (<40 jaar) is een sterke aanwijzing voor een erfelijke predispositie voor deze aandoening. Met IHC/MSI analyse kan een belangrijke erfelijke factor, het Lynch syndroom, grotendeels aangetoond of uitgesloten worden. Echter, een niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS uitslag sluit een andere predispositie niet uit. Het kan dan gaan om een zeldzamer nu bekende aanleg, waaronder syndromen zoals het PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS, voorheen Cowden syndroom) en Peutz-Jeghers syndroom, maar ook nog onbekende aanlegfactoren kunnen een rol spelen. Bij jonge patiënten met colorectaal carcinoom dient daarom altijd overwogen te worden of sprake kan zijn van een dergelijke andere bekende of onbekende aanleg, waarbij de klinisch geneticus een belangrijke rol kan spelen.

#### Literatuurbespreking

In een groep van 38 jonge (<40 jaar) patiënten met CRC werd bij 15 patiënten middels gerichte genetische analyses op basis van MSI-status en polyposis door Tanskanen een genetische oorzaak gevonden [Tanskanen 2013 <sup>370</sup>]. Van de overige 23 patiënten werd met exoom sequencing in normaal weefsel één patiënt met MLH1 mutatie gedetecteerd, waarbij de data-analyse gericht was op de genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *MUTYH*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *LKB1/STK11*, en *PTEN*. De tumor van deze patiënt was MSI-positief. Omdat genetische testgegevens voor deze patiënt niet beschikbaar waren, is het onduidelijk of deze diagnose reeds in het reguliere diagnostische traject was gevonden. Op basis van deze gegevens concluderen de auteurs dat alle klinisch relevante mutaties gevonden worden met genspecifieke testen op basis van MSI-status en polyposis [Tanskanen 2013 <sup>370</sup>].

Met next-generationsequencing (panel-based testing met ColoNext: *APC*, *MUTYH*, *PTEN*, *SMAD4*,

*BMPR1A*, *MMR*-genen, *STK11*, *TP53*, *CHECK2*, *CDH1*) bij 586 patiënten, waarvan er 312 zelf CRC hadden gehad, toonde Cragun bij 10,4% een pathogene mutatie aan (waarvan 7.2% direct klinisch relevant na uitsluiting van 8 *CHEK2* en 11 *MUTYH* heterozygoten) en bij 20,1% variants of unknown significance (VUS) [Cragun 2014 [362](#)]. Van de 42 patiënten met een 'actionable' resultaat, voldeden er 30 (71%) duidelijk aan de 'syndrome-based testing guidelines'. Details van de mutaties in deze groep worden niet gegeven. Van de 12 patiënten die niet voldeden aan de door hen gebruikte genspecifieke klinische criteria, zouden volgens de gangbare richtlijnen 2 mutaties geclassificeerd worden als variants of unknown significance (VUS). Acht van de tien patiënten met een duidelijk pathogene mutatie hadden zelf CRC of een duidelijk polyposis beeld ontwikkeld. Voor zover bekend was de leeftijd van diagnose van CRC in deze groep maximaal 41 jaar. Bij 4 patiënten werd een 'onverwachte' diagnose gesteld (1 *SMAD4*-mutatie bij een patiënt met CRC van 30 jaar, 1 *APC* mutatie bij een patiënt met CRC van 39 jaar met 2-5 poliepen, biallelische *MUTYH* mutaties bij een patiënt van 41 jaar en UTC en een patiënt van 51 jaar met Lynch werd uitgesloten, biallelische *MUTYH*-mutaties bij een patiënt met CRC van 26 jaar met ook 2-5 adenomateuze poliepen) [Cragun 2014 [362](#)].

Ngeow onderzocht 603 patiënten (mediane leeftijd: 51 jaar; range, 2-89 met  $\geq 5$  gastrointestinale poliepen, waaronder 1 hamartoom of 1 hyperplastische/serrated poliep op mutaties in *PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11* en *ENG*). Van deze patiënten ontwikkelden 119 (20%) een colorectaal carcinoom op een gemiddelde leeftijd van 53 jaar [Ngeow 2013 [366](#)]. Bij 13% van de totale groep werd een missense of truncerende mutatie gevonden in *PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *ENG*, of *STK11*. Onduidelijk is of alle missense mutaties volgens geldende richtlijnen geclassificeerd mogen worden als pathogeen. Truncerende mutaties werden gevonden in *PTEN* (n=8), *BMPR1A* (n=12), *SMAD4* (n=18), *STK11* (n=5). Leeftijd <40, specifieke histologie van poliepen en mannelijk geslacht waren predictoren voor het vinden van een missense of truncerende mutatie [Ngeow 2013 [366](#)].

In 89 patiënten met microsatellite-low of stable CRC gediagnostiseerd <40 years of voldoende aan de Bethesda criteria, zonder een polyposis phenotype, en 693 non-CRC patiënten met 1-13 adenomateuze colorectale poliepen vond Knopperts geen bi-allelische *MUTYH* hotspot mutaties p.Y179C, p.G396D of p.P405L [Knopperts 2013 [365](#)]. Omdat op basis van eerdere studies 70% van de MAP-patiënten verklaard worden door een combinatie van deze 3 mutaties, duiden deze gegevens erop dat in de Nederlandse populatie bi-allelische *MUTYH* mutaties nauwelijks bijdragen aan het ontwikkelen van colorectaal kanker in afwezigheid van polyposis [Knopperts 2013 [365](#)].

DeRijcke deed exoom sequencing in 40 CRC cases uit 16 multicasesestambomen en identificeerde 32 nonsense of splice-site SNVs, 375 missense SNVs, 1,394 synonymous or noncoding SNVs, and 50 indels [deRijcke 2013 [363](#)]. Zij vonden geen pathogene mutaties in genen die duidelijk met een verhoogd CRC risico zijn geassocieerd. Ook vonden zij geen genen met duidelijke pathogene mutaties in meerdere families (alleen twee varianten in *CENPE* en *KIF23*) [DeRijcke 2013 [363](#)].

Smith zocht met exoom sequencing bij 50 sporadische patiënten met CRC (18 gediagnostiseerd  $\leq 35$  jaar) naar kiembaanmutaties in 1138 genen die een rol kunnen spelen in colorectale tumorigenese [Smith 2013 [369](#)]. Bij 3 patiënten werd een direct klinisch relevante mutatie gevonden in respectievelijk *APC*, *POLE* en *BRCA1*. De betekenis van mutaties in andere genen (met name *NOTCH3* bij een darmkankerpatiënt van 29 jaar) is voornamelijk onduidelijk [Smith 2013 [369](#)].

Met whole-genomesequencing van 15 indexpatiënten met meer dan 10 adenomen op de leeftijd van 60 jaar en 5 van hun verwanten, identificeerde Palles één pathogene *APC* en één pathogene *MSH6* mutatie [Palles 2013 [368](#)]. In de overige 13 families werden een heterozygote *POLE* en *POLD1* mutatie gevonden, die cosegregeerden en bovendien ook in een validatiecohort konden worden aangetoond [Palles 2013 [368](#)]. Neveling vond bij één van de 35 patiënten met een microsatelliet instabiele CRC tumor gediagnosticeerd voor de leeftijd van 40 jaar een bi-allelische *MUTYH* mutatie met exome sequencing [Neveling 2013 [367](#)].

De Voer deed genoomwijde en targeted copy number en mutatie analyses in kiembaan DNA van 208 patiënten met familiair of early-onset (<40 jaar) MSS colorectaal carcinoom. De Voer identificeerde chromosomale deleties of heterozygote mutaties in the spindle assembly checkpoint genes *BUB1* and *BUB3* bij 2.9% van deze patiënten [de Voer 2013 [372](#)]. Een aantal van deze patiënten bleken in verschillende weefsels een mozaïek aneuploidie beeld en dysmorphe kenmerken te hebben. De rol van deze genen bij het ontstaan van darmkanker op jonge leeftijd moet nog worden bevestigd in onafhankelijke studies [De Voer 2013 [372](#)].

In februari 2014 beschreven Valle et al een nieuwe mutatie in *POLD1* c.1421T>C (p.Leu474Pro) in een Amsterdam II MSS familie [Valle 2014 [371](#)]. De indexpatiënt was een vrouw met een goed gedifferentieerd CRC en een synchrone GIST in het colon op 36-jarige leeftijd. Zij had zowel bij de resectie als bij de follow up geen poliepen. Haar moeder had een endometriumcarcinoom op 52-jarige leeftijd en een maternale tante zowel CRC als endometriumcarcinoom op respectievelijk 33- en 56-jarige leeftijd, zonder poliepen bij de operatie en bij de follow-up. Een maternale oom werd gediagnosticeerd met maagcarcinoom op

72-jarige leeftijd en zijn dochter overleed op 42-jarige leeftijd aan een hersentumor. De maternale grootmoeder overleed aan blaaskanker op 51-jarige leeftijd. De tante bleek eveneens draagster van de POLD1-mutatie (moeder dus obligaat draagster) [Valle 2014 <sup>371</sup>].

Samen met de 13 families met POLE-mutaties beschreven door Palles et al 2013 zijn er nu in internationale literatuur in totaal 14 families beschreven met de POLE p.L424V mutatie [Palles 2013 <sup>368</sup>, Valle 2014 <sup>371</sup>]. Elf waren CRC-only en/of polyposis families. Van de andere twee families zijn een astrocytoma en tumoren van de ureter, ovaria en borst gerapporteerd in dragers of waarschijnlijke dragers die ook tenminste twee CRC's hadden [Palles 2013 <sup>368</sup>, Valle 2014 <sup>371</sup>].

Van de mutatiedraagster beschreven door Smith met CRC 26 is geen informatie bekend in de familie over het voorkomen van carcinomen of polyposis [Smith 2013 <sup>369</sup>].

### Conclusies:

Iedere patiënt met CRC <40 jaar dient ook bij niet-afwijkende kleuring van de mismatch repair eiwitten en/of MSS in de tumor verwezen te worden naar een klinisch geneticus ter beoordeling van eventuele syndromale kenmerken (een combinatie van verschijnselen waarbij je aan syndromen kunt denken) en om indien relevant mogelijke implicaties van uitgebreidere gen-testen ofwel het veilig stellen van gegevens en materiaal voor eventueel toekomstig onderzoek te bespreken.

Bij patiënten met CRC < 40 jaar met een MSS tumor levert aanvullende moleculair genetische diagnostiek van grotere aantallen genen (bijvoorbeeld met panels of exoom analyse) op dit moment weinig aanvullende klinisch relevante diagnoses op.

### Overwegingen:

Klinische en Moleculaire Genetica zijn enorm in ontwikkeling. Klinische Genetica is een academisch specialisme en heeft daarmee niet alleen een zorg, maar ook een wetenschappelijke en onderwijs taak. Bij patiënten en families, waarin met de huidige mogelijkheden geen erfelijke aanleg wordt gevonden, maar de kans op een aanleg wel groot lijkt, is het daarom wenselijk dat nieuwe technieken ontwikkeld en ingezet worden, om alsnog tot een diagnose te komen. Hierbij is het uiteraard van belang dat zorgvuldige counseling van de betreffende patiënten plaatsvindt over de kans dat deze technieken leiden tot een duidelijke diagnose en met name ook de kans op potentieel ongewenste bevindingen. Traditionele DNA diagnostiek en 'multi-gene' testen zou daarom alleen door een klinisch geneticus moeten worden aangevraagd.

## Personen zonder CRC of polyposis

### Aanbevelingen:

**Persoon zonder CRC of polyposis** met in de familieanamnese één van de volgende kenmerken:

- Eerstegraads familielid<sup>\$</sup> CRC < 50 jaar, (indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen)<sup>#</sup>.
- Drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden CRC (of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit\*) < 70 jaar.
- Kiembaanmutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.

# = voor eerstegraads familieleden van iemand met CRC 40-50 jaar, en geen aanwijzing voor mismatch repair deficiëntie of syndromale kenmerken, kan volstaan worden met surveillance: coloscopie vanaf 45 jaar tot 75 jaar 1 x per 5 jaar (zie hoofdstuk [coloscopie](#))

\* Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten: colorectaalcarcinoom, endometriumcarcinoom, dunndarmkanker, galwegkanker, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom

<sup>\$</sup> Familielid: genetisch gerelateerd familielid

<sup>#</sup> Eerstegraads familieleden: ouders, kinderen, broers, zussen

<sup>†</sup> Tweedegraads familieleden: grootouders, kleinkinderen, ooms, tantes en kinderen van broers/zussen

## Patiënt met poliepen

### Aanbevelingen:

#### **Personen met poliepen (onder de 70 jaar)**

- **Adenomateuze poliepen:**
  - ◆ 10 of meer adenomen < 60 jaar (cumulatief)
  - ◆ 20 of meer adenomen < 70 jaar (cumulatief)
- **Serrated poliepen**
  - ◆ 20 of meer serrated poliepen ongeacht lokatie (maar tenminste 3 proximaal van het sigmoïd)
  - ◆ 5 of meer histologisch bevestigde serrated poliepen proximaal van het sigmoïd waarvan 2 tenminste 1 cm groot.
- **Peutz-Jeghers type poliepen/hamartomen/juvenile poliepen**
  - ◆ 2 of meer histologisch bevestigd #

# = indien slechts 1 histologisch bevestigde poliep aanwezig is dienen er voor verwijzing andere kenmerken van een hamartomateus polyposis syndroom of een dergelijk syndroom in de familie aanwezig te zijn.

## Patiënt met endometriumcarcinoom

### Aanbevelingen:

#### **Patiënt met endometriumcarcinoom (EC)**

- **Met uitslag IHC / MSI van EC**
  - ◆ Endometriumcarcinoom < 40 jaar (ongeacht de test uitslag)
  - ◆ Endometriumcarcinoom < 70 jaar met aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie (afwijkende IHC van mismatch repair-eiwitten of microsatelliet instabiliteit) zonder hypermethylering *MLH1*-promoter.
- **Zonder uitslag IHC / MSI van CRC of EC:**
  - ◆ Endometriumcarcinoom en CRC of een Lynch syndroom geassocieerde maligniteit bij dezelfde patiënt < 70 jaar.
  - ◆ Endometriumcarcinoom < 70 jaar en eerstegraads familielid met endometriumcarcinoom (of een Lynch syndroom geassocieerde maligniteit \*): beide < 70 jaar en 1 x < 50 jaar
  - ◆ Endometrium < 70 jaar en twee of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met endometriumcarcinoom of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, bij allen < 70 jaar.

[NB EC < 70 jaar en langer dan 3 maanden geleden gediagnosticeerd, alleen IHC of MSI testen op indicatie van de klinisch geneticus die hiervoor de Bethesda criteria toepast, dus na verwijzing naar de klinisch geneticus].

Bij een zeer belaste familieanamnese die niet voldoet aan een van bovenstaande criteria of bij twijfel overleg met een klinisch geneticus.

\* Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten: colorectaalcarcinoom, endometriumcarcinoom, dunne darmkanker, galwegkanker, maagcarcinoom, ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom

\$ Familieid: genetisch gerelateerd familielid

# Eerstegraads familieleden: ouders, kinderen, broers, zussen

† Tweedegraads familieleden: grootouders, kleinkinderen, ooms, tantes en kinderen van broers/zussen

# Risicocommunicatie

## Aanbevelingen:

In het kader van risicocommunicatie is de werkgroep van mening dat:

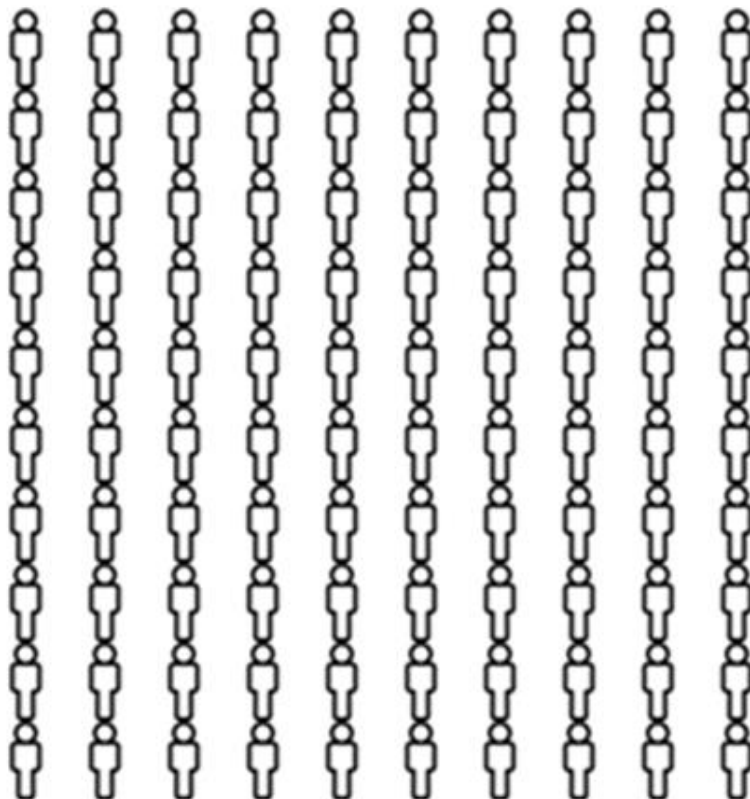
- Gebruik van risicogetallen de voorkeur hebben boven het (alleen) gebruiken van risicocategorieën (laag, matig, hoog), bij voorlichting over het risico op kanker.
- Absolute risicocijfers de voorkeur hebben boven het (alleen) gebruiken van relatieve risicocijfers, bij voorlichting over het risico op kanker. Bij vergelijking van risico's dienen geen proporties maar frequenties (dezelfde noemer) gebruikt te worden.
- Een absoluut (cumulatief) risico op kanker als kans voor een groep individuen dient te worden verwoord en niet als kans voor een individuele patiënt.

## Literatuurbespreking:

De communicatie over risico's is van cruciaal belang. Immers, 'informed consent' houdt in, dat de patiënt beslissingen neemt op basis van juiste en goed begrepen informatie. Er is weinig literatuur specifiek gericht op communicatie tussen patiënt en behandelaar over een verhoogd risico op erfelijke darmkanker. Wel is er veel literatuur beschikbaar over risicocommunicatie in brede zin. Een belangrijk probleem is dat vele risicoparameters afgeleide maten zijn, die zowel de arts als de patiënt niet direct aanspreken en die in beide groepen kunnen leiden tot begripsverwarring [Grimes 1999 [128](#), Gigerenzer 2003 [123](#)].

In deze richtlijn worden vooral cumulatieve lifetime risico's gebruikt. Als echter aan een patiënt wordt meegedeeld, dat hij/zij een kans van 30% heeft op een bepaalde ziekte, kan de patiënt dit zo opvatten, dat er in elk geval enige vorm van ziekte zal optreden; beter kan worden gesteld, dat van de 100 individuen in een gelijke situatie als die van de patiënt er 30 de betreffende aandoening krijgen [Gigerenzer 2003 [123](#)].

**Figuur 1. Afbeelding met 100 personen, ondersteunend aan medische beslissingen tussen**



**professional en patiënt.**  
*Hulpmiddel medische besliskunde*

Met betrekking tot voorwaardelijke kansen blijkt dat ook artsen statistische informatie beter begrijpen als gecommuniceerd wordt in absolute risicocijfers; de stelling, dat van 8 vrouwen met borstkanker er 7 een positieve uitslag op het mammogram zullen hebben blijkt duidelijker dan wanneer dit gegeven wordt uitgedrukt als sensitiviteit van het mammogram [Gigerenzer 2003 [123](#)]. Relatieve risico's zijn verwarrend, omdat de referentiegroep niet meteen duidelijk is. Als door een preventieve ingreep de kans op sterfte aan een ziekte van 5 op 100 wordt gereduceerd tot 1 op 100 is de risicoreductie 80%. Als echter in de voorlichting alleen het getal 80% wordt gebruikt zonder inzicht te geven in de absolute getallen kan dit verwarrend werken [Gigerenzer 2003 [123](#)].

Grimes liet zien dat ook verwarring ontstaat, als bij vergelijking van risico's verschillende noemers worden gebruikt [Grimes 1999 [128](#)]. In die studie onder 633 vrouwen bleek men een risico van 2.6 per 1000 vrouwen in vergelijking met een risico van 8.9 per 1000 vrouwen beter te begrijpen dan een risico van 1 op 384 tegenover 1 op 112.

In de studie van Welkenhuysen, in een proefopzet onder 300 medische studenten, kwamen twee andere elementen aan bod:

- het belang van een getalsmatige toelichting van het risico, en niet alleen een beschrijving in categorieën als een 'laag' en 'hoog' risico en
- het belang, dat beide kanten van de medaille worden benoemd: niet alleen het risico, dat ziekte optreedt maar ook de complementaire kans, dat geen ziekte optreedt [Welkenhuysen 2001 [345](#)].

### **Overwegingen:**

Ten eerste kunnen risico's het beste gepresenteerd worden met zowel een getal (bijvoorbeeld 30%) als een beschrijving (bijvoorbeeld 'licht verhoogd' of 'sterk verhoogd') en ten tweede dat de verbale informatie visueel ondersteund dient te worden, bijvoorbeeld door een plaatje met 100 poppetjes, waarvan er 30 rood gekleurd en 70 groen gekleurd zijn. In de praktijk blijkt dat in voorlichtingsbrochures over erfelijke darmkanker verschillende formuleringen voor het risico op kanker worden gehanteerd.

# Familiair CRC

## Literatuurbespreking:

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

## Incidentie en risico's

### Aanbevelingen:

Er dient bij familiair CRC bij bepaling van en voorlichting over het risico op CRC gebruik te worden gemaakt van het lifetime risk en het 10-jaars cumulatieve risico. Het is van belang dat deze getallen beoordeeld worden met kennis van risicovoortlichting, met inachtneming van de leeftijd van het individu, de jongste leeftijd van de diagnose CRC in de familie en de familiegeschiedenis, en overige omstandigheden, zoals de grootte van de familie.

### Literatuurbespreking:

Familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC) wordt bij ongeveer 15-20% van de patiënten gezien, vooral in een vorm die niet past bij de bekende genetische syndromen zoals Lynch syndroom en de verschillende vormen van polyposis [Lynch 2003 [207](#)].

Bij familiair voorkomen van CRC is er een verhoogde kans op de aandoening voor verwanten. Indien echter alle individuen bij wie CRC in de familie voorkomt zouden worden meegenomen in een surveillanceprogramma zou het gaan om een zeer grote heterogene groep met een sterk verschillend risico op het ontwikkelen van CRC. Daarom dient onderscheid te worden gemaakt tussen individuen met een lager en met een hoger risico op het ontwikkelen van CRC bij familiale belasting.

Er wordt in de literatuur gesproken van familiair CRC wanneer de kans op CRC voor een eerstegraads familielid klinisch relevant verhoogd is, veelal gesteld op minimaal 3 keer hoger dan het bevolkingsrisico [Burt 2000 [48](#), Kerber 2005 [178](#), Rex 2000 [273](#)]. Familiair voorkomen van (non-polyposis) CRC wordt daarom als volgt onderverdeeld: Lynch syndroom, vermoedelijk Lynch syndroom, familiair CRC (een minimaal 3 keer verhoogd risico) en sporadisch CRC. In deze richtlijn wordt om redenen, die uiteengezet worden in hoofdstuk [verwijscriteria](#), gekozen voor absolute risico's voor risicovoortlichting en bepaling.

### Conclusies:

Het is aangetoond dat individuen met minimaal één eerstegraads familielid met een colorectaal carcinoom (CRC) een meer dan 2 keer verhoogd risico hebben op CRC ten opzichte van de algemene populatie.

[Niveau 2](#): B Johns 2001 [166](#); Baglietto 2006 [18](#); Butterworth 2006 [50](#)

Het is aangetoond dat individuen met twee of meer eerstegraads familieleden met een CRC of met een eerstegraads familielid met een CRC gediagnosticeerd onder de 50 jaar een meer dan 3 keer verhoogd risico hebben om een CRC te ontwikkelen ten opzichte van de algemene populatie.

[Niveau 2](#): B Johns 2001 [166](#); Baglietto 2006 [18](#); Butterworth 2006 [50](#)

### Overwegingen:

De meeste epidemiologische studies hebben het relatieve risico (RR) berekend, de ratio van ziekte-incidentie bij degenen met een positieve familiegeschiedenis voor CRC vergeleken met de ziekte-incidentie bij degenen zonder. Het relatieve risico geeft de kans op kanker bij individuen met de risicofactor ten opzichte van een controlegroep of de algemene populatie (dat wil zeggen  $RR=2$ , betekent een 100% grotere kans op kanker). Het relatieve risico is echter niet de meest bruikbare maat om het risico aan te duiden in de context van individuele counseling, omdat er vergelijking met de achtergrond populatie voor nodig is en deze varieert voor de verschillende populaties. Een cumulatief risico echter wordt uitgedrukt voor een bepaalde leeftijdsperiode of 'lifetime', als percentage, dus een cumulatief risico van 10% bij een leeftijd van 75 jaar betekent dat 10% van de individuen uit de bepaalde risicogroep voor hun 75<sup>ste</sup> levensjaar een tumor zal ontwikkelen. Voor counseling van adviesvragers zijn, naast gegevens over

het lifetime risk, gegevens over het 10-jaars absolute risico bij een bepaalde leeftijd het meest bruikbaar. Deze zijn door Butterworth gegenereerd en weergegeven in gemakkelijk af te lezen figuren [Butterworth 2006 <sup>50</sup>]. Met behulp van de gegevens van de drie genoemde meta-analyses en het leeftijdseffect zoals beschreven in de studie van Baglietto en de gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie zijn berekeningen gemaakt voor het lifetime risk op kanker en het 10 jaar absolute risico voor mensen met een eerstegraads familielid met CRC [Baglietto 2006 <sup>18</sup>]. De jongste leeftijd van diagnose wordt hierbij gebruikt (tabellen 1, 2 en 3).

De getallen uit tabel 3 moeten beoordeeld worden met kennis van risicovoorlichting waarbij ook andere dan de aangegeven parameters (de leeftijd van het individu, de jongste leeftijd van de diagnose CRC in de familie en de overige familiegeschiedenis) in de overweging meegenomen moeten worden. Voor communicatie over risico's zie hoofdstuk [Risicocommunicatie](#).

**Tabel 1. Relatief risico schatting op CRC voor een individu naar het aantal verwanten met CRC, de graad van verwantschap ten opzichte van de patiënten en de leeftijd(en) bij diagnose**

| CRC bij:                                                                       | Relatief risico |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1 eerstegraads familielid 50-70 jaar                                           | 2               |
| 1 eerstegraads familielid < 50 jaar                                            | 3               |
| 1 eerstegraads familielid 50-70 jaar én ≥ 1 tweedegraads familielid < 70 jaar* | 3               |
| ≥ 2 eerstegraads familieleden 50-70 jaar                                       | 4               |
| ≥ 2 eerstegraads familieleden waarvan 1 < 50 jaar                              | 6               |

De data zijn geëxtrapoleerd uit de meta-analyses van Johns, Baglietto en Butterworth (zie [bijlage 6](#))

\* Er zijn geen goede data over het relatief risico bij het voorkomen van CRC bij een tweedegraads familielid. De data zijn geëxtrapoleerd op basis van de gegevens van Butterworth

**Tabel 2. Relatief risico op CRC naar aantal en leeftijd van eerstegraads familieleden met CRC, uitgesplitst naar leeftijd van het individu [Butterworth 2006 <sup>50</sup>]**

| eerstegraads familieleden | jongste leeftijd aangedane familielid | leeftijd individu |          |          |          |        |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|----------|----------|--------|
|                           |                                       | <40 jr            | 40-49 jr | 50-59 jr | 60-69 jr | 70+ jr |
| 1                         | < 50 jaar                             | 5.3               | 4.2      | 3.3      | 2.6      | 1.9    |
| 1                         | ≥ 50 jaar                             | 3.2               | 2.6      | 2.1      | 1.6      | 1.2    |
| ≥ 2                       | < 50 jaar                             | 11.4              | 9.2      | 7.2      | 5.6      | 4.2    |
| ≥ 2                       | ≥ 50 jaar                             | 7.0               | 5.6      | 4.4      | 3.4      | 2.6    |

**Tabel 3. Cumulatief risico op colorectaal carcinoom naar leeftijd en naar voorkomen van CRC bij eerstegraads verwanten (1 of ≥ 2; leeftijd jongste familielid met CRC)**

| Periode                          |            |            | Leeftijd van het individu |         |         |         |
|----------------------------------|------------|------------|---------------------------|---------|---------|---------|
|                                  |            |            | 40 jaar                   | 50 jaar | 60 jaar | 70 jaar |
| Gemiddeld                        | 10 jaar    |            | 0.2%                      | 0.7 %   | 1.6%    | 2.6%    |
|                                  | levenslang |            | 6.0%                      | 5.9%    | 5.5%    | 4.5%    |
| Leeftijd jongste verwant met CRC |            |            |                           |         |         |         |
| 1 FDR*                           | <50 jr     | 10 jaar    | 0.8%                      | 2.3%    | 4.2%    | 5.4%    |
|                                  |            | levenslang | 13.9%                     | 13.4%   | 11.9%   | 9.1%    |
|                                  | ≥ 50 jr    | 10 jaar    | 0.5%                      | 1.4%    | 2.6%    | 3.2%    |
|                                  |            | levenslang | 8.5%                      | 8.2%    | 7.3%    | 5.5%    |
| ≥ 2 FDR*                         | <50 jr     | 10jaar     | 1.7%                      | 5.0%    | 9.4%    | 12.4%   |
|                                  |            | levenslang | 30.1%                     | 29.3%   | 26.6%   | 21.1%   |

|  |              |            |       |       |       |       |
|--|--------------|------------|-------|-------|-------|-------|
|  |              |            |       |       |       |       |
|  | $\geq 50$ jr | 10 jaar    | 1.0%  | 3.0%  | 5.6%  | 7.3%  |
|  |              | levenslang | 18.5% | 17.9% | 16.0% | 12.3% |
|  |              |            |       |       |       |       |
|  |              |            |       |       |       |       |

\*FDR: first-degree relative (eerstegraads familielid)

De relatieve risico's uit tabel 3 werden gecombineerd met kankerincidentiecijfers met het DevCan programma [DevCan 2005 <sup>86</sup>].

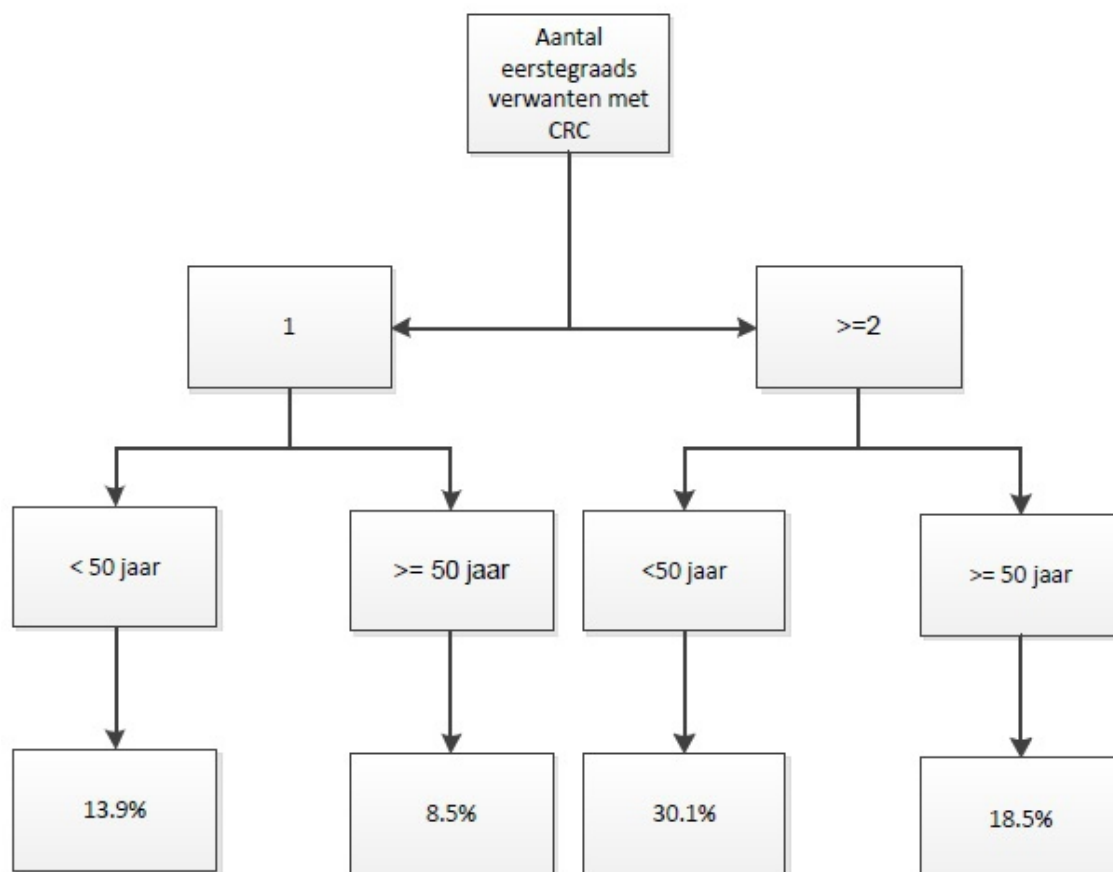
De absolute risico's weergegeven in tabel 3 zijn berekend op basis van de relatieve risico's weergegeven in tabel 2, aan de hand van Nederlandse kankerincidentie cijfers, met behulp van het DevCan programma [DevCan 2005 <sup>86</sup>]. Hierbij zijn enkele aannames gemaakt:

- de leeftijdseffecten zijn hetzelfde voor individuen met 1 als voor individuen met  $\geq 2$  aangedane eerstegraads verwanten,
- een positieve familieanamnese voor CRC komt relatief weinig voor (11% van de individuen heeft tenminste 1 FDR met CRC),
- het relatieve risico neemt af met de leeftijd van het individu volgens de meta-analyse van Baglietto (2006) <sup>18</sup> en
- familiair voorkomen van CRC heeft alleen invloed op incidentie van en sterfte aan CRC, niet op andere ziekten. Het is onduidelijk wat het effect op de risicoschatting is voor wat betreft de individuen met Lynch syndroom of FAP welke in de meta-analyses geïnccludeerd zijn.

In figuur 1 is een voorbeeld weergegeven voor het levenslange risico op CRC voor een gezond individu van 40 jaar bij familiair voorkomen van colorectaal carcinoom.

**Figuur 1.**

Het levenslange risico op colorectaal carcinoom voor een gezond individu van 40 jaar bij familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC) bij één of meer eerstegraads verwanten, naar leeftijd(en) van diagnose CRC.



## Behandeling

### Aanbevelingen:

Voor de behandeling van het familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijn [colorectaalcarcinoom](#) (2014).

### Literatuurbespreking:

Voor de behandeling van het familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijn [colorectaalcarcinoom](#) (2014).

### Conclusies:

Voor de behandeling van het familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijn [colorectaalcarcinoom](#) (2014).

### Overwegingen:

Voor de behandeling van het familiair colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de landelijke richtlijn [colorectaalcarcinoom](#) (2014).

## Surveillance

### Literatuurbespreking:

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

## Coloscopie

### Literatuurbespreking:

*Informatie over coloscopie vindt u in:*

[Start en interval coloscopische surveillance](#)

[Vorbereiding coloscopie](#)

[Compliance met coloscopische surveillance](#)

## Verwijscriteria surveillance

### Literatuurbespreking:

[Verwijscriteria](#)

Verwijscriteria voor surveillance c.q. periodieke coloscopie vanaf 45 jaar 1x per 5 jaar (zie ook hoofdstuk [Coloscopie](#)).

Voor personen met de diagnose familiair CRC bestaat een indicatie voor verwijzing voor periodiek endoscopisch onderzoek.

Dit betreft:

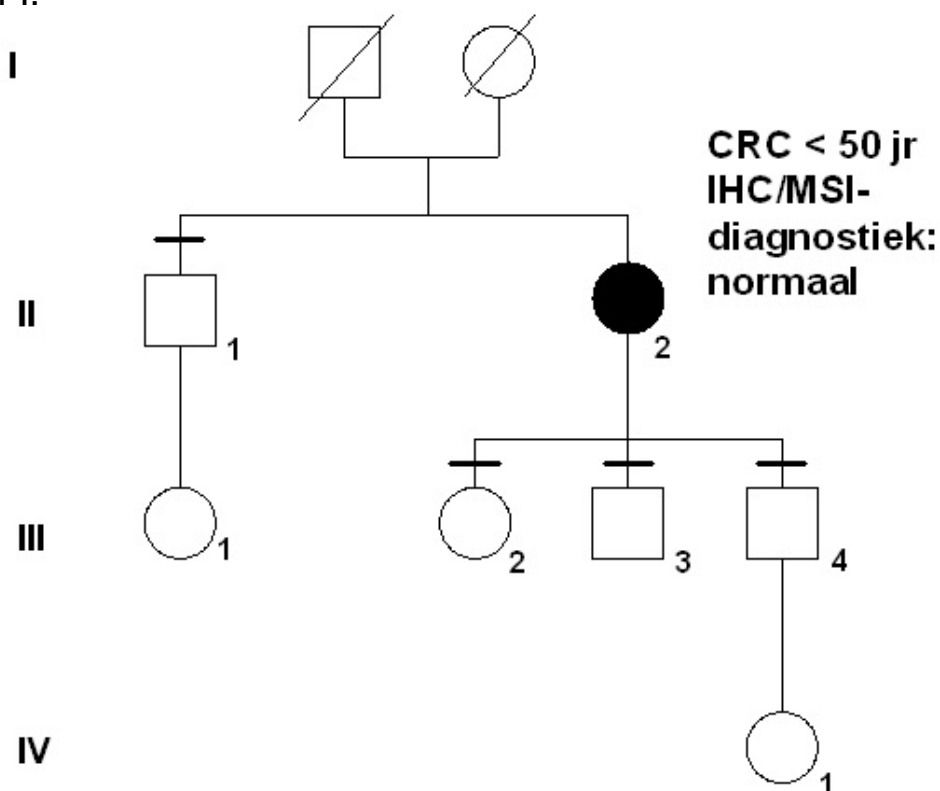
1. Personen bij wie een klinisch geneticus de diagnose erfelijke CRC (Lynch syndroom, vermoedelijk Lynch syndroom en adenomateuze polyposis) heeft uitgesloten en de diagnose familiair CRC heeft gesteld, komen in aanmerking voor endoscopische surveillance door de MDL-arts.

2. Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC gediagnosticeerd tussen **50-70 jaar**. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder).
3. Personen met een eerstegraads familielid met CRC tussen de 50-70 jaar en een tweedegraads familielid met CRC onder de 70 jaar. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder).
4. Personen met een eerstegraad familielid met een MSI-negatieve CRC < 50 jaar.
5. Voor patiënten met een CRC geldt een surveillance advies ([Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance](#))

**Let op: Geen reden voor verwijzing naar een klinisch geneticus, maar wel reden voor eenmalige coloscopie hebben de volgende familieleden van CRC patiënten:**

- Personen met twee eerstegraads familieleden met CRC, waarvan **één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 45 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Voor deze groep geldt ook weer dat familieleden genetisch gerelateerd dienen te zijn.
- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 65 jaar worden verricht waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder).
- Personen met één aangedaan eerstegraads familielid met CRC boven de 50 jaar komen niet in aanmerking voor verwijzing naar een klinisch geneticus of voor surveillance coloscopie.

**Figuur 1.**



*Bij deze indexpatiënt met CRC < 50 jaar is de uitslag van de MSI-diagnostiek normaal. De eerstegraads verwanten van deze patiënt hebben familiair colorectaal carcinoom en voldoen aan criteria voor verwijzing voor periodiek coloscopisch onderzoek (- symbol)*

# Lynch syndroom

## Literatuurbespreking:

### Risicoberekeningen

*Amsterdam criteria, Bethesda criteria*

De risico's op kanker bij Lynch syndroom zijn in het verleden geschat op 60-90% voor colorectaal carcinoom (CRC) en 30-40% voor endometriumcarcinoom. Beduidend lagere risico's werden gevonden voor andere tumoren uit het Lynch syndroom tumorspectrum [Watson 2001 [342](#)]. Genoemde kansen zijn berekend in retrospectieve cohortanalyses van families, die waren geïnccludeerd op grond van klinische criteria, veelal de Amsterdam criteria. Deze series bevatten waarschijnlijk ook families die weliswaar voldeden aan deze klinische criteria maar geen erfelijk mismatch repair defect hadden (zie hoofdstuk [Familiaal colorectaal carcinoom](#)). Daarnaast was bij de risicocalculaties niet steeds zeker wie van de aangedane en niet-aangedane familieleden feitelijk drager van de aanleg voor Lynch syndroom was.

Families met bekende mutaties of aanwijzingen voor defecte mismatch repair op tumorniveau zijn in het verleden veelal in eerste instantie voor moleculaire diagnostiek in aanmerking gekomen op grond van de relatief strenge Amsterdam criteria. De risico's op CRC voor mutatiedragers, geëxtrapoleerd op basis van de resultaten uit die geselecteerde families, zouden daarom overschat kunnen zijn. Risico's op kanker berekend voor groepen mutatiedragers waaruit de indexpatiënt (proband) is weggelaten en voor groepen mutatiedragers die via minder stringente criteria geïnccludeerd werden, met de Bethesda criteria als belangrijkste voorbeeld, zouden in de toekomst lager kunnen blijken te zijn dan de nu gevonden risico's [Quehenberger 2005 [268](#)]. Deze situatie is te vergelijken met hetgeen is waargenomen bij de risicoschattingen voor *BRCA1*- en *BRCA2*-genmutatiedragers [Carayol 2002 [53](#), Begg 2002 [22](#)].

### *Niet-colorectale tumoren, leeftijd bij diagnose CRC*

Het is mogelijk dat studies naar Lynch syndroom, waarin alleen patiënten en families met colorectaal carcinoom zijn geïnccludeerd - op basis van de Amsterdam I criteria, waarin alleen CRC meetelde voor inclusie, c.q. een populatie van colorectaal carcinoom patiënten - een onderschatting geven van de kans op niet-colorectale tumoren bij dit syndroom. Ook voor de gemiddelde leeftijd bij diagnose kan een vertekening zijn ingeslopen, doordat jonge leeftijd bij diagnose als inclusiecriteria is gebruikt.

### *Genmutatiedragers*

Bij voorkeur zouden de risico's op kanker dan ook berekend moeten worden op basis van een cohort van bewezen genmutatiedragers. Voor het literatuuronderzoek is daarom prioriteit gegeven aan studies, waarin de mutatiestatus van de families en de in de risicoberekeningen meegenomen familieleden was vermeld. Niet in alle families waarin aanwijzingen bestaan voor een erfelijk mismatch repair defect (op grond van tumor MSI status, immunohistochemie van de MMR eiwitten en hypermethylerings-assay) kan tot nu toe een kiembaanmutatie in een MMR-gen worden aangetoond. Voor de klinische praktijk is een schatting van het risico op kanker ook voor deze groep relevant.

### Risico-maten

Het risico op tumoren bij Lynch syndroom of MMR-genmutatiedragers wordt vaak of uitgedrukt als relatief risico dan wel als cumulatief risico. Het relatieve risico (RR) geeft de kans op kanker voor mutatiedragers ten opzichte van een controlegroep of ten opzichte van de algemene populatie (zo betekent een RR van 2 een 100% grotere kans op kanker). Een cumulatief risico wordt uitgedrukt voor een bepaalde leeftijd of 'lifetime', als percentage. Een cumulatief risico voor mutatiedragers van 65% bij een leeftijd van 70 jaar betekent dus, dat 65% van de dragers voor hun 70<sup>ste</sup> levensjaar een tumor zal ontwikkelen. Beide begrippen zijn vaak moeilijk te interpreteren voor de adviesvrager. Voor risicocommunicatie gaat echter de voorkeur uit naar een cumulatief risico boven een relatief risico [Edwards 2006 [104](#)]. Voor individuele counseling lijkt het de voorkeur te verdienen om het risico ook uit te drukken voor een kortere tijdsperiode, bijvoorbeeld het 10-jaars cumulatieve risico vanaf een bepaalde leeftijd.

De gemiddelde leeftijden bij het stellen van de diagnose CRC is 41-47 jaar bij *MLH1*-mutaties, 44-46 jaar bij *MSH2*-mutaties en 50-54 jaar bij *MSH6*-mutaties. Voor endometriumcarcinoom zijn de gemiddelde leeftijden bij diagnose bij *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutaties respectievelijk gemiddeld 59, 59 en 54 jaar. Bij dragers van een mutatie in het *MSH6*-gen is de leeftijd bij diagnose van CRC dus iets hoger en is de leeftijd bij diagnose van endometriumcarcinoom iets lager dan bij dragers van een mutatie in het *MLH1*- en *MSH2*-gen [Heiskanen 1999 [145](#), Buttin 2004 [52](#), Plaschke 2004 [262](#), Vasen 2001 [329](#)].

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

### Conclusies:

Dragers van een kiembaanmutatie in één van de mismatch repair (MMR)-genen *MLH1*, *MSH2* en *MSH6* hebben een kans van 25-70% om voor het 70<sup>ste</sup> levensjaar CRC te krijgen. Deze kans is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen. De leeftijd bij diagnose ligt gemiddeld tussen 41 en 54 jaar.

**Niveau 2:** B Quehenberger 2005 <sup>268</sup>, Vasen 1996 <sup>326</sup>, Plaschke 2004 <sup>262</sup>, Aarnio 1999 <sup>1</sup>, Vasen 2001 <sup>329</sup>, Hendriks 2004 <sup>146</sup>, C Hampel 2005 <sup>140</sup> Dunlop 1997 <sup>93</sup>

Bij dragers van een kiembaanmutatie in het *MSH6*- gen is de leeftijd bij diagnose colorectaal carcinoom hoger en is de leeftijd bij diagnose endometriumcarcinoom lager dan bij dragers van een mutatie in het *MLH1*- en *MSH2*-gen.

**Niveau 3:** B Hendriks 2004 <sup>146</sup>, C Buttin 2004 <sup>52</sup>, Plaschke 2004 <sup>262</sup>, Vasen 2001 <sup>329</sup>

Dragers van een kiembaanmutatie in één van de MMR-genen hebben tot het 70<sup>ste</sup> levensjaar een kans van meer dan 10-25% op andere tumoren dan colorectaal of endometriumcarcinoom. Tot de betreffende tumorlokaties behoren: dunne darm, maag, ovarium, nierbekken, ureter en centraal zenuwstelsel. Deze kansen verschillen mogelijk enigszins voor de verschillende MMR-genen. De leeftijd bij diagnose ligt gemiddeld hoger dan bij colorectaal en endometriumcarcinoom.

**Niveau 4:** B Quehenberger 2005 <sup>268</sup>, Vasen 1996 <sup>326</sup>, Hampel 2005 <sup>140</sup>, Aarnio 1999 <sup>1</sup>, Vasen 2001 <sup>329</sup>

Dragers van een mutatie in één van de MMR-genen in grotere families die niet aan de Amsterdam criteria voldoen, dat wil zeggen waarin relatief weinig familieleden met Lynch syndroom geassocieerde tumoren hebben ontwikkeld, hebben mogelijk een kleinere kans op tumoren dan dragers in families die wel aan genoemde criteria voldoen.

**Niveau 3:** C Quehenberger 2005 <sup>268</sup>, Carayol 2002 <sup>52</sup>

## Incidentie en risico's

### Uitgangsvraag

Wat is, bij patiënten met Lynch syndroom, het risico op de met Lynch syndroom geassocieerde tumoren: endometrium-, ovarium-, nierbekken-/ ureter-/ blaas-, maag en cutane tumoren (talgkliercarcinomen).

### Aanbevelingen:

Voor de risico's op Lynch syndroom zijn enigszins vereenvoudigde risicogetallen nodig die zich goed lenen voor risicocommunicatie met de patiënt in de praktijk. De werkgroep adviseert de hieronder weergegeven getallen te gebruiken (zie tabel 1). Hierin is meegewogen, dat de verschillen in kankerrisico's voor respectievelijk *MLH1*, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers nog onvoldoende duidelijk zijn, om hierop verschillend beleid te baseren.

**Tabel 1. Aanbevelingen voor risicocommunicatie over Lynch syndroom: cumulatieve risico's op kanker tot de leeftijd van 70 jaar**

| Type tumor                | Drager / draagster van een pathogene MMR-kiembaanmutatie                                                                                                                                                  |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colorectaal carcinoom     | 25-70% * #                                                                                                                                                                                                |
| Endometriumcarcinoom      | 15-55% #                                                                                                                                                                                                  |
| Specifieke andere tumoren | 1-15% afhankelijk van het tumortype # §                                                                                                                                                                   |
| Opmerkingen               | * het risico is op colorectaal carcinoom is mogelijk hoger voor mannen dan voor vrouwen                                                                                                                   |
|                           | # De hogere getallen zijn eerder van toepassing op families met relatief veel aangedane verwanten, de lagere eerder op families met slechts een enkele patiënt of relatief weinig aangedane familieleden. |

§ Het risico op andere tumoren is vermoedelijk niet afhankelijk van het al dan niet voorkomen van deze tumoren in de betreffende familie.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Met het Lynch syndroom wordt de patiëntengroep aangeduid waarbij een ziekte veroorzakende mutatie in het DNA is aangetoond in een van de DNA mismatch-repair (MMR) genen, meestal in *MLH1*, *MSH2* of *MSH6*, zelden in *PMS2* [Boland 2005 <sup>33</sup>, Vasen 2005 <sup>330</sup>]. Het gaat hier om genen die normaliter zorg dragen voor herkenning en herstel van bepaalde fouten (mismatches) in het DNA. Kiembaanmutaties in de MMR-genen leiden tot een sterk verhoogde kans op maligniteiten. Maligniteiten komen bij Lynch syndroom niet alleen voor in colon en rectum, maar ook in het endometrium en soms in andere organen; zoals ovariumcarcinoom, nierbekkencarcinoom, uretercarcinoom, blaascarcinoom, talgkliercarcinoom. Deze tumoren worden met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten genoemd [Anwar 2000 <sup>6</sup>, Scott 2007 <sup>291</sup>, Lynch 2003 <sup>207</sup>]. Deze richtlijn beschrijft Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten van de volgende organen: endometrium, ovarium, nierbekken, ureter, blaas, maag en huis (talgklier).

### Literatuurbespreking

Vanaf 2008 zijn 19 studies gepubliceerd waarin het cumulatief risico op met Lynch-geassocieerde tumoren werd beschreven, berekend met behulp van de Kaplan-Meier methode [Baglietto 2010 <sup>395</sup>, Barrow 2009 <sup>396</sup>, Boilesen 2008 <sup>397</sup>, Bonadona 2011 <sup>398</sup>, Borràs 2010 <sup>399</sup>, Capelle 2010 <sup>400</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Kempers 2011 <sup>402</sup>, Kopciuk 2009 <sup>403</sup>, Mukherjee 2011 <sup>404</sup>, Ramsoekh 2009 <sup>405</sup>, Senter 2008 <sup>406</sup>, Steinke 2011 <sup>407</sup>, Stoffel 2009 <sup>408</sup>, Talseth-Palmer 2010 <sup>409</sup>, Therkildsen 2012 <sup>410</sup>, Van der Post 2010 <sup>411</sup>, Watson 2008 <sup>412</sup>]. De studies werden uitgevoerd in Australië (1 studie), Denemarken (2), Duitsland (1), Frankrijk (1), Israël (1), Nederland (4), Spanje (1), het Verenigd Koninkrijk (1), de Verenigde Staten (1) of in verschillende combinaties van landen zoals Australië, Canada, Denemarken, Duitsland, Finland, Hong Kong, Hongarije, Nederland, Nieuw Zeeland, de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Zweden en/of Zwitserland (5). Vijftien studies includeerden alleen patiënten gevonden via Lynch registers of verwijzingen naar genetische centra (clinic-based samples); drie studies includeerden naast clinic-based patiënten ook patiënten die gevonden werden door het screenen van alle recente colon carcinoom gevallen (population-based sample) [Baglietto 2010 <sup>395</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Mukherjee 2011 <sup>403</sup>].

### Kwaliteit van het bewijs

Voor de schattingen omtrent het vóórkomen van extra colonische, Lynch syndroom geassocieerde tumoren moet rekening gehouden worden met een risico op vertekening door ascertainment bias - de meeste studies zijn gebaseerd op families die zijn geselecteerd op basis van het veelvuldig voorkomen van colon- of endometriumcarcinoom (*clinic-based sample*). Families waarin minder tumoren voorkomen, door een lagere penetrantie of doordat de familie kleiner is, zijn vaak niet in de studies opgenomen. Ascertainment bias zou dan tot een hogere schatting van onder andere het voorkomen van endometriumcarcinoom kunnen leiden. Aan de andere kant kan correctie van ascertainment bias er toe leiden dat het risico in bepaalde hoogrisico families wordt onderschat, omdat er gecorrigeerd wordt voor de modifierende genen die tot een hoger risico leiden. Een studie die patiënten rekruteerde van 1997 tot 2010 vond geen bewijs dat het risico op endometriumcarcinoom afhankelijk was van de setting (*clinic-based vs. population based*) [Dowty 2013 <sup>401</sup>]. De auteurs suggereren dat een veranderend (minder stringent) surveillance beleid van klinieken hierbij een rol zou kunnen spelen.

Daarnaast is het mogelijk dat studies die personen en families includeerden op basis van de oude Amsterdam criteria c.q. via een populatie van colorectaal- of endometriumcarcinoom patiënten, een onderschatting geven van de kans op andere met Lynch geassocieerde tumoren. Hierbij zou kunnen meespelen dat er minder aandacht is geweest voor het opsporen van dergelijke met Lynch geassocieerde tumoren in families.

### Risico op endometriumcarcinoom

Voor dragers van een *MLH1* mutatie was het mediane cumulatieve risico op endometriumcarcinoom 19,5% (range: 13-54%); voor dragers van een *MSH2* mutatie 27% (21-49%); en voor dragers van een *MSH6* mutatie 40,7% (16-65%). Bij *MLH1* en *MSH2* dragers werd de mediaan nauwelijks beïnvloed wanneer studies die niet voor ascertainment bias corrigeerden werden weggelaten, in tegenstelling tot *MSH6* dragers, waarbij de mediaan 21% (16-26%) was onder studies die voor ascertainment bias corrigeerden. Het mediane cumulatieve risico op endometriumcarcinoom tot 30 jaar was nul voor zowel *MLH1*, *MSH2* als *MSH6* mutatie dragers. Tot 40 jaar was dat 0,3% (range: 0-0,5%) voor *MLH1* dragers [Bonadona 2011 <sup>398</sup>,

Dowty 2013 <sup>401</sup>, Stoffel 2009 <sup>407</sup>, 0,5% (0-0,8%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 <sup>398</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Stoffel 2009 <sup>407</sup>]; en 1% (0-2%) voor MSH6 dragers [Bonadona 2011]. Van de 14 studies die het risico op endometriumcarcinoom evalueerden vermeldden slechts vijf studies [Baglietto 2010, Bonadona 2011 <sup>398</sup>, Dowty 2013 <sup>401</sup>, Ramsoekh 2009 <sup>404</sup>, Senter 2008 <sup>405</sup>] expliciet het censureren van vrouwen nadat zij een hysterectomie hadden ondergaan.

**Tabel 1. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op endometriumcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

| Mutatie                                                 | Cumulatief risico %<br>(95% betrouwbaarheids-interval) | Correctie voor<br>ascertain-ment<br>bias | Censoring na<br>hyste-rectomie | Referentie                                 |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| MLH1                                                    | 13 (6,0-28)                                            | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia      |
|                                                         | 17 (7,9-33)                                            | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada           |
|                                                         | 18 (9-34)                                              | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Verenigde Staten |
|                                                         | 19,5 (8,5-30,5)                                        | Nee                                      | Nee                            | Van der Post <sup>410</sup> 2010           |
|                                                         | 25                                                     | Nee                                      | Ja                             | Ramsoekh <sup>404</sup> 2009               |
|                                                         | 29,2 (24-34,5)                                         | Nee                                      | Nee                            | Barrow <sup>396</sup> 2009                 |
|                                                         | 32,5                                                   | Ja                                       | Nee                            | Stoffel <sup>407</sup> 2009                |
|                                                         | 54 (20-80)                                             | Ja                                       | Ja                             | Bonadona <sup>398</sup> 2011               |
|                                                         | Mediaan (range): 19,5 (13-54)                          |                                          |                                |                                            |
| MLH1<br>c.306+5G>a                                      | 7,2 (0-16,9)                                           | Ja                                       | Nee                            | Borràs 2010 <sup>399</sup>                 |
| MLH1<br>c.1865T>a                                       | 3,4 (0-10,1)                                           | Ja                                       | Nee                            | Borràs 2010 <sup>399</sup>                 |
| Danish MLH1<br>Lynch<br>syndrome<br>founder<br>mutation | 21                                                     | Nee                                      | Nee                            | Therkildsen<br>2012 <sup>409</sup>         |
| MSH2                                                    | 21 (8-77)                                              | Ja                                       | Ja                             | Bonadona 2011 <sup>398</sup>               |
|                                                         | 23 (13-37)                                             | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia      |
|                                                         | 24,4 (20,3-28,6)                                       | Nee                                      | Nee                            | Barrow 2009 <sup>396</sup>                 |
|                                                         | 26,1 (16,9-35,3)                                       | Nee                                      | Nee                            | Van der Post <sup>410</sup> 2010           |
|                                                         | 28 (16-44)                                             | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada           |
|                                                         | 30 (18-45)                                             | Ja                                       | Ja                             | Dowty 2013 <sup>401</sup> Verenigde Staten |
|                                                         | 44,7                                                   | Ja                                       | Nee                            | Stoffel 2009 <sup>407</sup>                |
|                                                         | 49                                                     | Nee                                      | Ja                             | Ramsoekh<br>2009 <sup>404</sup>            |
|                                                         | Mediaan (range): 27 (21-49)                            |                                          |                                |                                            |
| MSH2 A636P                                              | 55,6 (33,1-70,6)                                       | Ja                                       | Nee                            | Mukherjee<br>2011 <sup>403</sup>           |
| MSH2 mutation<br>A T nt942+3                            | 82,4 (niet gerapporteerd)                              | Ja                                       | Ja                             | Kopciuk 2009                               |
|                                                         | 16 (8-32)                                              | Ja                                       | Ja                             | Bonadona 2011                              |

|            |                                                                                   |     |                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|
|            |                                                                                   |     | <a href="#">398</a> |
|            | 26 (18-36)                                                                        | Ja  | Ja                  |
|            | 32,7 (22,3-43,1)                                                                  | Nee | Nee                 |
|            | 48,8 (35,1-62,4)                                                                  | Nee | Nee                 |
|            | 61                                                                                | Nee | Ja                  |
|            | 65                                                                                | Nee | Nee                 |
|            | <i>Mediaan (range): 40,7 (16-65)</i>                                              |     |                     |
|            | <i>Mediaan 21% (16-26%) voor studies die corrigeerden voor ascertainment bias</i> |     |                     |
| EPCAM-MSH2 | 55 (20-90)                                                                        | Nee | Nee                 |
| EPCAM      | 12 (0-27)                                                                         | Nee | Nee                 |
| PSM2       | 7 (0-32)                                                                          | Nee | Nee                 |
|            | 15 (6-35)                                                                         | Ja  | Ja                  |
|            | <i>Mediaan (range): 11 (7-15)</i>                                                 |     |                     |

### Risico op ovariumcarcinoom

Het mediane risico op ovariumcarcinoom voor MLH1 dragers was 11,5% (range: 7,5-24%); 9,6% (7,5-24%) voor MSH2 dragers en 0-1% bij MSH6 dragers. Wat betreft het risico op ovariumcarcinoom bij MSH6 dragers zijn weinig studies beschikbaar, voor een goede risico-schatting. Een studie onder MSH6 dragers vond een cumulatief risico van 8% tot 80 jaar. De studie van Bonadona [398](#) was de enige van de 6 studies die vrouwen censureerde nadat zij een dubbelzijdige oophorectomie hadden ondergaan. Het mediane cumulatieve risico op ovarium carcinoom tot 30 jaar was 0,5% (range: 0-0,6%) voor MLH1 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; 0,4% (0-0,4%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; en 0 voor MSH6 mutatie dragers [Bonadona 2011 [398](#)]. Tot 40 jaar was dat 1,0% (range: 0-1,2%) voor MLH1 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; 0,9% (0,7-1%) voor MSH2 dragers [Bonadona 2011 [398](#), Dowty 2013 [401](#)]; en 0% voor MSH6 dragers [Bonadona 2011 [398](#)].

**Tabel 2. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op ovariumcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

| Mutatie | Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheidsinterval) | Referentie                                 |
|---------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| MLH1    | 5,5 (3-8,1)                                        | Barrow 2009 <a href="#">398</a>            |
|         | 6,3 (3,3-11,8)§                                    | Watson 2008 <a href="#">411</a>            |
|         | 10 (4,8-21)                                        | Dowty 2013 <a href="#">401</a> Australasia |
|         | 13 (6,2-27)                                        | Dowty 2013 <a href="#">401</a> Canada      |
|         | 13 (6,1-26)                                        | Dowty 2013 <a href="#">401</a> USA         |
|         | 20 (1-65)                                          | Bonadona 2011 <a href="#">398</a>          |
|         | <i>Mediaan (range): 11,5 (5,5-20)</i>              |                                            |
| MSH2    | 7,5 (5-10)                                         | Barrow 2009 <a href="#">396</a>            |
|         | 7,5 (3,3-17)                                       | Dowty 2013 <a href="#">401</a> Australasia |
|         | 9,5 (4,2-21)                                       | Dowty 2013 <a href="#">401</a> Canada      |
|         | 9,7 (4,3-21)                                       | Dowty 2013 <a href="#">401</a> USA         |
|         | 11,6 (6,2-21,1)§                                   | Watson 2008 <a href="#">411</a>            |
|         | 24 (3-52)                                          | Bonadona 2011 <a href="#">398</a>          |
|         | <i>Mediaan (range): 9,6 (7,5-24)</i>               |                                            |
| MSH6    | 0                                                  | Barrow 2009 <a href="#">396</a>            |
|         | 1 (0-3)                                            | Bonadona 2011 <a href="#">398</a>          |
|         | 8¶                                                 | Boilesen 2008 <a href="#">397</a>          |

§ Voor vrouwen na 1946 geboren

¶ Cumulatief risico tot 80 jaar

### Risico op nierbekken/ureter/blaas carcinoom

Het mediane cumulatieve risico op nierbekken/ureter/blaascarcinoom tot de leeftijd van 70 jaar voor mannelijke MLH1 dragers was 1,2% (range: 1,0-15,6%). De studie die het hoogst cumulatieve risico vond

deed actief navraag naar kanker van de urinewegen [Van der Post 2010 <sup>410</sup>]. Voor vrouwelijke MLH1 dragers was het mediane risico 2,8% (range: 1,1-2,9%). Het gevonden mediane cumulatieve risico was hoger bij MSH2 dragers: bij mannen 7,8% (6,7-27,8%) en bij vrouwen 9,8% (8,4-11,9%). De vier studies die het risico bij MSH6 dragers onderzochten vonden een cumulatief risico tussen de 0 en 2,6%. Het cumulatieve risico op nierbekken/ureter/blaas carcinoom tot 30 jaar was ≤0,06% voor MLH1 dragers; ≤0,2% voor MSH2 dragers; en onbekend voor MSH6 mutatie dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>]. Tot 40 jaar was dat ≤0,06% voor MLH1 dragers; ≤0,7% voor MSH2 dragers; en onbekend voor MSH6 dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>].

**Tabel 3. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op nierbekken/ureter/blaas carcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

| Mutatie | Sexe  | Cumulatief risico %<br>(95% betrouwbaarheidsinterval) |                 |                | Referentie                            |
|---------|-------|-------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|
|         |       | Urinewegen                                            | Blaas           | Nierbekken     |                                       |
| MLH1    | Beide | 0,2 (0-2,6)‡                                          | -               | -              | Bonadona 2011 <sup>398</sup>          |
|         |       | 2,8 (1,2-4,4)                                         | -               | -              | Barrow 2009 <sup>396</sup>            |
|         | Man   | 1,0 (0,1-8,3)#                                        | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia |
|         |       | 1,0 (0,1-8,6)#                                        | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada      |
|         |       | 1,2 (0,1-9,8) #                                       | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA         |
|         |       | 3,7 (1,7-8,1)                                         | -               | -              | Watson 2008 <sup>411</sup>            |
|         |       | 15,6 (0-39)                                           | 10,8 (0-25,2)   | 4,8 (0-14,0)   | Van der Post 2010 <sup>410</sup>      |
|         |       | Mediaan (range): 1,2 (1,0-15,6)                       |                 |                |                                       |
|         |       | 1,1 (0,4-3,1)                                         | -               | -              | Watson 2008 <sup>411</sup>            |
|         | Vrouw | 2,4 (0-7,2)                                           | 0               | 2,4 (0-7,2)    | Van der Post 2010 <sup>410</sup>      |
|         |       | 2,8 (0,6-12)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia |
|         |       | 2,9 (0,6-12)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada      |
|         |       | 2,9 (0,7-13) #                                        | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA         |
|         |       | Mediaan (range): 2,8 (1,1-2,9)                        |                 |                |                                       |
|         |       |                                                       |                 |                |                                       |
| MSH2    | Beide | 2,2 (0,6-8)‡                                          | -               | -              | Bonadona 2011 <sup>398</sup>          |
|         |       | 4,1 (2,5-5,7)                                         | -               | -              | Barrow 2009 <sup>396</sup>            |
|         | Man   | 6,7 (2,7-16)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia |
|         |       | 6,9 (2,8-16)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada      |
|         |       | 7,8 (3,2-19) #                                        | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA         |
|         |       | 18,2 (5,0-31,4)                                       | 12,3 (4,3-20,3) | 5,9 (0,7-11,1) | Van der Post 2010 <sup>410</sup>      |
|         |       | 27,8 (19,7-38,3)                                      | -               | -              | Watson 2008 <sup>411</sup>            |
|         |       | Mediaan (range): 7,8 (6,7-27,8)                       |                 |                |                                       |
|         |       |                                                       |                 |                |                                       |
|         | Vrouw | 8,4 (0-15,4)                                          | 2,6 (0-3,8)     | 5,8 (0-11,6)   | Van der Post 2010 <sup>410</sup>      |
|         |       | 9,5 (4,0-22)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Australasia |
|         |       | 9,8 (4,1-23)#                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada      |
|         |       | 10 (4,2-23) #                                         | -               | -              | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA         |
|         |       | 11,9 (7,9-17,6)                                       | -               | -              | Watson 2008 <sup>411</sup>            |
|         |       | Mediaan (range): 9,8 (8,4-11,9)                       |                 |                |                                       |
|         |       |                                                       |                 |                |                                       |
|         | Beide | 0                                                     | -               | -              | Barrow 2009 <sup>396</sup>            |

|  |       |              |             |             |                                  |
|--|-------|--------------|-------------|-------------|----------------------------------|
|  |       | 0,7 (0-2,1)‡ | -           | -           | Bonadona 2011 <sup>398</sup>     |
|  | Man   | 2,6 (0-7,8)  | 1,3 (0-3,9) | 1,3 (0-3,9) | Van der Post 2010 <sup>410</sup> |
|  | Vrouw | 0            | 0           | 0           | Van der Post 2010 <sup>410</sup> |

‡ Schattingen voor urotheelcel carcinoom

# Schattingen voor blaas-, ureter-, nierbekken- en niercelcarcinoom

Risico op maagcarcinoom

De gevonden risico's op maagcarcinoom lagen tussen de 6 en 26% voor MLH1 dragers; tussen de 0,2 en 11% voor MSH2 dragers; en tussen de 0 en 10,4% voor MSH6 dragers. In de studie van Capelle werd een duidelijk hoger cumulatief risico op maagcarcinoom gevonden voor mannen dan voor vrouwen, terwijl dit juist andersom was in de twee studies van Dowty [Capelle 2010 <sup>400</sup>].

Het cumulatieve risico tot 30 jaar lag rond de 0,1%, en tot 40 jaar rond de 0,6%, voor MLH1 en MSH2 dragers [Dowty 2013 <sup>401</sup>].

**Tabel 4. Schatting van het cumulatieve risico tot 70 jaar op maagcarcinoom voor dragers van een Lynch mutatie**

| Mutatie     | Sexe  | Cumulatief risico % (95% betrouwbaarheidsinterval) | Referentie                       |
|-------------|-------|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| MLH1        | Beide | 6 (0,2-17)                                         | Bonadona 2011 <sup>398</sup>     |
|             |       | 10,9 (7,7-14,1)                                    | Barrow 2009 <sup>396</sup>       |
|             |       | 6,1 (4,3-8,7)                                      | Watson 2008                      |
|             | Man   | 22 (12-39)                                         | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada |
|             |       | 20 (10-35)                                         | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA    |
|             | Vrouw | 7,6 (2,6-21)                                       | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada |
| MLH1 & MSH2 | Man   | 6,2 (3,2-9,2)                                      | Capelle 2010 <sup>400</sup>      |
|             | Vrouw | 2,0 (0,6-3,3)                                      | Capelle 2010 <sup>400</sup>      |
| MSH2        | Beide | 0,2 (0-10)                                         | Bonadona 2011 <sup>398</sup>     |
|             |       | 7,8 (5,4-10,1)                                     | Barrow 2009 <sup>396</sup>       |
|             |       | 5,2 (0,03-0,08)                                    | Watson 2008 <sup>411</sup>       |
|             | Man   | 2,5 (0,4-13)                                       | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada |
|             |       | 2,2 (0,4-12)                                       | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA    |
|             | Vrouw | 9,5 (4,1-21)                                       | Dowty 2013 <sup>401</sup> Canada |
| MSH6        | Beide | 9,3 (4,1-21)                                       | Dowty 2013 <sup>401</sup> USA    |
|             |       | 10,4 (3,4-17,3)                                    | Barrow 2009 <sup>396</sup>       |
|             | Man   | 0                                                  | Bonadona 2011 <sup>398</sup>     |
|             |       | 0                                                  | Capelle 2010 <sup>400</sup>      |
|             | Vrouw | 0                                                  | Capelle 2010 <sup>400</sup>      |

Risico op talgkliercarcinoom

Geen van de geselecteerde studies evalueerde het cumulatieve risico op talgkliercarcinoom.

**Conclusies:**

De geschatte cumulatieve risico's tot 70 jaar zijn als volgt:

Endometriumcarcinoom

- MLH1: mediaan 19,5% (range: 13-54%)
- MSH2: mediaan 27% (21-49%)
- MSH6: mediaan 21% (16-26%)

Ovariumcarcinoom

- MLH1: mediaan 11,5% (range: 7,5-24%)
- MSH2: mediaan 9,6% (7,5-24%)
- MSH6: 0-1% (nb: onvoldoende valide studies beschikbaar)

### Nierbekken/ureter/blaascarcinoom

- MLH1: mannen mediaan 1,2% (range: 1,0-15,6%)
- MLH1: vrouwen mediaan 2,8% (range: 1,1-2,9%)
- MSH2: mannen mediaan 7,8% (6,7-27,8%)
- MSH2: vrouwen mediaan 9,8% (8,4-11,9%)
- MSH6: mannen en vrouwen 0-2,6%

### Maagcarcinoom

- MLH1: 6-26%
- MSH2: 0,2-11%
- MSH6: 0-10,4%

### Talgkliercarcinoom

Niet beschreven in de geselecteerde studies.

### Algemeen:

Tot een leeftijd van 40 jaar is het cumulatieve risico op endometrium-, ovarium-, nierbekken/ureter/blaas- of maagcarcinoom  $\leq 1\%$ .

### Overwegingen:

#### Andere aanleg- en omgevingsfactoren

Lynch syndroom heeft binnen families een variabele penetrantie. Of een individuele MMR-genmutatiedrager een met Lynch syndroom geassocieerde vorm van kanker krijgt wordt dus niet uitsluitend door de MMR-genmutatie bepaald. Andere erfelijke en niet-erfelijke (omgevings)factoren kunnen naast toeval een rol spelen bij het wel of juist niet ontstaan van een tumor. Voor polymorfismen in verschillende genen (bijvoorbeeld *CCND1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *IGF1*, *RNASEL*, *TP53*) bestaan aanwijzingen dat deze bij MMR-genmutatiedragers de kans op colorectaal carcinoom en/of de leeftijd bij diagnose modifieren. Dit onderwerp kent nog geen klinische toepassing. Voor sporadisch colorectaal carcinoom zijn verschillende factoren bekend die het risico op kanker verhogen, zoals overgewicht, consumptie van rood vlees en roken. Calcium en aspirine lijken het risico op colorectaal carcinoom te verlagen [Lindor 2005 <sup>201</sup>]. Het is nog onbekend of deze of andere omgevingsfactoren ook een rol spelen bij de kans op met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten.

Voor het bespreken van risico's met patiënten en familieleden zie hoofdstuk [Risicocommunicatie](#),

## Laboratoriumonderzoek

### Literatuurbespreking:

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

## Diagnostische tests

### Aanbevelingen:

#### Vaststellen van deficiëntie in het DNA mismatch repair (MMR) systeem

De werkgroep is van mening dat bij alle CRC gevallen <70 jaar een immunohistochemische kleuring (IHC) van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 dient te worden gedaan om vast te stellen of een colorectaal carcinoom kan zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom.

De werkgroep is van mening dat immunohistochemische kleuring van alle vier genoemde mismatch repair eiwitten de voorkeur verdient, omdat dit de meest breed toepasbare wijze van testen op een eventuele MMR deficiëntie is. Microsatelliet instabiliteitsanalyse (MSI-analyse) wordt door de werkgroep alleen bij twijfel over de interpretatie van de IHC geadviseerd. Ook bij positieve MMR IHC kan in geval van een sterke familiale verdenking op een Lynch syndroom of een karakteristieke MMR morfologie van de tumor

(aanwezigheid van tumor infiltrerende lymfocyten (TIL's), een Crohn's gelijkend infiltraat, etc.) of een jeugdige leeftijd (bijvoorbeeld CRC < 40 jaar) alsnog MSI analyse worden overwogen.

De werkgroep is van mening dat er een indicatie kan bestaan voor de analyse van meerdere tumoren van één patiënt of van tumoren bij verschillende familieleden. Ook wanneer een eerdere tumor geen microsatelliet instabiliteit toonde. In het geval van een bij de patiënt of in de familie bekende kiembaanmutatie of een duidelijk andere genetische oorzaak (bijvoorbeeld familiale adenomateuze polyposis) kan hiervan worden afgeweken.

Indien alleen op microsatelliet instabiliteit is getest, is de werkgroep van mening dat het zinvol is om bij een positieve test voor het starten van de kiembaanmutatie-analyse alsnog immunohistochemische analyse van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 uit te voeren, omdat aan de hand van het expressiepatroon kan worden voorspeld in welk gen een kiembaanmutatie aanwezig is.

Voor het rapporteren van de resultaten van de immunohistochemische kleuring die bij CRC < 70 jaar door de patholoog is aangevraagd, wordt geadviseerd standaard teksten te gebruiken voor compleetheit en uniformering (zie hoofdstuk [Standaard teksten rapportage](#)).

Indien microsatelliet instabiliteitsanalyse wordt verricht wordt geadviseerd deze uit te voeren op materiaal met minimaal 30% tumorcellen met een set markers waarvan de betrouwbaarheid voor de detectie van microsatelliet instabiliteit is vastgesteld.

#### MSI in andere tumoren

De werkgroep is van mening dat bij andere tumoren (dus niet bij CRC en endometrium), bij verminderde informativiteit van de standaard MSI-test, het de voorkeur heeft met immunohistochemie te starten.

#### Hypermethylering van de *MLH1* promoter

De meerderheid van de tumoren met afwezigheid van de kernkleuring van zowel MLH1 als PMS2 die worden gediagnosticeerd na het 55<sup>e</sup> levensjaar toont somatische hypermethylering van de *MLH1* promoter in de tumor waaraan meestal geen erfelijke oorzaak ten grondslag ligt. Alvorens patiënten te verwijzen voor counseling door een klinisch geneticus, wordt geadviseerd om bij MLH1-deficiëntie in een tumor gediagnosticeerd tussen de 40 en 70 jaar eerst op hypermethylering van de *MLH1* promoter te testen (zie hoofdstuk 2 verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus).

Indien geanalyseerd wordt of afwezigheid van de kernkleuring van MLH1 en PMS2 veroorzaakt wordt door hypermethylering van de *MLH1* promoter wordt er geadviseerd om DNA uit zowel tumor als normaal weefsel te analyseren. Met het testen van normaal DNA kan eventuele hypermethylering van de *MLH1* promoter in de kiembaan worden aangetoond.

Analyse van *MLH1* promoter hypermethylering in de tumor heeft de voorkeur boven BRAF mutatie-analyse, omdat de voorspellende waarde voor Lynch syndroom van afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter hoger is dan van afwezigheid van de BRAF-mutatie.

In zeer suspecte families sluit de analyse van slechts 1 tumor, waarin hypermethylering van de *MLH1* promoter en/of de BRAF p.Val600Glu wordt gevonden Lynch syndroom (of een ander erfelijk tumorsyndroom) onvoldoende uit. Verwijzing naar de klinisch geneticus voor aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld onderzoek andere tumoren en/of DNA onderzoek naar kiembaan mutaties) is dan aangewezen.

Het aantonen van hypermethylering van de *MLH1* promoter en de aanwezigheid van de BRAF p.Val600Glu mutatie wordt uitgevoerd met testen waarvan de betrouwbaarheid is vastgesteld. Hierbij moet rekening gehouden worden met de minimale hoeveelheid tumorcellen, die nodig is voor een betrouwbare analyse.

#### **Literatuurbespreking:**

##### Selectiecriteria literatuur richtlijn 2008

##### *Microsatelliet instabiliteitsanalyse en immunohistochemie*

Analyse van zowel microsatelliet instabiliteit, immunohistochemie van MLH1, MSH2, en bij voorkeur ook MSH6 en PMS2, kiembaanmutatie-analyse van *MLH1*, *MSH2*, en bij voorkeur ook *MSH6* en *PMS2* bij

minimaal alle patiënten met microsatelliet instabiliteit en/of een negatieve immunohistochemische kleuring van een van de mismatch repair eiwitten. Alleen artikelen, waarin de kiembaanmutaties zijn gespecificeerd zijn geïnccludeerd. Mutaties waarvan de betekenis nog onduidelijk is (variants of unknown significance (VUS)) zijn niet als pathogene mutatie meegeteld.

#### *Hypermethylering MLH1 promotor en BRAF mutatie detectie*

Analyse van aanwezigheid van *BRAF* p.Val600Glu (alias V600E en V599E) mutatie in microsatelliet instabiele tumoren met bekende status van hypermethylering van de *MLH1* promotor en/of bewezen kiembaanmutatie.

#### Microsatelliet instabiliteit (MSI)

De aanwezigheid van een mismatch repair defect is een kenmerk van tumoren die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom. Een dergelijk mismatch repair defect is vast te stellen met een microsatelliet instabiliteitsanalyse (MSI)-analyse, waarbij DNA uit de tumor wordt vergeleken met DNA uit normaal weefsel. Er wordt gesproken van een microsatelliet- instabiele tumor wanneer een vastgesteld minimum aantal markers in een gevalideerde set microsatelliet instabiliteit (MSI) toont. Hiervoor wordt een standaard set markers gebruikt. Tot 2008 bestond deze uit D2S123, D5S346, D17S250, BAT25 en BAT26. Algemeen wordt aangenomen dat ruim 95% van de colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom MSI vertoont. Met behulp van MSI-analyse kan dus de overgrote meerderheid van de colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom worden herkend [Hampel 2005b [140](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Van belang is echter wel dat de selectie van het juiste tumormateriaal goed is gewaarborgd [Hampel 2005a [139](#)]. Het MSI-beeld van *MSH6*- en wellicht ook van *PMS2*-tumoren is minder duidelijk dan dat van *MLH1*- en *MSH2*-tumoren. De microsatelliet instabiliteit bleef daardoor in een klein deel van de *MSH6*- en *PMS2*-tumoren onder de grenswaarde waardoor de tumoren niet als microsatelliet instabiel werden gescored [Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Om dit probleem te ondervangen wordt tegenwoordig overwegend gebruik gemaakt van een set van 5 mononucleotide repeat markers (meestal BAT25, BAT26, NR21, NR24 en NR27).

#### Immunohistochemische kleuring op MMR-eiwitten

Een ander kenmerk van tumoren die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom is het verlies van mismatch repair eiwitten in de tumor, aan te tonen met behulp van een immunohistochemische kleuring, met antilichamen gericht tegen de mismatch repair eiwitten MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2. Afhankelijk van het gen en het type mutatie dat daarin wordt gevonden, gaat in de meeste van deze microsatelliet-instabiele tumoren één of een combinatie van twee mismatch repair eiwitten verloren (zie tabel 1).

**Tabel 1. Immunohistochemische bevindingen in colorectale carcinomen, die zijn ontstaan als gevolg van MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2 kiembaanmutaties**

| MMR mutatie in het gen: | Immunohistochemische kleuring op het eiwit*: |      |      |      |
|-------------------------|----------------------------------------------|------|------|------|
|                         | MLH1                                         | PMS2 | MSH2 | MSH6 |
| <i>MLH1</i>             | -                                            | -    | +    | +    |
| <i>PMS2</i>             | +                                            | -    | +    | +    |
| <i>MSH2</i>             | +                                            | +    | -    | -    |
| <i>MSH6</i>             | +                                            | +    | +    | -    |

\* +: normale (aanwezige) aankleuring, -: abnormale (afwezigheid van kernkleuring) aankleuring

Ook met behulp van immunohistochemische kleuring van de mismatch repair eiwitten kan de overgrote meerderheid van tumoren, die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom worden herkend [Hampel 2005a [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Er werden met immunohistochemische kleuring wel enkele microsatelliet-instabiele tumoren van *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutatiedragers gemist [Hampel 2005a [139](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)]. Voor een optimale betrouwbaarheid van de test is het belangrijk de kleuring van alle vier mismatch repair eiwitten uit te voeren en deze goed te valideren op zowel *MLH1*-, *PMS2*-, *MSH2*- en *MSH6*-tumoren als negatieve controles.

Met behulp van de immunohistochemische kleuring kan vaak het mismatch repair gen dat is geïnactiveerd worden vastgesteld (zie tabel 1). In bovengenoemde studies [Hampel 2005a [139](#), Cunningham 2001 [80](#), Pinol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Niessen 2006 [238](#)] kon in 67 van 77 tumoren, die verklaard werden door een MMR-kiembaanmutatie, het gemuteerde mismatch repair gen worden voorspeld.

#### Sporadische CRC, hypermethylering, BRAF-mutatie

Ook in ongeveer 15% van de sporadische CRC kan MSI en verlies van de mismatch repair eiwitten MLH1 en PMS2 worden gevonden. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door hypermethylering van de *MLH1* promoter.

In ongeveer 70% van de colorectale carcinomen met hypermethylering van de *MLH1* promoter wordt tevens een bepaalde somatische mutatie gevonden in het *BRAF* gen (p.Val600Glu, in de literatuur ook bekend als V600E of V599E) [Koinuma 2004 <sup>189</sup>, McGivern 2004 <sup>215</sup>, Samowitz 2005 <sup>283</sup>, Ogino 2006 <sup>249</sup>]. In colorectale carcinomen van patiënten met een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen wordt deze *BRAF*-mutatie niet gevonden [McGivern 2004 <sup>215</sup>, Deng 2004 <sup>85</sup>, Domingo 2004 <sup>87</sup>, Domingo 2005 <sup>88</sup>]. Het vinden van de *BRAF*-mutatie of van hypermethylering van de *MLH1* promoter in een carcinoom met MSI maakt de kans dus zeer klein dat de tumor is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom. Om een sporadische oorsprong aannemelijk te maken is het aantonen van hypermethylering van de *MLH1* promoter gevoeliger dan het aantonen van de genoemde *BRAF*-mutatie.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat zowel door immunohistochemisch onderzoek van de mismatch repair eiwitten MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 als door MSI-analyses vrijwel alle colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen kunnen worden herkend.

**Niveau 2:** B Hampel 2005 <sup>139</sup>, Cunningham 2001 <sup>80</sup>, Piñol 2005 <sup>261</sup>, Southey 2005 <sup>306</sup>, Niessen 2006 <sup>238</sup>

Het is aannemelijk dat de meerwaarde van de combinatie van beide methoden (MSI-analyse, immunohistochemisch onderzoek) in een screenings setting voor de detectie van colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van een kiembaan-mismatch repair defect vrijwel nihil is, mits de analyses zorgvuldig worden uitgevoerd en de juiste criteria worden gebruikt voor de interpretatie van de analyses. Binnen een klinisch genetische analyse van (zeer) suspecte families kan het uitvoeren van de combinatie van IHC en MSI waardevol zijn om op het spoor te komen van voor dysfunctioneel eiwit coderende missense mutaties: zie opmerkingen in de hieronder volgende paragraaf 'missense mutaties'.

**Niveau 2:** B Hampel 2005 <sup>139</sup>, Cunningham 2001 <sup>80</sup>, Piñol 2005 <sup>261</sup>, Southey 2005 <sup>306</sup>

Het is aannemelijk dat de immunohistochemische kleuring van de verschillende mismatch repair eiwitten in het merendeel van de tumoren het gen met het kiembaandefect kan voorspellen.

**Niveau 2:** B Hampel 2005 <sup>139</sup>, Cunningham 2001 <sup>80</sup>, Piñol 2005 <sup>261</sup>, Southey 2005 <sup>306</sup>, Niessen 2006 <sup>238</sup>

Het is aannemelijk dat in geval van een colorectaal carcinoom met MSI zowel de aanwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter als de aanwezigheid van de *BRAF* p.Val600Glu mutatie het waarschijnlijk maken dat het een sporadische tumor betreft, die niet is ontstaan als gevolg van een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen.

**Niveau 2:** B McGivern 2004 <sup>215</sup>, Samowitz 2005 <sup>283</sup>, Ogino 2006 <sup>249</sup>, Domingo 2004 <sup>87</sup>, Koinuma 2004 <sup>189</sup>, Domingo 2005 <sup>88</sup>, C Deng 2004 <sup>85</sup>

Het is aannemelijk dat afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promoter in een colorectaal carcinoom met MSI een hogere voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van de tumor als gevolg van Lynch syndroom dan afwezigheid van de *BRAF* p.Val600Glu mutatie in de tumor.

**Niveau 2:** B McGivern 2004 <sup>215</sup>, Samowitz 2005 <sup>283</sup>, Ogino 2006 <sup>249</sup>, Koinuma 2004 <sup>189</sup>

### Overwegingen:

#### Kwaliteitseisen

De betrouwbaarheid van de analyses moet voldoen aan gangbare kwaliteitscriteria, waarbij zowel de uitvoering als de interpretatie moeten zijn gevalideerd en periodiek worden getoetst in externe kwaliteitsrondzendingen. Bij voorkeur vindt er continue monitoring plaats aan de hand van de uitkomsten van kiembaanmutatie-analyses.

In de praktijk blijkt dat bij het gebruik van markers voor het aantonen van MSI de gevoeligheid van de detectie van carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van inactivatie van met name het *MSH6* gen wordt verhoogd door het toepassen van een standaard set markers met 5 mononucleotiderepeats.

Het aantonen van een deficiëntie in het MMR-systeem maakt de kans dat de tumor is ontstaan als gevolg van Lynch syndroom groter, maar ook een deel van de sporadische tumoren toont een dergelijke deficiëntie, door hypermethylering van de *MLH1* promoter of door uitsluitend somatische mutaties in de MMR-genen. Bovendien sluit afwezigheid van een dergelijke deficiëntie een andere vorm van erfelijke

darmkanker niet uit. De betekenis van zowel een positieve als een negatieve test moet in de rapportage van de resultaten daarom duidelijk worden verwoord. Hiervoor zijn standaardformuleringen ontwikkeld (zie hoofdstuk [Standaard teksten rapportage](#)). Tevens moet een goede follow-up van de patiënten zijn gewaarborgd.

MSI-analyse wordt gezien als de gouden standaard om tumoren met een mismatch repair deficiëntie te herkennen, maar heeft als nadeel dat deze niet in alle pathologielaboratoria kan worden uitgevoerd en het resultaat van de analyse niet in het initiële pathologieverslag kan worden meegenomen. MSI-analyse neemt extra tijd in beslag terwijl het pathologieverslag van het ingestuurde preparaat urgentie heeft. Hierdoor blijkt het resultaat van de MSI-analyse niet altijd gecommuniceerd te worden met de patiënt. Studies van voor 2008 tonen aan dat immunohistochemisch onderzoek naar de mismatch repair eiwitten in de praktijk slecht reproduceerbaar is, doordat de kwaliteit van de kleuringen tussen verschillende tumoren sterk kan variëren en de interpretatie van de kleuringen aan inter- en intra-observer variatie onderhevig is. Op basis van de praktijkervaringen binnen de PA labs van ons land constateren we dat de afgelopen jaren de kwaliteit van de immunohistochemische kleuringen van de MMR eiwitten verbeterd is, zeker indien deze worden toegepast op recent in het eigen laboratorium bewerkt materiaal. Het is daardoor aannemelijk dat de betrouwbaarheid van de MSI-analyse en de immunohistochemische analyse in de huidige praktijk vergelijkbaar zijn.

### MSI in andere tumoren

Er is nog weinig informatie over de positief en negatief voorspellende waarde voor Lynch syndroom van immunohistochemische analyse van MMR-eiwitten en van microsatelliet instabiliteits analyse in Lynch geassocieerde maligniteiten anders dan colorectaal of endometriumcarcinomen. Voor het herkennen van Lynch syndroom dienen dergelijke analyses daarom bij voorkeur uitgevoerd te worden op colorectaal of endometriumcarcinomen.

### Missense mutaties

Omdat de pathogeniciteit van missense mutaties vaak nog niet is vastgesteld, zijn in bovenstaand overzicht de gegevens over MSI en immunohistochemische kleuringen in carcinomen van patiënten met een missense mutatie niet meegenomen. Een aantal van deze mutaties zal echter pathogeen zijn. Missense mutaties kunnen leiden tot zodanig subtiele veranderingen van de eiwitten, dat deze in de tumoren nog wel een positieve immunohistochemische kleuring genereren. Deze pathogene missense mutaties zullen wel leiden tot microsatelliet instabiliteit. Voor het opsporen van patiënten met pathogene missense mutaties is de MSI-analyse daarom mogelijk gevoeliger dan immunohistochemische kleuring. Het aandeel van dergelijke potentieel pathogene missense mutaties op het totaal aan pathogene kiembaan mutaties in de MMR-genen is echter beperkt.

### Hypermethylering

Aanwezigheid van somatische hypermethylering van de *MLH1* promotor kan het beste worden aangetoond met een kwantitatieve analyse van de methylering in de regio die ligt op ongeveer 150 tot 350 bp 5' van het start codon van *MLH1*. Hypermethylering van de *MLH1* promotor wordt met name gevonden in sporadische microsatelliet instabiele tumoren die zijn ontstaan op oudere leeftijd.

Ten aanzien van hypermethylering moet nog rekening worden gehouden met de volgende twee uitzonderlijke situaties:

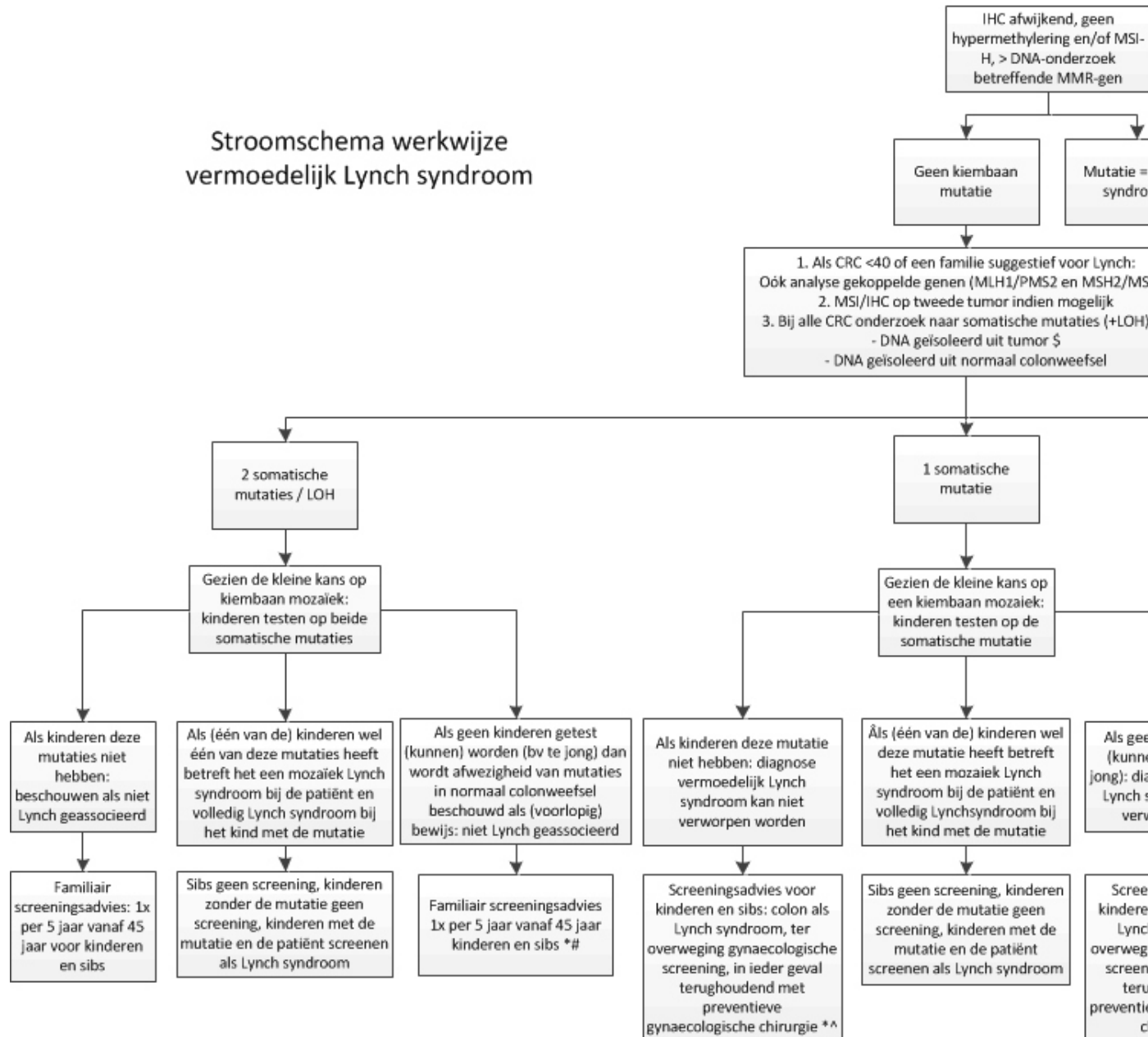
- In enkele families is hypermethylering van de *MLH1* promotor beschreven in de kiembaan.
- In een kleine minderheid van de tumoren van *MLH1* mutatiedragers is het normale *MLH1* allel in de tumor geïnactiveerd door methylering van de *MLH1* promotor.

Er bestaat een duidelijke associatie tussen het vinden van hypermethylering van de *MLH1* promotor als uiting van een sporadische origine en een oplopende leeftijd. [Kakar 2003 <sup>448</sup>, Nakagama 2001]. Met name > 70 jarige leeftijd en bij rechtszijdige colontumoren wordt in > 40 % van deze tumoren een MMR defect op sporadische basis gevonden. De positief voorspellende waarde van een CRC met verlies van de mismatch repair eiwitten MLH1 en PMS2 als indicatie voor een kiembaanmutatie in een mismatch repair gen neemt dus sterk af bij hogere leeftijden [van Lier 2012 <sup>445</sup>]. Het is duidelijk geworden dat > 50 % van de onverklaarde mismatch repair deficiënte tumoren zonder *MLH1* promotor hypermethylering veroorzaakt wordt door uitsluitend somatische mutaties [Mensenkamp 2014 <sup>446</sup>, Geurts-Giele 2015 <sup>447</sup>].

Naarmate de leeftijd van de patiënt hoger is en de familie-anamnese minder aanwijzingen heeft voor Lynch syndroom, wordt het waarschijnlijker dat de microsatelliet instabiliteit in een tumor wordt veroorzaakt door

bialellische somatische mutaties. Het restrisico op een gemiste kiembaanmutatie wordt dan steeds kleiner. Met name bij oudere patiënten kan een Lynch-like controle advies daarom meestal achterwege blijven. Dit is ter beoordeling van de klinisch geneticus, die alvorens patiënten en eerste graads verwanten een Lynch-like controle te geven eventueel kan testen op aanwezigheid van bialellische somatische mutaties. Bij al of niet inzetten van somatische mutatie analyse dient de klinisch geneticus wel de a priori kans op Lynch syndroom en de klinische relevantie van uitsluiten van Lynch syndroom voor patiënt en familieleden af te wegen, mede met oog op de belastbaarheid van de DNA laboratoria (zie Stroomschema werkwijze vermoedelijk Lynch syndroom).

### Stroomschema werkwijze vermoedelijk Lynch syndroom



## Standaard teksten rapportage immunohistochemisch onderzoek

### Literatuurbespreking:

Standaard teksten rapportage mismatch repair eiwit immunohistochemie uitslag. Voor het rapporteren van

de mismatch repair eiwit immunohistochemie uitslag door de patholoog wordt geadviseerd onderstaande teksten te gebruiken in de conclusie:

Normale kernkleuring van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6

*CRC of endometriumcarcinoom <40 jaar*

De aanwezigheid van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 in de tumorcelkernen maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks is de jonge diagnoseleeftijd reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

*CRC of endometriumcarcinoom >40 jaar; <70 jaar*

De aanwezigheid van MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 in de tumorcelkernen maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks kan er reden zijn verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen wanneer de familieanamnese hier aanleiding toe geeft of wanneer er sprake is van polyposis.

Afwezigheid kernkleuring MSH2 en MSH6, alleen MSH6 of alleen PMS2

*CRC of endometriumcarcinoom <70 jaar*

De afwezigheid van MSH6 / PMS2 / MSH2 en MSH6\* in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk en is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

Afwezigheid kernkleuring MLH1 en PMS2

*CRC of endometriumcarcinoom <40 jaar*

De afwezigheid van MLH1 en PMS2 in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk en is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

*CRC of endometriumcarcinoom >40 jaar; <70 jaar*

De afwezigheid van MLH1 en PMS2 in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk. De tumor zal worden onderzocht op hypermethylering van de *MLH1* promotor. De uitslag van deze analyse volgt.

*Hypermethylering afwezig*

De afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promotor in een MLH1-deficiënte tumor is reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen.

*Hypermethylering aanwezig*

De aanwezigheid van hypermethylering van de *MLH1* promotor verklaart de afwezigheid van de kernkleuring van MLH1 en PMS2 en maakt de kans op Lynch syndroom (de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker) klein. Desondanks kan er reden zijn verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen wanneer de familieanamnese hier aanleiding toe geeft of wanneer er sprake is van polyposis.

Afwezigheid kernkleuring MSH2 en MSH6, alleen MSH6, MLH1 en PMS2 of alleen PMS2

*CRC >70 jaar*

De afwezigheid van MSH6 / PMS2 / MSH2 en MSH6/ MLH1 en PMS2\* in de tumorcelkernen maakt het ontstaan van de tumor als gevolg van een defect in de DNA mismatch repair waarschijnlijk, maar is gezien de leeftijd van de patiënt GEEN reden om nader onderzoek naar aanleg voor erfelijke darmkanker en daarmee verwijzing naar een klinisch geneticus te overwegen. Alleen bij een zeer belaste familieanamnese kan verwijzing naar een klinisch geneticus alsnog worden overwogen.

\* juiste eiwit of combinatie van eiwitten selecteren

Letten op familiale belasting, zie eerder genoemd. Positieve familiegeschiedenis

## Restrisico na laboratoriumtesten

### Aanbevelingen:

Omdat met kiembaanmutatie analyse een erfelijke aanleg kan worden vastgesteld dient voorafgaand aan dit onderzoek counseling door een klinisch geneticus plaats te vinden en een zogenaamd 'informed consent' voor genetisch onderzoek van de patiënt te zijn verkregen.

Mutatiescreening dient bij voorkeur te worden verricht bij één of meerdere aangedane personen met een colorectaal carcinoom, dat kenmerken vertoont passend bij Lynch syndroom. Is dit niet mogelijk dan kan in het geval van een overleden patiënt eventueel opgeslagen paraffine materiaal op MMR-gen mutaties worden onderzocht of kunnen, bij voorkeur meerdere, niet-aangedane familieleden worden onderzocht op aanwezigheid van een kiembaanmutatie. Bij de interpretatie van de uitkomsten dient er rekening mee te worden gehouden, dat een persoon de eventuele mutatie in de familie niet heeft geërfd.

Onderzoek naar exon deleties of exon duplicaties *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* en het laatste exon van *EPCAM* dient onderdeel uit te maken van de routinematige DNA-diagnostiek.

Een colorectaal carcinoom met kenmerken van een deficiënt MMR-systeem, die niet wordt verklaard door hypermethylering van de *MLH1* promoter, een kiembaanmutatie in een van de DNA mismatch repair genen of een 3'deletie van *EPCAM*, kan getest worden op inactiverende somatische mutaties. Indien beide allelen alleen in de neoplastische cellen zijn gemuteerd is Lynch syndroom als oorzaak van de MMR-deficiëntie onwaarschijnlijk.

Een patiënt met een carcinoom met kenmerken van een deficiënt MMR-systeem, die niet wordt verklaard door hypermethylering van de *MLH1* promoter of door twee inactiverende somatische mutaties, bij wie geen kiembaanmutatie is gevonden, draagt mogelijk een nog niet detecteerbare kiembaanmutatie en wordt geclassificeerd als vermoedelijk Lynch syndroom (zie hoofdstuk 2 Verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus).

In families met erfelijke darmkanker kunnen ook patiënten voorkomen die colorectaal carcinoom hebben gekregen zonder de erfelijke aanleg ('sporadisch colorectaal carcinoom'). Daarom verdient het aanbeveling in families zonodig carcinomen van meerdere aangedane personen te onderzoeken op kenmerken passend bij Lynch syndroom en bij meerdere aangedane personen mutatiediagnostiek uit te voeren. In families, waarin in de tumoren van de meest verdachte patiënten geen MMR-deficiëntie is aangetoond of de MMR-deficiëntie wordt veroorzaakt door uitsluitend somatische veranderingen, is de diagnose Lynch syndroom onwaarschijnlijk. Deze families zouden daarom ook niet langer als zodanig beschouwd moeten worden. Als er in deze families veel adenomen voorkomen kan eventueel diagnostiek naar AFAP of MAP worden overwogen.

### Literatuurbespreking:

Het restrisico op een kiembaanmutatie na standaard mutatiescreening is afhankelijk van het a priori risico op een mutatie en de sensitiviteit van de mutatiescreening. Het a priori risico op een mutatie in de DNA mismatch repair (MMR-) genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* kan worden bepaald door het onderzoeken van de tumor op eiwitexpressie van deze genen (immunohistochemie) of op microsatelliet instabiliteit (MSI) [Cunningham 2001 <sup>80</sup>, Hampel 2005a <sup>139</sup>, Hendriks 2006 <sup>147</sup>, Pinol 2005 <sup>261</sup>, Southey 2005 <sup>306</sup>]. Het a priori risico op een MMR-genmutatie wordt mede bepaald door de klinische diagnose, waarbij jonge leeftijd een belangrijke risicofactor is.

Wanneer verlies van expressie van *MLH1* is aangetoond, is nader onderzoek naar hypermethylering van de promoter van *MLH1* aangewezen (zie hoofdstuk [Verwijscriteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus](#)). Wanneer geen afwijkingen bij immunohistochemie of MSI worden aangetoond is mutatiescreening van *MLH1*, *MSH2* en *PMS2* niet zinvol. Ook voor mutatiescreening van *MSH6* is dan in de routinediagnostiek geen plaats [Kets 2006 <sup>179</sup>]. Wel kan overwogen worden andere tumoren in een verdachte familie te testen.

De routinematige kiembaanmutatiescreening omvat analyse van alle coderende exonen inclusief de intron-exon overgangen door middel van DNA-sequencing met een techniek die minimaal de gevoeligheid van Sanger sequencing heeft. Als aanvulling op deze test wordt ook gescreend op exon deleties of exon duplicaties, veelal door middel van MLPA [Gille 2002 <sup>124</sup>]. In circa 85% van de gevallen waarin een deficiënt MMR-systeem wordt aangetoond zonder hypermethylering van de *MLH1* promoter of twee somatische MMR-gen mutaties, wordt een pathogene MMR-genmutatie gevonden. Hieruit zou afgeleid kunnen worden dat de sensitiviteit van de routinematige mutatiescreening minimaal circa 85% is. Mutaties die bijvoorbeeld diep in intronen en in promotersequenties liggen worden met de routinematige mutatiescreening gemist. Een complicatie bij mutatiescreening is dat soms afwijkingen worden gevonden waarvan niet onomstotelijk kan worden vastgesteld of deze pathogeen zijn ('variants of unknown

significance (VUS)'). Het gaat hierbij veelal om DNA-afwijkingen die aminozuursubstituties tot gevolg hebben. In deze gevallen kan geen presymptomatische DNA-diagnostiek in de familie worden verricht.

### Conclusies:

Het is aangetoond dat het restrisico op een kiembaanmutatie in een MMR-gen afhankelijk is van het a priori risico op een mutatie en de sensitiviteit van de mutatiescreening. Het a priori risico op een kiembaanmutatie in één van de MMR-genen is afhankelijk van de leeftijd en kan het beste worden bepaald door onderzoek van de tumor naar aanwijzingen voor een MMR deficiëntie (immunohistochemie van de MMR-eiwitten, microsatelliet instabiliteitsanalyse en/of analyse van hypermethylering van de *MLH1* promotor).

**Niveau 2:** B Cunningham 2001 [80](#), Hampel 2005 [139](#), Piñol 2005 [261](#), Southey 2005 [306](#), Kets 2006 [179](#)

Het is aangetoond dat een substantieel deel van de pathogene mutaties in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* wordt gevormd door exon deleties of duplicaties in deze genen en in *EPCAM*.

**Niveau 2:** B Gille 2002 [124](#), Hendriks 2006 [147](#)

De sensitiviteit van standaard kiembaanmutatiescreening van MMR-genen is naar schatting 85%. De werkgroep is van mening dat de consequentie hiervan is dat de diagnose Lynch syndroom door kiembaanmutatiediagnostiek niet kan worden uitgesloten.

**Niveau 4:** D mening werkgroepleden

### Overwegingen:

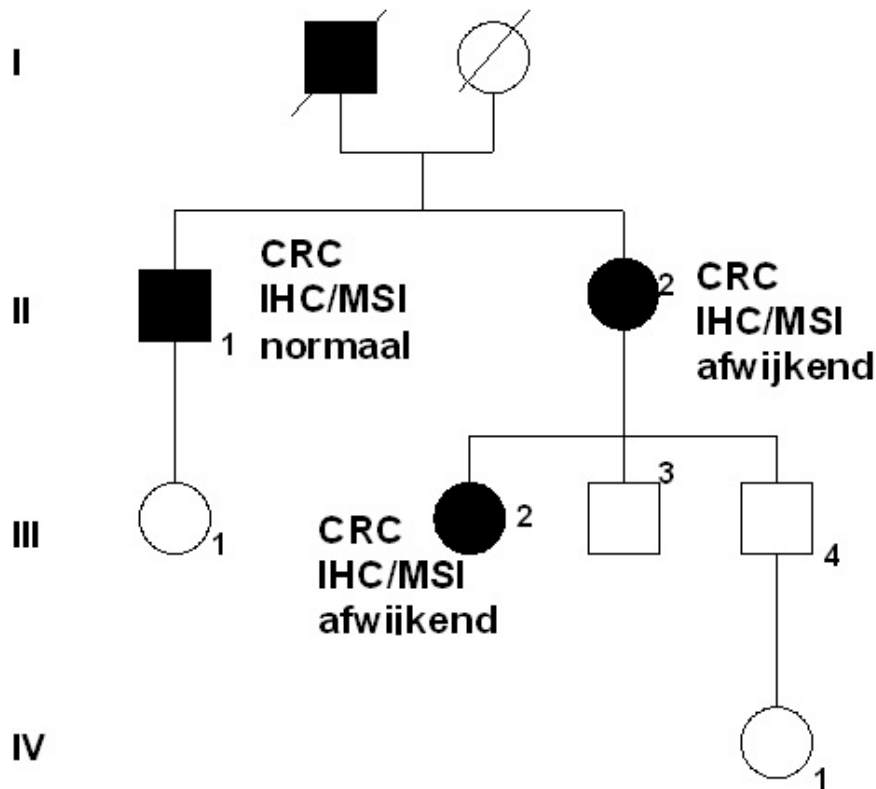
Kiembaanmutatiescreening wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een aangedaan familielid gediagnosticeerd met een colorectaal carcinoom dat afwijkende immunohistochemie van mismatch repair-eiwitten en/of MSI vertoont. Dit is echter in de praktijk niet altijd mogelijk. Onderzoek primair bij niet-aangedane familieleden heeft als nadeel dat de onderzochte persoon de eventuele mutatie niet geërfd hoeft te hebben.

DNA-onderzoek bij meerdere niet-aangedane familieleden is in een dergelijke situatie aangewezen. Per 2014 kan ook in tumor van een overleden patiënt naar mutaties worden gezocht.

Bij de selectie van de indexpatiënt moet tevens rekening gehouden worden met het feit dat ook in families met Lynch syndroom patiënten met een sporadische vorm van colorectaal carcinoom voorkomen (fenokopieën). In het geval de indexpatiënt een carcinoom blijkt te hebben dat geen deficiëntie van het MMR-systeem heeft of een dergelijke deficiëntie heeft in combinatie met hypermethylering van de *MLH1* promotor, kan het afhankelijk van de familie-gegevens van belang zijn nog een andere tumor te testen op een mismatch repairdefect.

Een voorbeeld is gegeven in onderstaand figuur.

### Figuur 1



*Een familie met non-polyposis colorectaal carcinoom, op basis van het stamboompatroon verdacht voor Lynch syndroom; bij het eerst geteste familielid, stamboomnummer II-1, toont de tumor geen MSI. Dit blijkt na het testen van tumoren van andere aangedane familieleden te berusten op het feit, dat deze patiënt II-1 sporadisch colorectaal carcinoom heeft in een familie met overigens aanwijzingen voor Lynch syndroom.*

Onderzoek na 2008, toegevoegd tijdens de revisie van de richtlijn in 2014, concludeert het volgende: in geval van een tumor met verlies van kleuring van MSH2 en MSH6, wordt daarbij ook getest op heterozygoot verlies van het laatste exon van *EPCAM*. Deleties van dit exon leiden tot inactivatie van *MSH2* in cellen die *EPCAM* tot expressie brengen [Ligtenberg 2009 <sup>449</sup>, Niessen 2009 <sup>450</sup>, Kuiper 2011 <sup>451</sup>]. In circa 85% van de gevallen waarin een deficiënt MMR-systeem wordt aangetoond zonder hypermethylering van de *MLH1* promotor of twee somatische MMR-gen mutaties, wordt een pathogene MMR-genmutatie gevonden [Mensenkamp 2014 <sup>446</sup>].

## Kosteneffectiviteit van onderzoek bij CRC patiënten

### Uitgangsvraag

Is het bij patiënten met colorectaal carcinoom (70 jaar) kosteneffectief om een MSI/IHC onderzoek uit te voeren (om Lynch syndroom te bepalen)?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij elke nieuw gediagnosticeerde colorectaal carcinoom patiënt onder de 70 jaar immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten voor bepaling van Lynch syndroom behoort te worden uitgevoerd.

De werkgroep is van mening dat de resultaten van de immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten behoren te worden opgenomen in het pathologieverslag door het gebruik van standaardteksten (zie hoofdstuk 5.2.1.2. Standaard teksten rapportage).

De werkgroep is van mening dat het resultaat van de immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten beschikbaar moet zijn in het MDO van het postoperatieve traject.

Bij alle patiënten met diagnoseleeftijd tussen de 40 en 70 jaar met een MLH1-negatieve tumor is de

werkgroep van mening dat eerst somatische hypermethylering van de MLH1 promotor moet worden uitgesloten.

De werkgroep is van mening dat verwijzing naar de klinisch geneticus is geïndiceerd voor alle patiënten met een tumor waarin de kernkleuring van MSH2 (al dan niet samen met MSH6), MSH6, MLH1 (al dan niet samen met PMS2 en zonder hypermethylering van de MLH1-promoter), of PMS2 afwezig is en voor alle patiënten met een diagnoseleeftijd onder de 40 jaar.

### Literatuurbespreking:

Er zijn 15 economische evaluaties geïdentificeerd [Debniak 2000 <sup>461</sup>, Ramsey 2001 <sup>462</sup>, Reyes 2002 <sup>463</sup>, Ramsey 2003 <sup>464</sup>, Kievit 2005 <sup>465</sup>, Pinol 2005 <sup>466</sup>, Engel 2006 <sup>467</sup>, Barrow 2008 <sup>468</sup>, Yan 2008 <sup>469</sup>, Mvundura 2010 <sup>470</sup>, Gudgeon 2011 <sup>471</sup>, Ladabaum 2011 <sup>472</sup>, Brazowski 2012 <sup>473</sup>, Wang 2012 <sup>474</sup>, Pigatto 2004 <sup>475</sup>]. De evaluaties werden uitgevoerd voor de Verenigde Staten (7), het Verenigd Koninkrijk (2), Polen (1), Spanje (1), Duitsland (1), China (1), Israël (1) en Nederland (1). Een aantal studies werden uitgevoerd door onderzoeksequipes met gemeenschappelijke auteurs: Ramsey is de hoofdauteur van twee publicaties [Ramsey 2001 <sup>462</sup>, Ramsey 2003 <sup>464</sup>] en Ladabaum en Wang zijn ook co-auteurs [Ladabaum 2011 <sup>472</sup>, Wang 2012 <sup>474</sup>]. De (afwezigheid van) potentiële belangenconflicten zijn niet altijd duidelijk vermeld.

Er is een relatief groot aantal publicaties geïdentificeerd die een economische evaluatie hebben uitgevoerd over de kosteneffectiviteit van MSI/IHC onderzoek om Lynch syndroom te bepalen bij patiënten met colorectaal carcinoom. De 15 publicaties kunnen opgesplitst worden in twee grote groepen:

1. korte termijn analyses die een 'cost-consequences analysis' hebben uitgewerkt, en
2. lange termijn analyses die een 'cost-effectiveness analysis' of 'cost-utility analysis' hebben uitgevoerd.

In de eerste groep worden kosten en effecten in kaart gebracht zonder dit uit te drukken in een allesomvattende ratio. In de laatste groep worden de resultaten uitgedrukt in de zogenaamde ICER (incremental costeffectiveness ratio) die de extra kosten weergeeft per gewonnen levensjaar al dan niet aangepast voor levenskwaliteit (de zogenaamde (quality-adjusted) life-years gained (QALYs)).

In het algemeen kan gesteld worden dat de resultaten van geïdentificeerde onderzoeken uiteenlopend zijn. Zowel opties inclusief/exclusief klinische criteria, met IHC (al dan niet aangevuld met methylering en/of BRAF) of MSI apart, of een combinatie van beide worden naar voren geschoven als optimale test door de verschillende studies. Op basis van de geïdentificeerde economische literatuur is het niet éénduidig welke benadering het meest kosteneffectief is voor het bepalen van Lynch syndroom bij patiënten met colorectaal carcinoom. Het literatuuroverzicht geeft wel aan welke de belangrijkste variabelen zijn die deze kosteneffectiviteit sterk kunnen beïnvloeden en waarop toekomstig onderzoek zich zou kunnen focussen.

Samengevat zijn de resultaten van de literatuur 'limited, but promising'.

### Conclusies:

Er zijn voor het medische gedeelte geen onderzoeken gevonden die uitsluitsel geven over de meerwaarde van MSI en/of IHC versus géén MSI of IHC voor overleving.

In de geïdentificeerde economische literatuur is geen bewijs gevonden over welke benadering het meest kosteneffectief is voor het bepalen van Lynch syndroom bij patiënten met colorectaal carcinoom.

### Overwegingen:

Een nog niet afgerond onderzoek ten tijde van het schrijven van de richtlijnteksten in het Erasmus MC en een kosteneffectiviteits onderzoek in het Radboud UMC [Sie 2014] duiden op een effectieve en kostenefficiënte aanpak indien het leeftijds criterium voor het testen op mismatch repairdeficiënte colontumoren wordt verhoogd van 50 naar 70 jaar. Hiermee worden 4 keer meer patiënten met Lynch syndroom geïdentificeerd.

Doelmatigheid: de accuratesse van immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten en MSI-analyse ontlopen elkaar weinig. De kosten voor IHC zijn (iets) lager en IHC kan met voldoende kwaliteit in veel

pathologie laboratoria worden uitgevoerd.

Aanvullend MSI levert slechts een beperkt aantal identificaties van patiënten op, tegen relatief veel inspanning en kosten. Zie hoofdstuk [Diagnostische tests](#).

## Behandeling

### 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.

### (Preventieve) Colectomie

#### Aanbevelingen:

Er dient bij patiënten met Lynch syndroom en een coloncarcinoom een totale colectomie met een ileorectale anastomose (IRA) in plaats van een beperktere segmentale colon resectie worden overwogen vanwege het verhoogde risico op een metachroon coloncarcinoom tot 22-32%.

Er wordt geadviseerd de voordelen (eenvoudigere scopie en minder kans op metachrone tumor) en nadelen (frequentere defaecatie, mogelijke seksuele functiestoornissen) van een totale colectomie preoperatief te bespreken met de patiënt met Lynch syndroom en een coloncarcinoom, waarbij in gezamenlijk overleg tot een besluit wordt gekomen.

Er dient te worden overwogen bij patiënten met een Lynch syndroom en een rectumcarcinoom een proctocolectomie uit te voeren gezien het aanzienlijke risico op het ontwikkelen van een metachroon colon carcinoom. Maar bij patiënten die bereid zijn stringente coloscopische follow-up te ondergaan is een proctectomie ook te overwegen zodat betere darm functie en kwaliteit van leven gehandhaafd kunnen blijven met weinig effect op de overleving.

Bij oudere patiënten (> 60 jaar) met een Lynch syndroom is een partiële colectomie de voorkeursbehandeling, aangezien de overlevingswinst van een totale versus een partiële colectomie waarschijnlijk zeer gering is, vooral ook omdat de behandeling van de primaire tumor zeer waarschijnlijk de prognose bepaalt en niet de profylactische totale colectomie.

Indien besloten wordt een partiële colectomie te verrichten is nauwkeurige endoscopische surveillance van het resterende colon aangewezen (zie hoofdstuk [Start en interval coloscopische surveillance](#)); na een subtotale colectomie is nauwkeurige endoscopische surveillance van het resterende rectum aangewezen.

**Tabel 1. Argumenten ter overweging voor verschillende chirurgische ingrepen ter voorkoming metachroon CRC bij Lynch syndroom.**

| Totale colectomie                                            | Partiële colectomie                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Minimaliseren restrisico CRC                                 | Restrisico op CRC gerelateerd aan lengte restdarm    |
| Betere overleving indien verricht op jonge leeftijd          | Geen overlevingswinst op hogere leeftijd (> 60 jaar) |
| Functionele problematiek (defaecatie en seksuele functie)    | Functionele resultaten goed                          |
| Eenvoudiger, minder belastende scopie gedurende surveillance | Uitgebreider scopie gedurende surveillance           |

### Literatuurbespreking:

De consequenties van een totale colectomie met een ileo rectale anastomose (IRA) en van een partiële (hemi- of segmentele) colectomie zijn met elkaar vergeleken in retrospectieve studies.

In een Amerikaanse studie van families, die voldeden aan de Amsterdam criteria bleek dat - na een

mediane follow-up van 14 jaar - van de 70 patiënten met colorectaal carcinoom (CRC) die een partiële colectomie hadden ondergaan er 16 een metachroon CRC hadden ontwikkeld, versus geen van de 23 patiënten bij wie een totale colectomie was verricht [Van Dalen 2003 [81](#)]. In een Finse studie werd bij 15 van de 37 patiënten met Lynch syndroom die een partiële colectomie hadden ondergaan een metachrone neoplasie vastgesteld tegenover 4 van de 17 bij wie een totale colectomie was verricht [Meckling 2003 [216](#)]. De auteurs van beide artikelen concludeerden dat bij patiënten met Lynch syndroom in geval van een carcinoom het beste een (sub)totale colectomie kan worden verricht.

Op grond van een beslisanalyse kwamen Nederlandse onderzoekers tot de conclusie dat een totale colectomie met een IRA bij een 27-jarige Lynch syndroom-patiënt met CRC een overlevingsvoordeel van 2,3 jaar oplevert ten opzichte van partiële colectomie; bij een 47-jarige patiënt is dat voordeel 1 jaar en bij een 67-jarige patiënt 0,3 jaar. De auteurs concludeerden dat bij jongere patiënten een totale colectomie de voorkeur verdient, maar dat bij oudere patiënten een partiële colectomie gerechtvaardigd kan zijn [De Vos tot Nederveen Cappel 2002 [334](#)]. Bij deze overweging moet wel het stadium van de ziekte in ogenschouw genomen worden omdat dit in belangrijke mate de prognose van de patiënt bepaalt.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij patiënten met Lynch syndroom na partiële colectomie als behandeling voor een colorectaal carcinoom (CRC) er een hoog risico is voor het optreden van metachrone tumoren.

**Niveau 2:** B Messick 2014 [454](#), Parry 2011 [453](#), Kalady 2010 [452](#), Van Dalen 2003 [81](#), Mecklin 1993 [216](#)

Het is aannemelijk dat het risico op metachrone coloncarcinomen fors kan worden gereduceerd indien, in geval er een indicatie is voor colectomie, een totale colectomie wordt verricht met aanleggen van een ileorectale anastomose (IRA).

**Niveau 2:** B Messick 2014 [453](#), Parry 2011 [453](#), Kalady 2010 [452](#), Van Dalen 2003 [81](#), Mecklin 1993 [216](#)

Er zijn aanwijzingen dat naarmate een patiënt jonger is, een totale colectomie met een IRA een groter overlevingsvoordeel geeft, en dat op oudere leeftijd (> 60 jaar) een partiële colectomie te rechtvaardigen kan zijn.

**Niveau 3:** C De Vos tot Nederveen Cappel 2003 [335](#)

### Overwegingen:

Studies van na 2008 ondersteunen de conclusies van het literatuuronderzoek en vullen deze aan. In een Amerikaanse studie met 60 patiënten met Lynch syndroom die een hemicolectomie rechts hebben ondergaan ontwikkelden 19 (32%) een metachroon coloncarcinoom [Messick 2014 [454](#)].

In een andere Amerikaanse studie waar naar het voordeel van een uitgebreidere resectie werd gekeken bleken 74 van de 332 (22%) patiënten met Lynch syndroom een metachroon coloncarcinoom te hebben [Parry 2011 [453](#)].

Een Nederlandse studie [Haanstra 2012 [455](#)] naar de kwaliteit van leven liet geen voordeel zien van een segmentele colectomie ten opzichte van een totale colectomie, maar de patiënten met de beperktere operatie hadden wel betere functionele resultaten. De auteurs adviseren dan ook in hun onderzoek om al deze voor- en nadelen met de patiënt te bespreken en in gezamenlijk overleg tot een besluit te komen welke operatiestrategie te kiezen [Haanstra 2014 [455](#)].

Het mag worden verondersteld dat patiënten na een totale colectomie met een IRA meer functionele problemen hebben dan na een partiële colectomie. Anderzijds hoeft na een totale colectomie alleen nog maar het rectum te worden gecontroleerd, hetgeen veel minder belastend is dan wanneer steeds weer coloscopieën moeten worden verricht. De psychische belasting van een verhoogd risico op opnieuw een colorectaal carcinoom wordt ook gereduceerd door een totale colectomie.

Hier tegenover staat dat vanaf een leeftijd van 60 jaar de overlevingswinst maar gering is.

Er zijn nog geen data beschikbaar ten aanzien van het mogelijke voordeel van de profylactische colectomie bij patiënten met Lynch syndroom die nog geen carcinoom of een laesie met ernstige dysplasie hebben ontwikkeld. Deze procedure wordt dan ook over het algemeen niet aanbevolen, maar dient overwogen te worden bij patiënten die niet bereid zijn om regelmatige surveillance coloscopie te ondergaan.

De behandeling van het rectum carcinoom is bij Lynch is nog niet goed onderzocht. Bij het bepalen van de therapie keuze moet samen met de patiënt de chirurgische behandeling, de risico's van metachrone

colorectale carcinomen, de morbiditeit en kwaliteit van leven na een proctocolectomie gewogen worden.

Een recente studie [Win 2013 <sup>456</sup>] die naar het risico op een metachroon colon carcinoom na een rectum carcinoom heeft gekeken stelt dat in deze groep 27% van de patiënten een metachroon colon carcinoom ontwikkelt en dat op basis hiervan een proctocolectomie te overwegen is. Maar een proctectomie is ook gerechtvaardigd bij patiënten die bereid zijn stringente coloscopische follow-up te ondergaan zodat betere darmfunctie en kwaliteit van leven gehandhaafd blijven met weinig effect op de overleving.

## Preventieve uterusextirpatie en ovariëctomie

### Uitgangsvraag

Is bij patiënten met Lynch syndroom preventieve chirurgie ter voorkoming van Lynch syndroom-geassocieerde tumoren (van het ovarium, endometrium, nierbekken/ureter/blaas, maag, en huid) effectief?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat preventieve chirurgie voor endometrium- en ovariumcarcinoom een optie kan zijn. De in onderstaande tabel genoemde voors en tegens dienen goed besproken te worden met de patiënt.

**Tabel 1. Voor en tegen preventieve chirurgie**

| Preventieve chirurgie | VOOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TEGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endometriumcarcinoom  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endometriumcarcinoom is goed te voorkomen door uterusextirpatie</li> <li>2. Uterus- en adnexextirpatie ter preventie van gynaecologische kanker bij Lynch syndroom is de meest kosteneffectieve strategie</li> <li>3. Uterusextirpatie in de vorm van laparoscopische hysterectomie is veilig</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Operatierisico afwegen (ten opzichte van comorbiditeit, leeftijd, eerdere uitgebreide chirurgie (bijvoorbeeld vanwege CRC), kanker diagnose)</li> <li>2. Onzekerheid van het effect in geval van hogere leeftijd (&gt; 70 jaar), in verband met beperkt restrisico</li> <li>3. Potentiële seksuele problemen</li> <li>4. Potentiele hogere kans op morbiditeit van colonsurveillance (met name na laparotomie)</li> </ol> |
| Ovarium carcinoom     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risico op kanker daalt</li> <li>2. Surveillance is niet effectief</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Operatie risico afwegen (ten opzichte van comorbiditeit, leeftijd, eerdere uitgebreide chirurgie (bijvoorbeeld vanwege CRC), kanker diagnose)</li> <li>2. Menopauze</li> <li>3. Potentiële seksuele problemen</li> <li>4. Leeftijd <math>\geq 45</math> jaar, zeer terughoudend bij &lt; 45 jaar</li> </ol>                                                                                                               |

De werkgroep is van mening dat hormonale substitutie aangeboden moet worden in geval van een vroege RRSO, dat wil zeggen voor de natuurlijke menopauze. Dit is in verband met de verhoogde kans op psychoseksuele bijwerkingen als gevolg van de acute vroege menopauze.

Indien een patiënt een operatie krijgt vanwege een CRC of een preventieve ingreep aan de darm dient er overleg plaats te vinden met de gynaecoloog ten aanzien van eventuele preventieve chirurgie van uterus

en/of adnexa. Tevens dient men te informeren naar wanneer de laatste gynaecologische surveillance van het endometrium is geweest.

### Literatuurbespreking:

Er is beperkte literatuur voorhanden waarin patiënten met een mismatch repair mutatie preventief geopereerd zijn. Sommigen studies met BRCA1/2 mutatiedraagsters rapporteren ook over (beperkt aantal) Lynch syndroom carriers.

In een studie van Evans et al werden 803 vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom geïnccludeerd, waaronder 320 BRCA1/2 mutatiedraagsters en slechts 13 Lynch syndroom carriers [Evans 2009 [557](#)]. In totaal 300 vrouwen werden preventief geopereerd, waarvan 1 van de 13 Lynch syndroom carriers, de overige werden gescreend. In de geopereerde groep werden 3 occulte ovariumcarcinomen (FIGO stadium IC, IC, IIIC) gevonden, allen bij BRCA1/2 carriers waaraan één patiënte overleed (FIGO IIIC). Er werden geen ovariumcarcinomen gevonden na preventieve chirurgie gedurende de follow-up. In de 503 vrouwen die niet geopereerd waren, werden gedurende bijna 3500 follow-up jaren 15 ovariumcarcinomen gevonden, waarvan 2 bij vrouwen met Lynch syndroom (32 en 34 jaar, beiden MSH2 mutatie, gedetecteerd tijdens eerste surveillance (incident screens) in FIGO stadium IC).

Over de preventie van endometrium, nierbekken-/ureter-/blaascarcinoom, maagcarcinoom en talgkliercarcinoom zijn geen studies van na 2008 gevonden.

### Conclusies:

#### Ovariumcarcinoom:

Voor patiënten met een mismatch repair mutatie is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat een bilaterale salpingo-oöphorectomie het ontstaan van ovariumcarcinoom voorkomt.

Algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag.

Over de preventie van endometriumcarcinoom, nierbekken-/ureter-/blaascarcinoom, maagcarcinoom en talgkliercarcinoom zijn geen studies van na 2008 gevonden.

### Overwegingen:

Er is een kans dat er al een endometriumcarcinoom (of ovariumcarcinoom) aanwezig is ten tijde van de uterusextirpatie. Voorafgaand aan preventieve chirurgie kan echoscopie en microcurettagage voor endometriumdiagnostiek overwogen worden. Indien maligniteit wordt aangetoond dient passende stagiering plaats te vinden [Lu 2008 [560](#)].

In een case-control studie van Schmeler waarin 315 vrouwen met Lynch syndroom werden vervolgd had één derde van hen een preventieve uterus- en adnexextirpatie ondergaan [Schmeler 2006 [288](#)]. Na een follow-up van 10 jaar was bij 33% van de niet-geopereerde vrouwen endometriumcarcinoom gediagnosticeerd en bij 5% ovariumcarcinoom, waarbij geen kankers gevonden werden in de preventief geopereerde groep.

Timing van preventieve chirurgie dient samen met patiënte besproken te worden (shared decision making) waarbij de patiënt angst voor en kans op kanker tegen (angst voor) bijwerkingen kan afwegen. Counseling dient de patiënt te ondersteunen en te helpen bij deze afweging: niet te laat vanwege de kans op kanker versus niet te vroeg vanwege de endocriene bijwerkingen van acute menopauze.

Hoe eerder de operatie, in de vorm van Risk-Reducing Salpingo Oophorectomy (RRSO), hoe meer kans op psychoseksuele bijwerkingen als gevolg van de acute vroege menopauze [Madalinska 2006 [211](#)].

Hoewel bij klinici bekend is dat jaarlijkse surveillance om kanker op te sporen emotioneel en psychisch belastend kan zijn en kan leiden tot veel extra diagnostiek (en angst) bij de fout-positieve surveillance uitkomsten is er weinig (recente) literatuur voorhanden. Madalinska publiceerde een Nederlandse cross-sectionele studie onder 846 hoog-risico vrouwen, waarvan merendeel een BRCA1/2 mutatie had [Madalinska 2005 [210](#)]. Vergelijken met de gescreende groep, hadden vrouwen na preventieve adnex extirpatie minder angst voor kanker ( $P < .001$ ), en een meer positieve kanker-risico perceptie ( $P < .05$ ). Wel rapporteerde de geopereerde groep significant meer endocriene symptomen ( $P < .001$ ) en minder seksueel functioneren ( $P < .05$ ) dan de gescreende groep. Dat hing samen met het feit dat een derde van de

vrouwen geen hormonale substitutie ontving. In totaal 86% van de vrouwen zou opnieuw voor RRSO kiezen en 63% zou het een vriendin met familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom adviseren. Er zijn geen specifieke studies die rapporteren over alleen patiënten met Lynch syndroom.

In 3 studies werd kosteneffectiviteit geanalyseerd op basis van een model met een fictieve patiëntenpopulatie [Yang 2011, Chen 2007 <sup>59</sup>], of een Markov-analyse [Kwon 2008]. Alle drie de studies laten zien dat preventieve chirurgie het meest kosteneffectief is ten opzichte van jaarlijkse surveillance of gynaecologisch onderzoek. Chen liet zien dat om één endometriumcarcinoom te voorkómen 6 vrouwen geopereerd moeten worden, en om één ovariumcarcinoom te voorkomen zijn 28 operaties nodig [Chen 2007 <sup>59</sup>].

De gemiddelde leeftijd van optreden van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom ligt lager dan bij BRCA1 en BRCA2 mutatie dragers. Het laten zitten van de ovaria ten tijde van de preventieve hysterectomie moet dan ook niet als optie worden aangeboden [Wijnen 2011 <sup>412</sup>].

## Surveillance

### Literatuurbespreking:

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

### Colon en rectum

### Literatuurbespreking:

Informatie over coloscopie vindt u in: [Start en interval coloscopische surveillance](#)  
[Vorbereitung coloscopie](#)  
[Compliance met coloscopische surveillance](#)

## Maligniteit anders dan CRC

### Uitgangsvraag

Welke controles bij patiënten met Lynch syndroom op endometrium-, ovarium-, nierbekken-/ureter-/blaas-, maag-, en cutane tumoren (talgkliercarcinoom) zorgen voor een betere overleving en kwaliteit van leven?

### Aanbevelingen:

Voor het endometriumcarcinoom is de werkgroep van mening dat voor vrouwen in de leeftijd van 40-60 jaar jaarlijkse surveillance in de vorm van transvaginale echoscopie met afname van endometrium sample voor histologisch onderzoek in de vorm van een microcurettage, zinvol is.

Voor het ovarium carcinoom is de werkgroep van mening dat voor vrouwen in de leeftijd van 40-60 jaar, bij de jaarlijkse surveillance voor endometriumcarcinoom, tevens de ovaria kunnen worden beoordeeld. Ovariële surveillance alleen wordt door de werkgroep niet aanbevolen wegens gebrek aan effectiviteit.

De werkgroep is van mening dat er geen aanwijzingen zijn die een vorm van surveillance naar urinewegcarcinomen bij patiënten met Lynch syndroom ondersteunen.

De werkgroep is van mening dat voor het maagcarcinoom geen surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie dient te worden uitgevoerd, omdat het preventieve effect hiervan niet is aangetoond. Surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie wordt alleen in studie verband aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat voor het maagcarcinoom een eenmalige analyse voor de aanwezigheid van H. Pylori en indien aanwezig eradicatie therapie zinvol is.

Alleen bij aanwezigheid van cutane tumoren (talgkliercarcinomen) is de werkgroep van mening om

patiënten door te verwijzen naar de dermatoloog voor analyse en surveillance van het syndroom van Muir Torre.

### **Literatuurbespreking:**

#### Endometrium- en ovariumcarcinoom

Eén patiënt-controle onderzoek evalueerde de surveillance op endometrium en ovariumcarcinoom bij dragers van een MSH2 mutatie [Wijnen 2011 [555](#)]. Vierenvijftig patiënten werden gedefinieerd als een MSH2 draagster die ten minste één gynaecologische controle (transvaginale echo, endometrium biopsie, CA125) had ondergaan voorafgaande aan symptomen die kunnen duiden op endometrium of ovarium carcinoom. Zij werden steekproefsgewijs gekoppeld aan 54 controle personen; dit waren ook MSH2 draagsters die nooit een gynaecologische controle hadden ondergaan. 81% van de gecontroleerde patiënten was voor 1950 geboren, tegenover slechts 15% van de patiëntes.

#### Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd omdat er mogelijk vertekening was doordat patiënten vaker colon surveillance ondergingen dan de (historische) controlepersonen, en doordat het gevonden effect niet precies was.

#### *Gewenste effecten*

##### Effect op overleving

De gemiddelde overleving van de gescreende vrouwen was 79 jaar, tegenover 69 jaar in de controlegroep ( $p=0,11$ ). De gemiddelde leeftijd tot aan een gynaecologische kanker was 54 vs. 56 jaar ( $p=0,50$ ). Er werd wel vaker een vroeg stadium (FIGO I of II) gynaecologische kanker bij gescreende vrouwen gevonden dan bij controlepersonen, maar dit was niet significant (92% vs. 71%,  $p=0,17$ ). Endometriumkanker werd minder vaak gediagnosticeerd in de gescreende groep dan bij controlepersonen (17% vs. 37%,  $p=0,02$ ). Ovariumkanker werd bij 6/54 gescreende vrouwen gevonden (11%) (even vaak als in controlegroep), waarvan 3/6 < 1 jaar na een negatieve controle. In alle 4 waarvan stadiumgegevens voorhanden waren was sprake van een vroeg stadium ovariumcarcinoom. Toch waren 2/3 sterftes < 2 jaar het gevolg van ovariumcarcinoom.

Colon kanker werd minder vaak gevonden bij vrouwen uit de screeningsgroep (15% vs. 44%,  $p<0,01$ ). De auteurs stellen vast dat de overleving van vrouwen in de gescreende groep beter was dan in de controlegroep, maar veronderstellen dat dit vooral het gevolg was van feit dat deze vrouwen in een screeningsprogramma zaten en vaker colon onderzoek (94%) kregen dan de controlegroep (39%) [Wijnen 2011 [555](#)].

Vijf van de negen patiënten met endometriumkanker en drie van de zes patiënten met ovariumkanker werden binnen één jaar na een negatieve surveillance gevonden (intervalkankers). Indien vrouwen uit de studie preventieve chirurgie zouden hebben gehad op de leeftijd van 40 jaar zou > 70% van de gynaecologische maligniteiten voorkomen zijn [Wijnen 2011 [555](#)].

#### *Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven werd niet geëvalueerd.

#### *Ongewenste effecten*

Ongewenste effecten werden niet geëvalueerd.

#### Nierbekken/ureter/blaas, maag of huid carcinoom

Er werden geen studies geselecteerd die de controle op nierbekken/ureter/blaas, maag of huid carcinoom evalueerden.

### **Conclusies:**

Voor draagsters van een MSH2 mutatie geldt dat:

- Er bewijs van zeer lage kwaliteit is dat een controle op gynaecologische tumoren (transvaginale echo, endometrium biopsie of CA125) de overleving verbetert.

Algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag

**Overwegingen:**

Er zijn twee retrospectieve cohortstudies over gynaecologische surveillance bij Lynch syndroom [Dove-Edwin 2002 <sup>90</sup>, Rijcken 2003 <sup>280</sup>]. In de eerstgenoemde studie leverde jaarlijkse surveillance met gynaecologisch onderzoek, transvaginale echoscopie en bepaling van de serum tumormarker CA125 gedurende 826 patiëntjaren geen pathologische bevindingen op. Terwijl wel bij twee vrouwen een symptomatisch endometriumcarcinoom werd gevonden tijdens het interval tussen twee surveillance bezoeken [Dove-Edwin 2002 <sup>90</sup>]. In de tweede studie werden gedurende 197 patiëntjaren drie premaligne laesies van het endometrium gevonden bij transvaginale echoscopie. Eén patiënt had een symptomatisch intervalcarcinoom van het endometrium, stadium IIA [Rijcken 2003 <sup>280</sup>]. In geen van beide studies werd ovariële pathologie gevonden. Recent werd een derde studie gepubliceerd naar de effectiviteit van gynaecologische surveillance, waarbij niet alleen transvaginale echoscopie maar tevens endometriumbiopsie werd verricht [Renkonen-Sinisalo 2006 <sup>272</sup>]. Van 175 mutatie draagsters werden 759 persoonsjaren geëvalueerd waarbij 4 van de 14 gediagnosticeerde endometriumcarcinomen gevonden zijn door transvaginale echoscopie en 8 van de 14 door endometriumbiopsie. Met deze laatste techniek werd ook nog bij 14 patiënten een potentieel premaligne hyperplasie van het endometrium ontdekt. Vier gevallen van ovariumcarcinoom traden tijdens deze periode op, maar geen ervan werd tijdens de surveillance gevonden.

De effectiviteit van de gehanteerde gynaecologische surveillancemethode is beperkt, aangezien 8/15 gynaecologische kankers in deze studie als interval tumoren (op basis van klachten < 1 jaar na negatieve surveillance) werden gediagnosticeerd.

Aanvullende literatuur toont aan dat er een trend was dat gynaecologische surveillance leidde tot lager stadium van endometrium- en ovariumcarcinoom, maar niet significant. In de jaarlijks gynaecologisch gescreende groep traden ook intervaltumoren op. En in de gescreende groep kwam ook sterfte voor na diagnose van vroeg stadium (FIGO I/II) endometrium- en ovariumcarcinoom.

De werkgroep heeft gefundeerd door expertise per tumorsoort aanbevelingen geformuleerd op basis van de volgende kenmerken van voorhanden zijnde testen: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarden en aanvaardbaarheid [WHO criteria voor screening].

Endometrium en ovarium carcinoom*Endometriumcarcinoom*

- Endometriumcarcinoom is zeer zeldzaam < leeftijd van 40 jaar, ook bij Lynch syndroom.
- Endometriumcarcinoom presenteert zich na de menopauze vaak in een vroeg stadium als gevolg van postmenopauzaal bloedverlies.
- In de perimenopauze is als gevolg van irregulair bloedverlies deze signaalfunctie verstoord. De werkgroep heeft daarom gekozen om de surveillance op endometriumcarcinoom te beperken tot de leeftijdscategorie van 40-60 jaar

*Ovariumcarcinoom*

- De leeftijd van vóórkomen van ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom kent een zeer brede spreiding, ook in de studie van Wijnen (37-82 jaar) [Wijnen 2011 <sup>555</sup>].
- Uit kleine studies blijkt dat ovariumcarcinoom bij Lynch syndroom iets vaker wordt gediagnosticeerd in een vroeger stadium (FIGO I/II), echter dit gaat niet gepaard met een bewezen betere overleving [Wijnen 2011 <sup>555</sup>].
- Indien vrouwen gescreend worden voor endometriumcarcinoom kan ovariële surveillance tijdens de transvaginale echoscopie worden meegenomen, echter zonder dat dit bewezen leidt tot reductie van sterfte aan ovariumcarcinoom [Wijnen 2011 <sup>555</sup>]

*Algemeen*

- Er is bewijs dat deelname aan een surveillanceprogramma waarin ook colonsurveillance is opgenomen, kans op sterfte vermindert als gevolg van lagere sterfte aan coloncarcinoom (19).
- Reductie op sterfte door deelname aan een surveillanceprogramma kan mogelijk ook deels worden toegeschreven aan betere/snellere toegang tot zorg bij klachten.

Nierbekken/ureter/blaascarcinoom

Met betrekking tot het ontwikkelen van urinewegcarcinomen is vooral de kans op een nierbekken- of uretercarcinoom verhoogd. Per jaar worden in Nederland tot 415 (in 2012) nieuwe nierbekken- en/of uretercarcinomen gediagnosticeerd ([www.cijfersoverkanker.nl/](http://www.cijfersoverkanker.nl/)). Gezien het relatief lage geschatte cumulatieve risico tot 70 jaar van urinewegcarcinomen bij Lynch syndroom (maximaal mediaan 9,8 % bij vrouwen met MSH2) lijkt het niet gerechtvaardigd om een invasieve screeningsmethode toe te passen. Voor het opsporen van urogenitale carcinomen bij patiënten met Lynch syndroom is geen wetenschappelijk bewijs voor structurele screening [Vasen 2013 [564](#)]. Vasen adviseert geen standaard onderzoeken uit te voeren buiten een onderzoekssetting. Daarnaast is er nog onvoldoende bewijs dat screening middels urineonderzoek op hematurie, cytologie of biomarkers bijdraagt in de uitkomst van blaascarcinomen in een ongeselecteerde patiëntengroep [Chou R U.S. Preventive Services Task Force October 2010 [565](#)]. Er is geen literatuur die een vorm van screening naar urinewegcarcinomen bij patiënten met Lynch syndroom onderbouwt.

### Maagcarcinoom

Een prospectieve studie om het effect van een surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie te evalueren is belangrijk. Tot op heden is ook voor patiënten met een erfelijk of familiair maagcarcinoom niet aangetoond dat surveillance oesofago-gastro-duodenoscopie zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven. Wanneer hier nieuwe data over komen, moet gekeken worden of de resultaten in deze specifieke hoog risico groep doorgetrokken kunnen worden naar patiënten met Lynch syndroom, en dan met name voor patiënten met een MLH1 mutatie.

Uemura evalueerde prospectief de ontwikkeling van maagcarcinoom bij 1246 patiënten met een *Helicobacter pylori* infectie en in 280 patiënten zonder *H. Pylori* infectie [Uemura 2001 [563](#)]. De gemiddelde follow-up tijd was 7.8 jaar. In totaal ontwikkelde 2,9% van de mensen met een *H. Pylori* infectie maagcarcinoom, terwijl er geen maagcarcinoom ontstond in de groep zonder *H. Pylori*. Deze studie toont een associatie aan tussen *H. Pylori* infectie en het ontstaan van maagcarcinoom.

In de Nederlandse studie van Capelle is gekeken naar de risico's en trends in een tijdsperiode van maagcarcinoom bij patiënten met Lynch syndroom [Capelle 2010 [543](#)]. In de discussie laten de auteurs zien dat de incidentie in Nederland van maagcarcinoom snel aan het dalen is. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door de daling van de prevalentie van *Helicobacter pylori* in de westerse landen [Genta 2002 [561](#), Parsonnet 1995 [562](#)]. De auteurs suggereren dat de daling van de incidentie van maagcarcinoom in het Nederlandse cohort van patiënten met Lynch syndroom mogelijk gerelateerd is aan de afgenomen prevalentie van *Helicobacter pylori* infectie, echter verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk.

Op dit moment lijkt het zinvol om bij alle patiënten met Lynch syndroom met een MLH1 of MSH2 mutatie eenmalig op *H. Pylori* infectie te testen. Dit kan middels een ademtest of een ontlastings test. Omdat de kans op besmetting met *H. Pylori* op volwassen leeftijd uitermate klein is, hoeft de test niet herhaald te worden.

# Adenomateuze polyposis

## Literatuurbespreking:

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

## Incidentie en risico's

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

De term polyposis betekent de aanwezigheid van veel poliepen. Als deze poliepen adenomen zijn wordt gesproken van adenomateuze polyposis. Bij aanwezigheid van 10 of meer adenomen in de dikke darm wordt de diagnose adenomateuze polyposis gesteld; soms gaat het om honderden tot duizenden adenomen bij één patiënt.

## Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

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

## FAP/AFAP/MAP

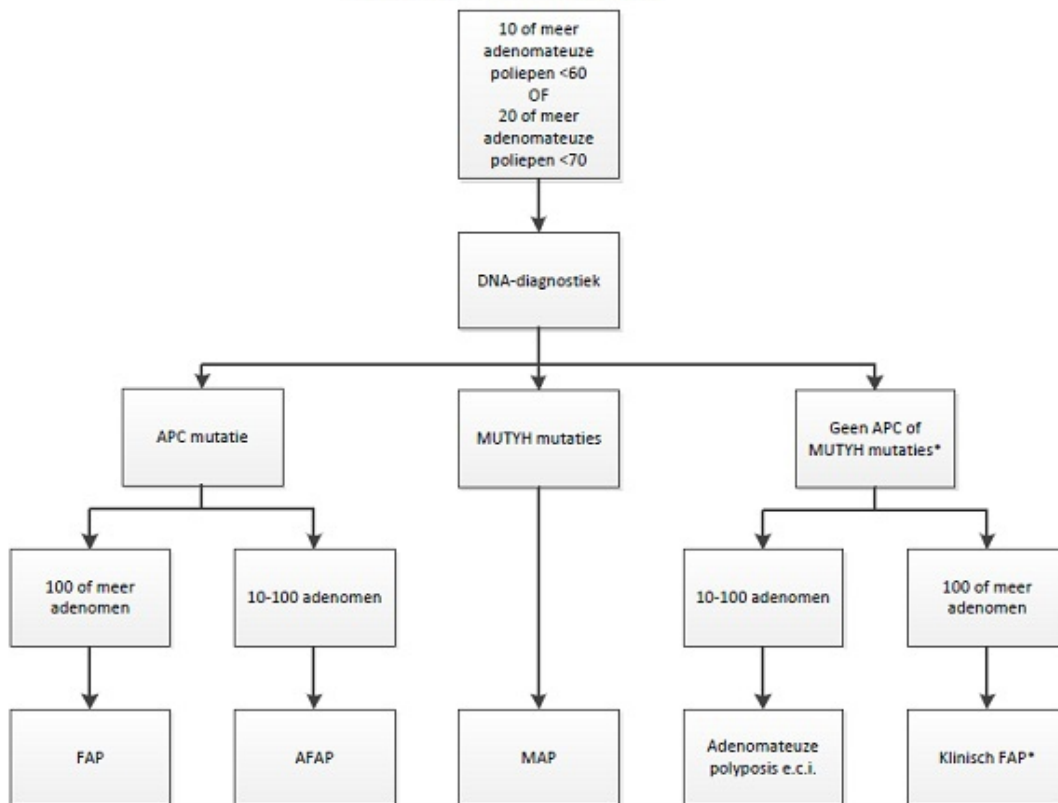
## Aanbevelingen:

### Diagnostiek van adenomateuze polyposis

In figuur 1 staan de kenmerken voor de diagnose FAP, AFAP en MAP. Bij de diagnostiek dient het patroon van overerving mede in overweging genomen te worden. Zo past een autosomaal dominant patroon bij FAP en AFAP, een recessief patroon bij MAP en solitair voorkomen het meest bij MAP of sporadische adenomen (er kan echter ook sprake zijn van een *de novo* mutatie in het APC-gen).

***Figuur 1. Diagnostiek en classificatie van adenomateuze polyposis***

### Diagnostiek en classificatie van adenomateuze polyposis



*\* indien geen APC-of MUTYH-mutaties worden gevonden wordt de diagnose gesteld op basis van de patiënt -en familiegegevens. Een klinisch beeld met 100 of meer adenomen maakt FAP door een niet gedetecteerde APC-mutatie waarschijnlijk. Deze diagnose is vrijwel zeker bij een stamboompatroon passend bij autosomaal dominante overerving. Het AFAP fenotype kan ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.*

Verwijscriteria (zie hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#))

Patiënten met adenomateuze polyposis dienen voor diagnostiek en behandeling naar een klinisch genetisch centrum en MDL-arts (of kinderarts) in een gespecialiseerd centrum verwezen te worden.

De volgende groepen patiënten dienen in ieder geval verwezen te worden:

- Alle personen met adenomateuze polyposis en/of een pathogene mutatie in het APC-gen of pathogene mutaties in het MUTYH-gen (biallelisch).
- Eerstegraads familieleden van personen met adenomateuze polyposis en/of een pathogene mutatie in het APC-gen of pathogene mutaties in het MUTYH-gen (biallelisch).
- Alle personen met gelijktijdig of cumulatief > 10 adenomen onder de leeftijd van 60 jaar.
- Alle personen met gelijktijdig of cumulatief > 20 adenomen onder de leeftijd van 70 jaar.
- Aangezien de verdenking op een genetische afwijking toeneemt naarmate de persoon met poliepen jonger is, dienen ook jonge patiënten met minder dan 10 adenomen voor diagnostiek verwezen te worden als dat aantal voor hun leeftijd opvallend hoog is. Hiervoor kunnen vooralsnog op grond van de literatuur geen scherpe grenzen worden gedefinieerd. In de praktijk is het de behandelaar/endoscopist die dit op grond van zijn praktijkervaring inschat en met de klinisch geneticus in overleg gaat met betrekking tot eventuele verwijzing. De familieanamnese is in die besluitvorming een meewegende factor: een positieve familieanamnese kan de verdenking (A)FAP/MAP versterken (een negatieve familieanamnese sluit (A)FAP/MAP zoals bekend niet uit).

#### Mutatieonderzoek

Algemeen: Indien mogelijk moet mutatieonderzoek binnen een familie altijd als eerste verricht worden bij een patiënt bij wie adenomateuze polyposis is vastgesteld (de indexpatiënt). Alleen in dat geval, indien bij de indexpatiënt een pathogene mutatie wordt gevonden, zal genetische diagnostiek bij de overige familieleden conclusief kunnen zijn.

*Mutatieonderzoek is aangewezen in de volgende gevallen:*

- Eerstegraads familieleden van patiënten met klassieke adenomateuze polyposis en een pathogene APC-mutatie dienen bij voorkeur op 10- tot 12-jarige leeftijd voor genetische diagnostiek te worden verwezen. Indien er bij meerderde familieleden sprake is van een klinisch beeld passend bij AFAP kan dit later gebeuren (op jong-volwassen leeftijd). Als bij de indexpatiënt een pathogene APC-mutatie is gevonden kan genetische diagnostiek bij alle familieleden uitsluitend geven over het risico op de aandoening. Kinderen van mutatiedragers hebben 50% kans op de genetische predispositie voor (A)FAP.
- In geval van een persoon met MAP (bi-allele MUTYH mutaties) dienen alle broers en zusters van deze persoon voor genetische analyse verwezen te worden aangezien deze 25% kans hebben genetisch belast te zijn. De a priori kans op MAP bij een kind van een patiënt met MAP is < 1%. Aangezien de andere ouder een kleine kans heeft (1-2%) om ook drager van één MUTYH-mutatie te zijn wordt geadviseerd, ter bepaling van het risico van eventuele kinderen van een patiënt met MAP, MUTYH-mutatieonderzoek bij de andere ouder te verrichten. Indien de andere ouder mutatiedrager blijkt te zijn hebben de kinderen 50% kans op bi-allele MUTYH-mutaties. Een Nederlandse studie toonde aan dat de kosten van dit DNA- onderzoek bij een partner verdedigbaar zijn volgens internationale standaarden [Nielsen 2007].
- Alle patiënten jonger dan 60 jaar met cumulatief > 10 adenomen dienen voor genetische analyse te worden verwezen.
- Tevens dient verwijzing voor genetische analyse overwogen te worden bij jongere personen met < 20 adenomen en personen ≥ 60 jaar met meer dan 10 adenomen.

Er is nog maar weinig bekend over het fenotype geassocieerd met kiemlijn POLE en POLD1 mutaties en er zijn geen duidelijke klinische criteria voor het testen van deze genen. Analyse kan overwogen worden bij adenomateuze polyposis e.c.i. (zie definitie in figuur 1).

#### Periodiek endoscopisch onderzoek

Periodiek endoscopisch onderzoek van patiënten met adenomateuze polyposis dient plaats te vinden in centra met gespecialiseerde, multidisciplinaire zorg voor deze patiënten.

Er bestaat een indicatie voor endoscopische surveillance bij de volgende patiënten (zie voor details de betreffende hoofdstukken [Surveillance](#)):

- Patiënten met een vorm van adenomateuze polyposis: FAP, AFAP, MAP of 'adenomateuze polyposis e.c.i.'
- Personen met een pathogene APC-mutatie
- Personen met bi-allele MUTYH mutaties
- Eerstegraads familieleden van patiënten met adenomateuze polyposis waarbij de aandoening door middel van mutatie-analyse niet kan worden uitgesloten omdat geen pathogene mutatie bij de indexpatiënt gevonden is
- Eerstegraads familieleden van mutatiedragers, die zelf (nog) niet getest zijn.

Bij patiënten met FAP, AFAP en MAP dient periodiek endoscopisch onderzoek van zowel het colon en rectum als van het duodenum verricht te worden. Indien er nog geen zekerheid is of een persoon adenomateuze polyposis heeft, kan met uitsluitend endoscopische onderzoek van het colon en rectum volstaan worden, bij voorkeur met applicatie van kleurstof (chromo-endoscopie). Deze laatste techniek kan behulpzaam zijn bij het detecteren bij (nog) zeer kleine en vlakke laesies.

Bij patiënten met 'adenomateuze polyposis e.c.i.' is het belangrijk ter diagnostiek tevens een gastroduodenoscopie te verrichten aangezien de aanwezigheid van duodenale poliepen of fundic gland poliepen de diagnose (A)FAP of MAP zeer waarschijnlijk maken. Ook kan het aantonen van retinapigmentaties of osteomen in de kaak de diagnose (A)FAP zeer waarschijnlijk maken.

#### **Literatuurbespreking:**

##### Vormen van adenomateuze polyposis

##### *Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)*

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 <sup>41</sup>, Bjork 1999 <sup>29</sup>] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 <sup>346</sup>]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (APC-) gen [Kinzler 1991 <sup>185</sup>]. In 1975 beschreef

Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 <sup>51</sup>, B low 1987 <sup>41</sup>]. Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de APC-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een APC mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007 <sup>9</sup>]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het APC-gen gevonden [Cruz-Correa 2003 <sup>78</sup>, Galliatsatos 2006 <sup>115</sup>, Grover 2012 <sup>593</sup>].

#### *Attenuated familiäre adenomateuze polyposis (AFAP)*

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het APC-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 <sup>49</sup>]. Bij deze patiënten bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

#### *MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)*

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Nielsen 2005 <sup>236</sup>, Aretz 2006 <sup>9</sup>]. Het MUTYH-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het APC-gen [Chow 2004 <sup>60</sup>].

MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het MUTYH-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende foundermutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooralsnog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allel MUTYH-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd MUTYH-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003 <sup>284</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Cleary 2009 <sup>601</sup>]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in MUTYH genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014 <sup>602</sup>]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico vooralsnog geen reden voor endoscopische surveillance.

#### *Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving*

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

#### Vormen van adenomateuze polyposis

##### *Familiäre adenomateuze polyposis (FAP)*

Familiäre adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 <sup>41</sup>, Bjork 1999 <sup>29</sup>] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 <sup>346</sup>]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (APC-) gen [Kinzler 1991 <sup>185</sup>]. In 1975 beschreef Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 <sup>51</sup>, B low 1987 <sup>41</sup>].

Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de *APC*-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een *APC* mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007 <sup>9</sup>]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het *APC*-gen gevonden [Cruz-Correa 2003 <sup>78</sup>, Galliatsatos 2006 <sup>115</sup>, Grover 2012 <sup>593</sup>].

#### *Attenuated familiäre adenomateuze polyposis (AFAP)*

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het *APC*-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 <sup>49</sup>]. Bij deze patiënten bevindt de *APC*-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

#### *MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)*

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Nielsen 2005 <sup>236</sup>, Aretz 2006 <sup>9</sup>]. Het *MUTYH*-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het *APC*-gen [Chow 2004 <sup>60</sup>].

MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het *MUTYH*-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende foundermutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooralsnog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allel *MUTYH*-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd *MUTYH*-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003 <sup>284</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Cleary 2009 <sup>601</sup>]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in *MUTYH* genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014 <sup>602</sup>]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico vooralsnog geen reden voor endoscopische surveillance.

#### *Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving*

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

#### Vormen van adenomateuze polyposis

##### *Familiäre adenomateuze polyposis (FAP)*

Familiäre adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De aandoening heeft een incidentie van 1:6,850 tot 1:23,700 levendgeborenen [Bisgaard 1994, Bulow 1996 <sup>41</sup>, Bjork 1999 <sup>29</sup>] en heeft een penetrantie van bijna 100% [Wennstrom 1974 <sup>346</sup>]. FAP wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het adenomateuze polyposis coli (*APC*-) gen [Kinzler 1991 <sup>185</sup>]. In 1975 beschreef Bussey de aandoening FAP en hanteerde hierbij als klinisch criterium de aanwezigheid van meer dan 100 adenomen in het colon. De adenomen ontstaan geleidelijk en kunnen zich via de 'adenoma-carcinoma pathway' tot carcinoom ontwikkelen. Bij veel patiënten zijn al op jonge leeftijd honderden tot duizenden adenomateuze poliepen (adenomen) in het colon en rectum aanwezig [Bussey 1975 <sup>51</sup>, Bulow 1987 <sup>41</sup>]. Indien de aandoening onbehandeld blijft leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom, gemiddeld op een leeftijd tussen 35 en 45 jaar. Deze patiënten hebben tevens een verhoogd risico op tumoren in andere organen.

Bij deze autosomaal dominant erfelijke aandoening is de *APC*-mutatie in ongeveer 70% van de gevallen via één van beide ouders over geërfd, in ongeveer 15-25% blijkt het om een 'de novo' mutatie te gaan. Bij

ongeveer 20% van die de novo FAP patiënten is sprake van een APC mutatie in slechts een deel van de lichaamscellen (mozaïek) [Hes 2008, Aretz 2007 <sup>9</sup>]. Bij 10-40% van alle patiënten met > 100 adenomen in het colon wordt bij mutatiediagnostiek geen mutatie in het APC-gen gevonden [Cruz-Correa 2003 <sup>78</sup>, Galliatsatos 2006 <sup>115</sup>, Grover 2012 <sup>593</sup>].

#### *Attenuated familiäre adenomateuze polyposis (AFAP)*

Bij AFAP is er eveneens sprake van adenomateuze polyposis op basis van een kiembaanmutatie in het APC-gen, maar hierbij ontstaan minder adenomen (<100), en zij ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 <sup>49</sup>]. Bij deze patiënten bevindt de APC-mutatie zich veelal aan het 5' of 3' uiteinde van het gen. Overigens kan dit fenotype ook binnen families met klassieke FAP voorkomen en andersom.

#### *MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)*

MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), voor het eerst in 2002 beschreven, is een ziektebeeld waarvan het klinisch beeld op dat van AFAP lijkt. [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Nielsen 2005 <sup>236</sup>, Aretz 2006 <sup>9</sup>]. Het MUTYH-gen is een 'base-excisie reparatie gen' dat verantwoordelijk is voor de herkenning en reparatie van oxidatieschade in (onder andere) het APC-gen [Chow 2004 <sup>60</sup>].

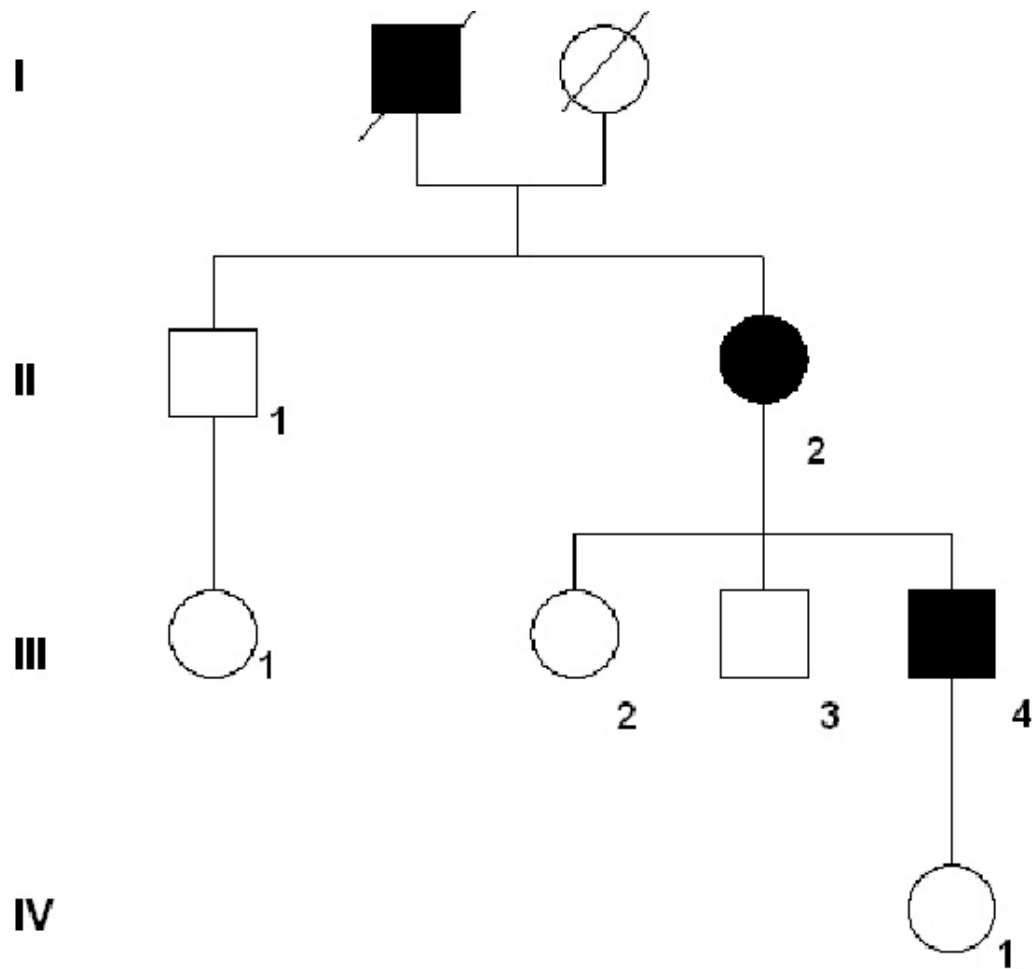
MAP erft autosomaal recessief over op basis van bi-allele mutaties in het MUTYH-gen. Twee founder mutaties, de p.Y179C en de p.G396D maken 70% van alle voorkomende mutaties in de westerse wereld uit. In Nederland is daarnaast nog een derde veel voorkomende foundermutatie, de p.P391L. De p.Y179C heeft in functioneel onderzoek een ernstiger effect op de glycosylase functie dan de p.G396D [Al Tassan 2002 <sup>598</sup>] en p.Y179C homozygoten blijken ook een ernstiger fenotype te hebben dan p.G396D homozygoten met een jongere leeftijd van ontstaan voor CRC (46 versus 58 jaar). Vooralsnog leiden deze uitkomsten niet tot andere screeningsadviezen [Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis]. Personen met een mono-allel MUTYH-mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd MUTYH-gen, dit komt voor bij ongeveer 1-2% van de bevolking) krijgen geen adenomateuze polyposis [Al Tassan 2002, Sampson 2003 <sup>284</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Cleary 2009 <sup>601</sup>]. Deze patiënten hebben een licht verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC) (odds ratio 1.1-1.2, verschillende meta analysis beschreven in MUTYH genereviews). Voor eerstegraads familieleden is er wel sprake van een hoger risico (odds ratio 2-3) [Jones 2009, Jenkins 2006, Win 2014 <sup>602</sup>]. Maar ook voor deze familieleden is de leeftijd van diagnose en hoogte van het risico vooralsnog geen reden voor endoscopische surveillance.

#### *Autosomaal dominante versus autosomaal recessieve overerving*

In figuur 2 is een stamboom getekend van een familie met FAP, dat autosomaal dominant overerft. Figuur 3 toont een stamboom van een familie met MAP, dat autosomaal recessief overerft. Bij een patiënt met adenomateuze polyposis en een negatieve familieanamnese kan het om FAP, AFAP of MAP gaan. DNA-diagnostiek kan hier uitsluitsel geven.

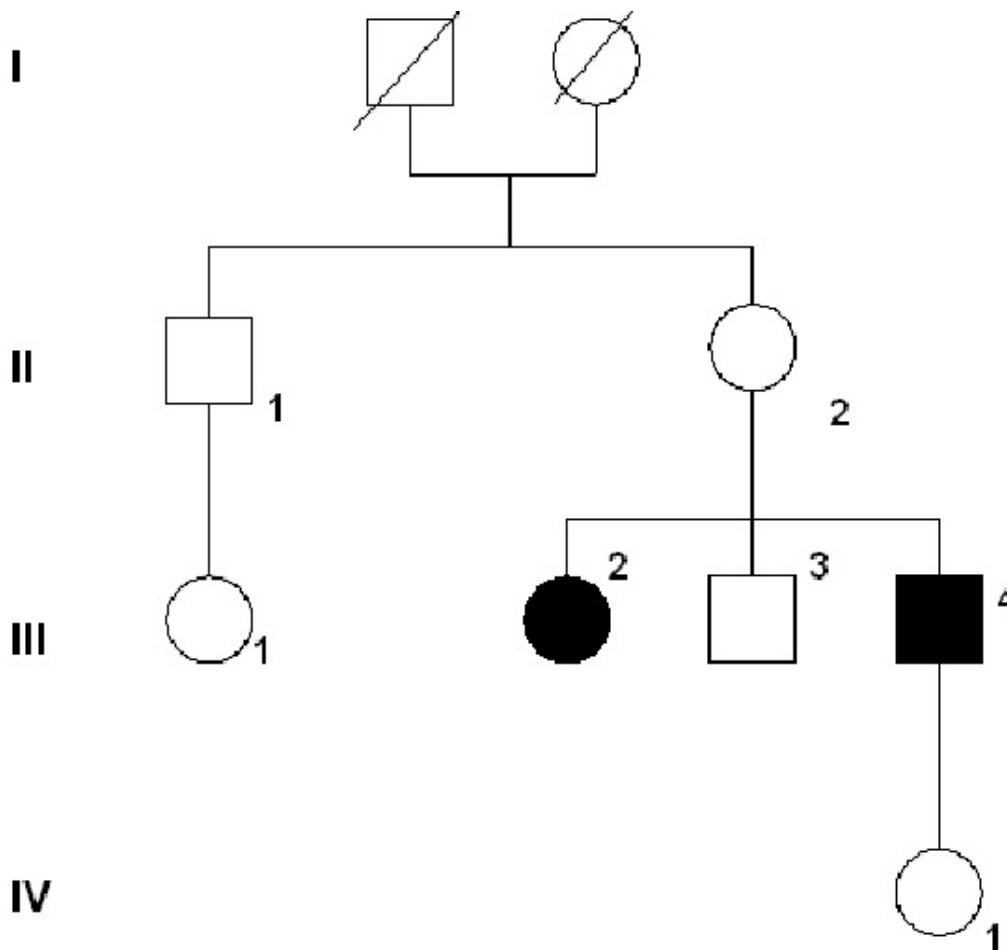
Ook bij familiair voorkomen van adenomateuze polyposis is echter DNA-diagnostiek nodig voor een definitieve diagnose (A)FAP versus MAP.

#### **Figuur 1.**



*Stamboompatroon van een familie met FAP, passend bij autosomaal dominante overerving.*

***Figuur 2.***



*Stamboompatroon van een familie met MAP, passend bij autosomaal recessieve overerving.*

#### Klinische kenmerken

##### 1. Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)

##### Colorectale polyposis

Bij klassieke FAP ontstaan er vanaf jonge leeftijd multiple adenomen in het colon en rectum: 50% van de FAP-patiënten heeft multiple adenomen op 15-jarige leeftijd en 95% op 35-jarige leeftijd. Bij deze aandoening is er geen versnelde adenoom-carcinoom sequentie (in tegenstelling tot bij het Lynch syndroom). Als er geen preventieve maatregelen worden genomen neemt het aantal adenomen geleidelijk toe tot duizenden en ontstaat er op gemiddeld 35- tot 45-jarige leeftijd een colorectaal carcinoom, in 70-80% van de gevallen linkszijdig gelokaliseerd [Bussey 1975 <sup>51</sup>, B low 1987 <sup>41</sup>]. Er is echter een grote variatie in het aantal adenomen binnen families met dezelfde APC-mutatie. Deze variabele expressie geldt ook voor de andere manifestaties van FAP.

##### Duodenale polyposis

Bij FAP komen frequent duodenale adenomen voor, met name rond de papil van Vater maar ook elders in het duodenum en soms in het jejunum. De prevalentie van duodenumadenomen bij FAP varieert van 33-92%, met een cumulatief risico van bijna 100% [Björk 2001 <sup>29</sup>, Groves 2002 <sup>131</sup>, B low 2004 <sup>44</sup>]. Het lifetime cumulatief risico op duodenumcarcinoom is echter veel lager en wordt op ongeveer 5-10% geschat. De kans op duodenumcarcinoom wordt voorspeld door een aantal kenmerken van duodenale polyposis, zoals verkregen middels gastroduodenoscopie en uitgedrukt in de 'Spigelman classificatie' (zie hoofdstuk [duodenum](#)) [Spigelman 1989 <sup>307</sup>, Björk 2001 <sup>29</sup>, Groves 2002 <sup>131</sup>, B low 2004 <sup>44</sup>]. Het is hierbij belangrijk dat de papil, eventueel met zijwaartssijkende endoscoop, in beeld wordt gebracht en apart beschreven wordt.

##### Maagpoliepen

Veel FAP-patiënten (26-61%) hebben multiple 'fundic gland' poliepen in de maag. Dit zijn eigenlijk geen poliepen maar cysteuze dilataties van klierbuizen [Crux-Correa 2003 <sup>78</sup>]. Het betreft een benigne

aandoening; er zijn tot op heden slechts enkele FAP-patiënten met een proximale maagcarcinoom beschreven. Daarentegen lijken de adenoompoliepen die FAP-patiënten ook frequenter krijgen dan de algemene bevolking en die meestal gelokaliseerd zijn in het maagantrium wel een verhoogde kans op maligne ontarting te hebben [Iida 1988 <sup>159</sup>, Offerhaus 1992 <sup>245</sup>].

### *Extra-intestinale aandoeningen*

Bij FAP komen ook verschillende extra-intestinale aandoeningen in verhoogde frequentie voor, waarvan de desmoïdtumoren het meest frequent en ernstig zijn. Naar schatting krijgt 15% van de FAP-patiënten één of meerdere desmoïdtumoren. Deze complicatie is naast het duodenumcarcinoom de belangrijkste doodsoorzaak bij FAP [Arvanitis 1990 <sup>12</sup>]. Voorts komen osteomen, epidermoid cysten, bijnier adenomen en tevens malingiteiten van schildklier, pancreas, hersenen (astrocytomen, medulloblastoma) en galwegen voor en kan op kinderleeftijd (meestal <2.5 jaar) hepatoblastoom optreden.

Een onschuldige bevinding is congenitale hypertrofie van het retina pigment epitheel (CHRPE) die bij 60-90% van de patiënten met FAP wordt aangetroffen. Indien CHRPE bilateraal aanwezig is kan dit als een, overigens weinig sensitieve, maar zeer specifieke marker voor FAP gebruikt worden (95-100% specificiteit) [Tourino 2004 <sup>321</sup>]. Sinds de ontdekking van het APC-gen is er in de diagnostiek van FAP voor deze manifestatie echter weinig plaats meer. Maar mogelijk nog wel in de families met polyposis waarbij geen mutatie in het APC-gen wordt gevonden.

## 2. Attenuated familiäre adenomateuze polyposis (AFAP)

De aandoening is een mild fenotype van FAP waarbij eveneens sprake is van adenomateuze polyposis, maar met uiteindelijk in totaal < 100 adenomen [Burt 2004 <sup>49</sup>, Hernegger 2002 <sup>148</sup>, Sieber 2006 <sup>298</sup>]. Er is evenwel ook bij AFAP een hoge kans op colorectaal carcinoom. De gemiddelde leeftijd waarop de adenomen bij AFAP gediagnosticeerd worden is 44 jaar, voor colorectaal carcinoom is deze 56 jaar [Hernegger 2002 <sup>148</sup>]. In een Nederlandse studie van klinische AFAP patiënten werd vastgesteld dat ongeveer 8% van de polyposis families een AFAP beeld hebben. Bij ongeveer 1/3 van deze families is een APC mutatie vastgesteld, in deze families was de gemiddelde leeftijd van darmkanker 54 jaar. Bij een derde van de Nederlandse AFAP families is sprake van een MUTYH mutatie en bij een derde is nog geen genetische oorzaak bekend [Nielsen 2007 <sup>606</sup>]. In een cohort van 120 AFAP-patiënten met een aangetoonde APC-mutatie had bijna de helft (57 patiënten) minder dan 20 adenomen [Burt 2004 <sup>49</sup>]. De adenomen ontstaan op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP (gemiddeld 10 -15 jaar later) en zijn voornamelijk rechtszijdig gelokaliseerd; het rectum is relatief vaak gespaard. Niet bij alle patiënten ontstaat uiteindelijk een carcinoom. Het cumulatieve risico op colorectaal carcinoom op 80-jarige leeftijd is geschat op ongeveer 70%. Ook komen duodenumpoliepen en -carcinomen en extraintestinale manifestaties zoals bijvoorbeeld osteomen voor, maar minder frequent en op hogere leeftijd dan bij klassieke FAP [Burt 2004 <sup>49</sup>].

## 3. MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP)

Patiënten hebben meestal 10 tot een paar honderd adenomen in het colon, maar bijna nooit duizenden zoals bij klassieke FAP [Chow 2004 <sup>60</sup>, Giardiello 2001 <sup>121</sup>, Burt 2004 <sup>49</sup>, Hernegger 2002 <sup>148</sup>, Sieber 2006 <sup>298</sup>, Sieber 2003 <sup>299</sup>, Aretz 2006 <sup>9</sup>, Wang 2004 <sup>339</sup>, Nielsen 2005 <sup>237</sup>]. Ook worden frequent hyperplastische poliepen bij MAP gezien [Boparai <sup>501</sup>]. De diagnose polyposis wordt op gemiddeld ongeveer 48-jarige leeftijd gesteld. In ongeveer 60% van MAP patiënten blijkt ten tijde van de diagnose ook sprake van een colorectaal carcinoom [Sieber 2003 <sup>299</sup>, Sampson 2003 <sup>284</sup>, Nielsen 2005]. Dit wordt waarschijnlijk verklaard door het feit dat er meestal sprake is van een negatieve familie anamnese vanwege de recessieve overerving en colonscreening pas laat wordt gestart. Ook kan meespelen dat adenomen bij MAP mogelijk, net als bij Lynch, een versnelde progressie naar carcinomen vertonen [Nieuwenhuis 2012, Gut 2012]. Uit populatiestudies blijkt dat MAP verantwoordelijk is voor 0.4% van alle darmkankers, en tot 1-2% van de familiale en vroeg ontstane darmkankers. Opmerkelijk is dat van de MAP patiënten die zijn ontdekt in populatie darmkanker studies de helft geen of slechts enkele poliepen had [Wang 2004 <sup>339</sup>, Balaguer 2007, Farrington 2005, Fleischmann 2004 <sup>616</sup>, Avezzu 2008 <sup>618</sup>, Van Puijenbroek 2008 <sup>609</sup>, Cleary 2009 <sup>601</sup>, Lubbe 2009, Nielsen 2011 <sup>604</sup>]. De histologie van MAP carcinomen vertoont gelijkenis met die van Lynch en MSI-high tumoren, namelijk een vaker proximale ligging in de darm, vaker meer dan één tumor, vaker een mucineus type en een toegenomen infiltratie van lymfocyten in de tumor [Nielsen 2009]. Het hoge aantal tumor infiltrerende lymfocyten wijst op een verhoogde immuunrespons, dit is mogelijk ook de verklaring voor de vondst dat personen met een colorectaal carcinoom bij MAP een betere overleving hebben dan sporadische gevallen net als eerder bij Lynch en MSI-high carcinomen werd aangetoond [Nielsen JNCI]. MAP carcinomen zijn echter slechts in een minderheid van de gevallen microsatelliet instabiel [Nielsen 2010 <sup>604</sup>], de activatie van het immuunsysteem heeft dus een andere achtergrond dan bij Lynch syndroom in principe. Kenmerkend voor MUTYH carcinomen is verder een

bepaalde KRAS hotspot mutation (c.34G>T in codon 12), aanwezig in 64% van alle MAP colon carcinomen. Deze mutatie wordt slechts in een minderheid van sporadische darmkankers aangetoond. Om die reden moet MAP sterk worden overwogen als deze mutatie wordt aangetoond [Puijtenbroek 2008 <sup>609</sup>]. Ook duodenale en extraintestinale manifestaties komen voor bij MAP, beide in een lagere frequentie en op hogere leeftijd dan bij FAP. In een grote Europese studie van 276 MAP patiënten werd aangetoond dat de prevalentie van duodenale polyposis bij MAP 17% was en de cumulatieve kans op duodenaal carcinoom 4% is, dat laatste is dus vergelijkbaar met APC geassocieerde polyposis. In deze studie werd ook een significant verhoogde incidentie aangetoond voor ovarium, blaas en huidkanker (SIR 5.7, SIR 7.2 and SIR 2.8). De leeftijden van diagnose geven nu echter geen reden voor screening hierop. Talgkliertumoren, voorheen zeer sterk geassocieerd met Lynch syndroom, waren ook aanwezig in 2% van MAP patiënten. Tenslotte werd een significant verhoogde incidentie van borstkanker gevonden in de studie van Vogt et al (SIR 3.0; 95%CI 1.5-5.3), maar dit was alleen significant als het aantal borstkankers in plaats van het aantal aangedane vrouwen werd gewogen. De leeftijd van ontstaan gaf vooralsnog geen reden tot screeningsadviezen. Tegen een relatie tussen MUTYH en borstkanker pleit dat in twee grote case-control studies met in totaal meer dan 5000 borstkanker patiënten niet meer mono- of biallelische MUTYH mutatie dragers werden aangetoond dan in de controles [Zhang 2006 <sup>610</sup>, Beiner 2009 <sup>611</sup>]. MAP is een autosomaal recessief ziektebeeld. De aandoening uit zich daarom meestal in een enkele generatie (bij broers en zusters) (bij uitzondering in opeenvolgende generaties, bij een mogelijkheid als de partner van de patiënt gezonde mutatedrager is, zogenaamde pseudodominantie). Ook is de familieanamnese vaak negatief voor colorectaal carcinoom en adenomen en lijkt de aandoening dus sporadisch voor te komen.

#### 4. Patiënten met ≥ 10 colorectale adenomen zonder detecteerbare APC- of MUTYH-mutatie: adenomateuze polyposis e.c.i.

Patiënten die voldoen aan de criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus op basis van aantal adenomen, dat wil zeggen 60 jaar met > 10 colorectale adenomen en patiënten 70 jaar met 20 adenomen zonder detecteerbare APC- of MUTYH-mutaties kunnen FAP, AFAP, MAP of multipole sporadische adenomen hebben. Verder moet nog worden opgemerkt dat een aantal andere erfelijke tumorsyndromen met multipole intestinale adenomen (naast allerlei extra-intestinale manifestaties) gepaard kunnen gaan zoals bijvoorbeeld constitutioneel mismatch repair deficiency syndroom. De variatie in aantallen adenomen en leeftijd van diagnose in deze patiëntengroep is groot. Er zijn geen bruikbare gegevens in de literatuur over de diagnosestelling en/of behandeling van deze patiëntengroep. Intensievere follow-up is gewenst naarmate de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld lager is. Adviezen aangaande de surveillance van patiënten en eerstegraads familieleden worden beschreven in hoofdstuk [Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie](#).

#### Samenvatting: diagnostische kenmerken van polyposis

De fenotypische presentaties van FAP, AFAP en MAP overlappen elkaar: patiënten hebben meestal > 10-20 adenomen. In geval van klassieke FAP ontstaan deze adenomen op jonge leeftijd en worden het er uiteindelijk duizenden, terwijl bij AFAP en MAP de leeftijd waarop deze adenomen ontstaan hoger ligt en het aantal vaak veel kleiner (< 100) blijft.

In onderstaande tabel worden typische kenmerken van adenomateuze polyposis in vergelijking met sporadische adenomen in het colon weergegeven.

**Tabel 1. Diagnostische kenmerken van verschillende vormen van adenomateuze polyposis in vergelijking met sporadische adenomen in het colon of rectum.**

|                                 | adenomen<br>< 10 | adenomen<br>10-100 | adenomen<br>≥ 100 | leeftijd<br>van<br>diagnose | mutatie<br>in | Overerving<br>erfelijkheid |
|---------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------|
| <b>FAP</b>                      | -                | ±                  | +                 | 10-40 jr                    | APC-gen       | Autosomaal<br>dominant     |
| <b>AFAP</b>                     | -                | +                  | ±                 | 20-50 jr                    | APC-gen       | Autosomaal<br>dominant     |
| <b>MAP</b>                      | ±                | +                  | ±                 | 20-60 jr                    | MUTYH         | Autosomaal<br>recessief    |
| <b>Sporadische<br/>adenomen</b> | +                | ±                  | -                 | > 50 jr                     | -             | -                          |

#### Verwijscriteria

Ten aanzien van verwijscriteria, leeftijd en frequentie van screening en surveillance is geen prospectief onderzoek verricht. Adviezen hierover zijn grotendeels afgeleid van bovenstaande diagnostische criteria en

van internationale richtlijnen. Zie hiervoor hoofdstuk [Patiënt met poliepen](#).

### Conclusies:

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominant erfelijk ziektebeeld waarbij op jonge leeftijd multiële ( $\geq 100$ ) adenomen in het colon en rectum ontstaan. Deze patiënten hebben naast een vrijwel 100% risico op colorectaal carcinoom een verhoogd risico op duodenumcarcinoom, desmoïd tumoren en andere extra-intestinale aandoeningen. Bij 80-90% van deze patiënten is sprake van een aantoonbare pathogene mutatie in het *APC*-gen, bij 10-20% van de patiënten kan geen mutatie worden gevonden.

[Niveau 4](#): D Cruz-Correa 2003 [78](#), Gallatsatos 2006 [115](#)

Attenuated FAP (AFAP) is een fenotypisch milde vorm van FAP waarbij zowel de leeftijd waarop adenomen ontstaan hoger en het aantal adenomen lager ligt ( $< 100$ ) dan bij FAP.

[Niveau 3](#): C Burt 2004 [49](#), Hernegger 2002 [148](#), Sieber 2006 [299](#)

*MUTYH* geassocieerde polyposis (MAP) is een autosomaal recessief erfelijk ziektebeeld dat fenotypisch lijkt op AFAP en dat wordt veroorzaakt door bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen. Personen met een mono-allele mutatie (dat wil zeggen één gemuteerd *MUTYH*-gen) krijgen geen adenomateuze polyposis.

[Niveau 4](#): D Chow 2004 [60](#)

Indien in een familie een pathogene mutatie in het *APC*-gen bekend is of bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen gevonden zijn, geeft mutatie-analyse bij de overige familieleden definitief uitsluitel over het risico op de aandoening voor deze familieleden.

[Niveau 4](#): D Giardiello 2001 [121](#), Chow 2004 [60](#)

Bij een patiënt met tientallen colorectale adenomen is de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijk, maar niet altijd met behulp van genetisch onderzoek vast te stellen.

[Niveau 4](#): D Gallatsatos 2006 [115](#)

Indien er in een familie een persoon met  $\geq 100$  colorectale adenomen zonder pathogene mutatie in *APC* of *MUTYH* bekend is, worden alle eerstegraads familieleden als risicodragers beschouwd.

[Niveau 4](#): D Giardiello 2001 [121](#)

Voor een persoon met 10-100 adenomen in het colon waarbij bij mutatieanalyse geen pathogene mutatie in het *APC*- of *MUTYH*-gen gevonden wordt ('adenomateuze polyposis e.c.i'), zijn ten aanzien van surveillance en behandeling geen eenduidige adviezen in de literatuur aanwezig. Adviezen worden gegeven in hoofdstuk 6.4.3. Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie.

[Niveau 4](#): D mening werkgroep leden

Indien bij een persoon een pathogene mutatie in het *APC*-gen is gevonden of bi-allele pathogene mutaties in het *MUTYH*-gen zijn vastgesteld, dient endoscopische surveillance verricht te worden zodat tijdig een behandeling kan worden gestart.

[Niveau 4](#): D Giardiello 2001 [121](#), Chow 2004 [60](#)

### Overwegingen:

#### Diagnostiek bij familieleden

In principe worden alle eerstegraads familieleden van een patiënt met 'adenomateuze polyposis e.c.i' als risicodragers beschouwd en wordt endoscopische surveillance geadviseerd. Op welke leeftijd deze dient aan te vangen en of surveillance middels sigmoidoscopie of coloscopie moet geschieden is afhankelijk van het fenotype bij de index-persoon. Alle eerstegraads familieleden van patiënten met  $\geq 100$  adenomen zonder bekende pathogene mutatie moeten regelmatig ter diagnostiek een sigmoidoscopie of coloscopie ondergaan. Naarmate de leeftijd van deze personen hoger wordt en er nog geen multiële adenomen zijn aangetroffen wordt de kans dat deze persoon een predispositie heeft voor adenomateuze polyposis kleiner. Daarom kan de frequentie van de diagnostische endoscopieën boven de leeftijd van 50 jaar, als arbitraire leeftijdsgrens, verlaagd of uiteindelijk zelfs gestaakt worden.

In de overweging dat alle eerstegraads familieleden van patiënten met  $>100$  adenomen zonder bekende

pathogene mutatie moeten worden onderzocht, moet tevens mee worden gewogen of de betreffende patiënt solitair in een familie voorkomt of dat de familiestamboom wijst op een klassieke polyposis met autosomaal dominante overerving. In het eerste geval zouden in ieder geval de kinderen in aanmerking komen voor regelmatige endoscopische controle maar de ouders, broers en zusters mogelijk voor endoscopie met een lagere frequentie of zelfs voor eenmalige endoscopie. Als op hogere leeftijd, (arbitrair) boven de 50 jaar, nog geen adenomen worden aangetroffen is predispositie voor adenomateuze polyposis zeer onwaarschijnlijk.

#### Extra-intestinale verschijnselen

Bij een patiënt met 10 -100 adenomen is de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijk, maar niet altijd met behulp van genetisch onderzoek vast te stellen. Indien er aanvullende fenotypische kenmerken aanwezig zijn, bijvoorbeeld duodenumadenomen of multipale zogenaamde 'fundic gland' poliepen (cystische dilataties van het maagepitheel), maakt dit de diagnose AFAP of MAP waarschijnlijker.

#### Aantal adenomen

Het staat ter discussie of er leeftijdsgrenzen voor verwijzing moet worden gesteld, in combinatie met een bepaald cumulatief aantal poliepen. Dit lijkt ree el maar er is geen bewijs voor een dergelijke strategie. Arbitrair wordt in deze richtlijn gekozen voor een leeftijd < 60 jaar met > 10 adenomen en > 60 jaar met 20 adenomen. Bij 5-10% van de patiënten met 10 - 100 adenomateuze poliepen wordt een homozygote of compound heterozygote (bi-allele) MUTYH-mutatie gevonden [Grover 2012 [593](#)].

Er zijn geen gegevens te vinden of de diagnose adenomateuze polyposis het best kan worden vastgesteld aan de hand van het cumulatief aantal adenomen of van het aantal adenomen gevonden tijdens één coloscopie. Aangezien verschillende intervallen tussen endoscopieën tot verschillende aantallen adenomen bij surveillance zal leiden, wordt in deze richtlijn arbitrair voor een cumulatief aantal adenomen gekozen.

Chromo-endoscopie (het via de endoscoop appliceren van kleurstof op de darmmucosa) zou de nauwkeurigheid van een surveillance-endoscopie kunnen verhogen, doordat kleine en vlakke adenomen beter zichtbaar worden [Kiesslich 2001 [183](#), Brooker 2002 [38](#)].

#### MAP versus AFAP

Er worden door de verschillende experts andere adviezen voor de beginleeftijd en de frequentie van endoscopische surveillance bij MAP-patiënten gegeven. Ook al zijn er enige fenotypische verschillen tussen AFAP en MAP, dan nog lijkt het logisch en het meest praktisch om de surveillance-adviezen voor beide aandoeningen vooralsnog hetzelfde te houden.

#### POLE en POLD1 geassocieerde darmkanker en adenomateuze polyposis

Recent werd een ziektebeeld beschreven van multipale (enkele tot vele tientallen) adenomateuze colorectale poliepen en darmkanker op relatief jonge leeftijd, waarbij kiemlijnmutaties in *POLE* of *POLD1* werden aangetoond, inclusief *de novo* gevallen. Kiemlijnmutaties in *POLD1* lijken ook geassocieerd met endometriumcarcinoom. De ziektefrequentie is vooralsnog onduidelijk. [Palles 2013 [595](#), Valle 2014 [596](#)].

#### Centralisatie

Een nationale registratie voor polyposis patiënten leidde tot een significante afname van voorkomen van CRC in deze patiëntengroep [B low 2003 [43](#)]. Of gespecialiseerde, multidisciplinaire zorg tot een betere overleving van FAP-patiënten leidt is niet prospectief onderzocht maar is wel aannemelijk. Aangezien de counseling en behandeling van patiënten met adenomateuze polyposis complex is en hierbij diverse disciplines (onder andere MDL-arts, chirurg, kinderarts, klinisch geneticus en medisch oncoloog) betrokken zijn, is het van belang deze zorg in gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden. Op deze wijze zal de beste klinische zorg kunnen worden geboden, verkregen expertise worden onderhouden en kan wetenschappelijk onderzoek in het belang van deze patiënten worden verricht.

## **APC kiembaan mozaïcisme**

### **Uitgangsvraag**

Wat is de prevalentie van somatische mutaties in het APC-gen (kiembaan mozaïcisme) bij patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH-mutatie?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat bij adenomateuze polyposis patiënten zonder APC of MUTYH mutatie routinematig nader onderzoek naar kiembaanmozaïcisme door APC mutatie-analyse van multipole adenomen of tumoren onvoldoende effectief is.

De werkgroep is van mening dat als één van de ouders wordt verdacht mozaïek te zijn voor een APC-mutatie, kan worden overwogen hun kinderen van 12 jaar of ouder te testen op de aanwezigheid van een APC kiembaanmutatie.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Bij verschillende patiënten met een polyposis beeld zijn APC mutaties aangetoond in een deel van normale cellen, doordat een de novo mutatie is opgetreden tijdens de embryonale ontwikkeling [Necker 2011 <sup>570</sup>, Mongin 2012 <sup>571</sup>, Filipe 2009 <sup>568</sup>, Hes 2008 <sup>569</sup>, Aretz 2007 <sup>567</sup>, Schwab 2008 <sup>572</sup>]. Deze patiënten zijn mozaïek voor een APC mutatie. Deze mutaties kunnen in de reguliere analyse van kiembaanmutaties worden gemist, omdat daarbij wordt uitgegaan van een mutatie in 50% van de allelen en de technieken dus meestal te ongevoelig zijn. Omdat adenomen en tumoren bij patiënten met een kiembaanmozaïek ontstaan zijn uit cellen met de APC mutatie, is de mutatie in deze laesies wel in een voldoende hoog percentage van de allelen aanwezig. Omdat somatische tumorspecifieke APC mutaties in een hoog percentage van de colonadenomen en carcinen voorkomen is het vinden van een APC-mutatie in een laesie meestal geen indicatie voor een APC-mozaïek. Als dezelfde APC-mutatie in meerdere primaire laesies wordt gevonden is het waarschijnlijk dat de patiënt ook in normaal weefsel mozaïek is voor deze mutatie. Alleen indien een dergelijke mutatie ook voorkomt in de geslachtscellen is de patiënt kiembaanmozaïek en hebben de kinderen een verhoogd risico op een kiembaan APC mutatie.

### Literatuurbespreking

Slechts in één studie werd systematisch onderzocht in hoeverre APC mutatie-analyse op adenomen kan bijdragen aan de detectie van APC kiembaan mozaïcisme. De studie van Mongin was een prospectieve cohort studie waarin 38 patiënten met meer dan 40 adenomen of meer dan 20 poliepen, en zonder APC of MUTYH mutatie, nogmaals onderzocht werden op genetische origine van de ziekte [Mongin 2010 <sup>571</sup>]. Van de 38 patiënten werden er 17 verdacht op mozaïcisme, door het ontbreken van een familiegeschiedenis. Deze 17 patiënten werden op mozaïcisme onderzocht. Bij één van deze patiënten werd een duidelijke kiembaanmutatie gevonden, die bij een eerdere analyse op kiembaan DNA ontbrekend was gemist. Uit de beschreven resultaten is het onduidelijk bij hoeveel patiënten de analyse op adenomen succesvol was. De auteurs beschrijven één kiembaanmozaïek die is gedetecteerd nadat bij een kind een kiembaan APC mutatie was vastgesteld.

## Conclusies:

Gebaseerd op één studie van laag niveau is de prevalentie van mozaïcisme 2,6% (95%CI: 0-14%).

## Overwegingen:

Voor een betrouwbare analyse op APC mozaïeken is mutatie-analyse van het volledige APC gen essentieel. Een dergelijke analyse is nog niet standaard op formale gefixeerd materiaal. Een volledige analyse van het APC-gen op vriesmateriaal is logistiek lastig en wordt vaak belemmerd door een laag tumorcelpercentage.

Om kiembaanmozaïsme op te sporen is het alternatief om analyse op kiembaanmutaties bij kinderen van de patiënt te doen die wordt verdacht van een APC-mozaïsme. Eventueel gevolgd door gerichte analyse van meerdere formale gefixeerde adenomen

# Behandeling

## 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.

## Colon en rectum

### Aanbevelingen:

#### Surveillance tot aan colectomie

Er wordt geadviseerd om bij mutatiedragers of risicodragers van klassieke FAP regelmatig endoscopische surveillance te verrichten: vanaf 10-12 jaar één keer per 2 jaar middels sigmoïdoscopie.

Er wordt geadviseerd bij mutatiedragers of risicodragers van AFAP of MAP endoscopische surveillance te verrichten: vanaf 18 jaar één keer per twee jaar middels coloscopie.

#### Behandeling voorafgaand aan de colectomie

De werkgroep is van mening dat de aangewezen behandeling voor patiënten met adenomateuze polyposis proctocolectomie is. Voorafgaand aan deze operatie is endoscopische of medicamenteuze behandeling niet geïndiceerd.

#### Chirurgische opties: (procto)colectomie

Een proctocolectomie is geïndiceerd bij alle patiënten met adenomateuze polyposis bij wie het aantal en de grootte van de poliepen adequate surveillance van het colon en het rectum onmogelijk maken of een (colo)rectaalcarcinoom hebben. Voor een colectomie en ileorectale anastomose (IRA) kan worden gekozen indien er minder dan 20 adenomen in het rectum zijn en er bereidheid is op adequate endoscopische follow-up. De operatie wordt bij voorkeur uitgesteld tot na de middelbare-schoollleeftijd.

Patiënten die een attenuated FAP hebben vormen een groep waarbij een colectomie met een IRA een optie blijft.

#### Operatie technieken

Met betrekking tot de anastomose techniek, mucosectomie en handgeknoopt versus dubbele stapeling, is onvoldoende bewijs voorhanden om een duidelijke aanbeveling voor één van beide procedures te doen. Beide technieken hebben voor- en nadelen, en keuze dient mede af te hangen van aantal en grootte van de adenomen in de meest distale 2 cm van het rectum en de functionaliteit met betrekking tot continentie.

Een laparoscopische proctocolectomie met IPAA heeft zowel korte als lange termijn voordelen ten opzichte van een open procedure en is daarom de techniek van eerste keuze indien er geen technische of medische contra-indicaties zijn.

#### Surveillance na colectomie

Na subtotale colectomie bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van het rectosigmoïd, frequentie is mede afhankelijk van aantal en grootte van adenomen in rectum.

Na proctocolectomie met ileo-anale pouch bestaat een indicatie voor ½-1 jaarlijkse surveillance van de pouch en cuff. Een en ander is afhankelijk van het aantal poliepen dat wordt gevonden.

#### Behandeling na colectomie

De werkgroep is van mening dat grotere adenomen (> 5 mm) in restrectum, pouch of cuff endoscopisch verwijderd dienen te worden. Indien dit onmogelijk is dient chirurgische behandeling overwogen worden.

Bij patiënten met multipole adenomen in restrectum of pouch kan chemopreventie met behulp van NSAID's geadviseerd worden.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Bij patiënten met klassieke adenomateuze polyposis ontstaan geleidelijk honderden tot duizenden adenomen in het colon en rectum. Indien onbehandeld leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom op een leeftijd van gemiddeld 35-45 jaar. Dit betekent dat alle patiënten met klassieke FAP een colectomie moeten ondergaan. Er dient echter per individuele patiënt een beslissing genomen te worden over het tijdstip en het type van de operatie. Endoscopische surveillance is geïndiceerd vanaf jonge leeftijd of vanaf het moment dat klinisch de diagnose adenomateuze polyposis gesteld wordt. Indien er multipole grotere poliepen ontstaan komt er een moment dat endoscopische

surveillance niet meer betrouwbaar is en colectomie de aangewezen behandeling is geworden [Giardiello 2001 [121](#), Kartheuser 2006 [172](#)]. Na deze operatie is het van belang dat zowel het restcolon als een eventuele pouch regelmatig endoscopisch gecontroleerd worden op adenomen, om de kans op een colorectaal of pouch-carcinoom verder te reduceren. Helaas wordt soms daarna een aanvullende behandeling (medicamenteus, endoscopisch of chirurgisch) ook wenselijk of noodzakelijk. Voor patiënten met AFAP en MAP zijn de adviezen minder strikt en sterk afhankelijk van het klinisch beeld: meestal komen deze personen op den duur aan een subtotale colectomie toe, maar soms zal het mogelijk zijn om ontwikkeling van colorectaal carcinoom door regelmatige poliepectomieën te voorkomen.

### Literatuurbespreking

#### Endoscopische surveillance tot aan colectomie

Endoscopische surveillance wordt geïndiceerd geacht vanaf het moment dat:

- de klinische diagnose adenomateuze polyposis wordt gesteld,
- de aanleg voor adenomateuze polyposis op DNA-niveau wordt vastgesteld (in principe vanaf 10-12 jarige leeftijd) of
- de aanleg door middel van presymptomatische DNA-diagnostiek niet uitgesloten kan worden (indien er namelijk bij de indexpatiënt geen pathogene mutatie gevonden is, 50% risicodragers).

Gezien de leeftijd waarop adenomen in het colon en rectum ontstaan, wordt door experts geadviseerd bij klassieke FAP op 10- tot 12-jarige leeftijd te beginnen met 2-jaarlijkse sigmoïdoscopie [Giardiello 2001 [121](#), The Polyposis Registry [263](#)]. In geval van attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP) wordt geadviseerd surveillance op 18-jarige leeftijd te starten met 2-jaarlijkse coloscopie [Giardiello 2001 [121](#), The Polyposis Registry [263](#)]. Voor *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP) worden dezelfde surveillance adviezen gegeven.

#### Behandeling voorafgaand aan colectomie

Bij adenomateuze polyposis is er geen plaats voor primaire endoscopische behandeling van de colonadenomen. Mogelijke uitzonderingen op deze regel zouden kunnen worden gemaakt voor (oudere) patiënten met een zeer milde vorm van polyposis (AFAP of MAP). Patiënten met AFAP of MAP met slechts enkele poliepen, kunnen goed middels coloscopie en polypectomie worden vervolgd. [Vasen 2008]. Voor primaire chemopreventie met NSAID's lijkt vooralsnog evenmin een rol te bestaan. In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek onder 41 jonge *APC*-mutatiedragers die bij aanvang van het onderzoek geen adenomen hadden leidde behandeling met sulindac niet tot een significante vertraging in het ontstaan van rectum-adenomen [Giardiello 2004 [122](#)].

### Chirurgische opties

Er zijn drie chirurgische opties voor patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP):

- proctocolectomie met ileo-anaal pouch anastomose (IPAA),
- colectomie met ileorectale anastomose (IRA),
- proctocolectomie met eindstandig ileostoma (EIS).

In tabel 1 zijn de voor- en nadelen van de verschillende operatietechnieken samengevat.

#### *Ad 1 Proctocolectomie met ileo-anaal pouch anastomose (IPAA)*

De techniek om de ileum-pouch met het anale kanaal te anastomoseran, bestond in het begin van de jaren tachtig uit een mucosectomie en handgeknoopte anastomose. Daarna werd anastomosering met behulp van de 'dubbele stapeling' techniek geïntroduceerd. Hiermee werd de procedure eenvoudiger en korter in tijd; ook de functionele resultaten waren beter [Kartheuser 2006 [172](#)]. Nadeel van de dubbele stapeling techniek is het risico op achterlaten van rectumslijmvlies en daarmee ook een risico op ontwikkeling van adenomen en zelfs carcinoom [Slors 1995 [303](#), Vrouwenraets 2004 [336](#)]. Ook de klassieke mucosectomie heeft echter een risico op achterlaten van rectummucosa en ontwikkeling van poliepen. Er is een risico van 31-51% binnen 7-10 jaar na de dubbele stapeling techniek in vergelijking met een risico van 10-22% voor de mucosectomie en handgeknoopte anastomose ( $p = 0.03$ ) [Van Duijvendijk 1999a [95](#)].

#### *Ad 2 Colectomie en ileorectale anastomose (IRA)*

De IRA is, in vergelijking met IPAA, een relatief eenvoudige procedure met weinig complicaties en goede functionele resultaten met betrekking tot defaecatie-frequentie en continentie [Setti-Carraro 1996 [293](#), Van Duijvendijk 1999b [96](#), Van Duijvendijk 2000 [97](#)]. Daarnaast is de kans op postoperatieve seksuele en

blaasstoornissen nihil. Tussen patiëntengroepen die een IRA dan wel een IPAA hebben ondergaan kon geen verschil in kwaliteit van leven worden aangetoond [Aziz 2006 <sup>16</sup>]. Het belangrijkste risico van de IRA is de ontwikkeling van een maligniteit in het achtergebleven rectum. Als er progressie van de polyposis in het rectum is kan alsnog een proctectomie geïndiceerd zijn. Het percentage patiënten dat tijdens follow-up een rectumcarcinoom ontwikkelt wordt in de literatuur opgegeven tussen 0-37%, hetzelfde percentage als voor patiënten die alsnog een proctectomie moeten ondergaan [de Cosse 1992 <sup>74</sup>, Nugent 1992 <sup>242</sup>, Vasen 1996 <sup>327</sup>].

De kans, dat bij een patiënt in de toekomst alsnog een proctectomie moet worden verricht wordt zowel door het genotype als door het fenotype bepaald [Setti-Carraro 1996 <sup>293</sup>, Vasen 1996 <sup>327</sup>]. Church vond een risico op het alsnog moeten ondergaan van een proctectomie tijdens de follow-up van 7,5% bij patiënten met minder dan 5 rectumadenomen en minder dan 100 colonadenomen maar bij geen van deze patiënten in verband met een carcinoom [Church 2001 <sup>61</sup>]. Patiënten met 5-20 rectumadenomen hadden een kans op proctectomie van 13%, wanneer er meer dan 20 adenomen waren nam die kans toe tot 53% [Sinha 2010 <sup>583</sup>].

### Ad 3 Proctocolectomie met eindstandig ileostoma (EIS)

In geval van een EIS kan in gespecialiseerde centra gekozen worden voor een 'continent' ileostoma (Kock pouch), waarbij een reservoir wordt gemaakt van het laatste deel van het ileum dat met een catheter te legen is. EIS is een procedure die sinds de introductie van de ileo-anale pouch procedure nauwelijks meer wordt toegepast als primaire behandeling; deze procedure wordt daarom in dit hoofdstuk verder buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 1. Voor- en nadelen van verschillende operatietechnieken voor FAP [Church 2006] <sup>64</sup>.**

| Operatie    | Indicaties                                                                          | Contra-indicaties                                            | Voordelen                                                                                     | Nadelen                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IPAA</b> | > 20 rectumadenomen<br>Colon- of rectumcarcinoom                                    | Slechte anale sfincterfunctie<br>Geavanceerd rectumcarcinoom | Zeer gering risico op rectumcarcinoom<br>Voorkomt permanent ileostoma                         | Surveillance noodzakelijk<br>Ook in pouch of op naad kunnen recidief poliepen en carcinoom voorkomen en opnieuw operatief ingrijpen kan noodzakelijk zijn.<br>Continentie minder<br>Complexe procedure<br>Tijdelijk stoma kan noodzakelijk zijn |
| <b>IRA</b>  | < 20 rectumadenomen                                                                 | Colon- of rectumcarcinoom                                    | Gemakkelijke operatie laparoscopisch mogelijk<br>Goede functie                                | Laat rectum in situ met carcinoomrisico<br>Lagere levensverwachting ten gevolge van risico op rectumcarcinoom<br>Surveillance noodzakelijk<br>Mogelijk in tweede instantie alsnog proctectomie noodzakelijk                                     |
| <b>EIS</b>  | > 20 rectumadenomen<br>Slechte anale sfincterfunctie<br>Geavanceerd rectumcarcinoom | Patiëntenvoorkeur                                            | Kleinste risico op GI carcinoom<br>Kleinste complicatierisico en kleinste kans op re-operatie | Blijvend stoma<br>Mogelijke stoma-dysfunctie of hernia                                                                                                                                                                                          |

Chirurgie voor patiënten met FAP is meestal profylactisch en daarnaast betreft het een jonge patiëntengroep. Laparoscopische procedures zijn daarom voor deze patiëntengroep een aantrekkelijk alternatief voor laparotomie. Het gaat hierbij om de korte termijn voordelen postoperatief in de vorm van versneld herstel [Vennix 2014]. Voorts is er een lange termijn voordeel van laparoscopische colorectale chirurgie in de vorm van lager percentage littekenbreuken en adhesie gerelateerde dunne darm obstructie [Bartels 2014 <sup>573</sup>]. Er zijn aanwijzingen dat de fertiliteit na laparoscopische IPAA beter is dan na open IPAA,

wat relevant is voor de jonge vrouwelijke FAP patiënten [Bartels 2012 <sup>574</sup>]. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat open chirurgie een hogere kans op het ontwikkelen van desmoïden geeft dan na laparoscopische chirurgie, zie ook hoofdstuk [Desmoïdtumoren](#) [Vitellaro 2014<sup>587</sup>]. Er is ook een gerandomiseerde trial waarin de laparoscopische IPAA wordt vergeleken met de open techniek, bij 30 patiënten [Maartense 2004 <sup>209</sup>]. De conclusie van deze trial is dat een laparoscopische IPAA technisch mogelijk is met gelijkblijvende morbiditeit. Postoperatief was er geen significant verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. De patiënten in de laparoscopische groep het cosmetische resultaat wel significant beter.

### Surveillance na colectomie

#### *Surveillance na IRA*

Er bestaat een relatie tussen de ernst van de rectale polyposis (het aantal adenomen) en de kans op een rectumcarcinoom na IRA. De kans op een rectumcarcinoom na IRA wordt afhankelijk van de endoscopische surveillance op 12-43% geschat, maar het betreft hier oude series waarin veel patiënten met multipole rectumadenomen zaten die tegenwoordig een IPAA zouden krijgen [de Cosse 1992 <sup>74</sup>, Nugent 1992 <sup>242</sup>, Vasen 1996 <sup>327</sup>, Bertario 2000 <sup>25</sup>, Church 2001 <sup>61</sup>, Church 2003 <sup>62</sup>]. Er zijn geen prospectieve onderzoeken gepubliceerd waarin de optimale frequentie van endoscopische surveillance van het restrectum na een IRA is bestudeerd. Experts adviseren een halfjaarlijkse tot éénjaarlijkse surveillance middels rectosigmoidoscopie [Giardiello 2001 <sup>121</sup>, Church 2003 <sup>63</sup>].

#### *Surveillance na IPAA*

Patiënten met FAP hebben na een colectomie met ileo-anale pouchreconstructie (IPAA) nog steeds een risico op adenomen en carcinomen [Friederich 2008 <sup>584</sup>]. Deze kunnen ontstaan in het natieve colonslijmvlies op de ileo-anale naad of in de pouch zelf [Kartheuser 2006 <sup>172</sup>]. Het risico op adenomen ter plaatse van de ileo-anale naad is groter bij de dubbel-gestapelde pouch dan bij de handgenaaide pouch. In een internationale studie van Van Duijvendijk was het cumulatief risico op adenomen na een follow-up van 7 jaar 31% versus 10% [Van Duijvendijk 1999a <sup>95</sup>]. In een Amerikaans onderzoek was het cumulatief risico op adenomen na een follow-up van 4 tot 6 jaar 28% versus 14% [Remzi 2001 <sup>271</sup>]. De kans op adenomen in de pouch neemt vanaf het tijdstip van operatie geleidelijk toe, waarbij prevalenties van 8-62% zijn gerapporteerd [Kartheuser 2006 <sup>172</sup>]. In een Nederlandse studie ontwikkelden 45% van de patiënten een adenoom. Maligne ontaarding hiervan was echter zeldzaam (1% na 10 jaar), wat mogelijk ook het gevolg is van de adequate controles met poliepectomieën [Friederich 2008 <sup>584</sup>].

Er zijn geen prospectieve onderzoeken gepubliceerd over de effectiviteit van surveillance bij patiënten met een IPAA. Toch wordt jaarlijkse endoscopische surveillance van de pouch geadviseerd [Kartheuser 2006 <sup>172</sup>, Church 2006 <sup>64</sup>]. Enkele auteurs adviseren het interval te verkorten tot een half jaar als er adenomen met ernstige dysplasie aanwezig zijn [Kartheuser 2006 <sup>172</sup>].

#### *Surveillance na proctocolectomie met ileostoma*

Er zijn enkele patiënten beschreven met adenomen in het ileostoma. De kans, dat adenomen in het ileostoma ontstaan lijkt echter gering [Attanoos 1995 <sup>15</sup>].

### Behandeling van adenomen na colectomie

#### *Adenomen na IRA*

Volgens experts is regelmatige surveillance van het rectum noodzakelijk. Hierbij zouden grote adenomen (> 5 mm) endoscopisch verwijderd moeten worden en bij hoog-risico adenomen (met hooggradige dysplasie of > 20 in aantal) zou een proctectomie verricht moeten worden [Church 2006<sup>64</sup>].

Ook het aantal poliepen kan een reden zijn voor het adviseren van een proctectomie.

Er lijkt een rol te bestaan voor chemopreventie bij patiënten met FAP die na een subtotale colectomie met ileorectale anastomose multipole rectumadenomen hebben. In deze groep zijn enkele dubbelblinde gecontroleerde studies gepubliceerd [Steinbach 2000 <sup>310</sup>, Labayle 1991 <sup>193</sup>, Higuchi 2003 <sup>149</sup>] waarbij NSAID's of eicosapentaeenzuur een gunstig effect op de dichtheid van de adenomen hadden [Steinbach 2000 <sup>310</sup>, Labayle 1991 <sup>193</sup>, Higuchi 2003 <sup>149</sup>]. Er is echter geen bewijs dat hiermee het risico op een rectumcarcinoom afneemt, aangezien er alleen korte-termijn studies zijn gerapporteerd. Er zijn zelfs rectumcarcinomen beschreven tijdens toediening van een NSAID [Meyskens 2002 <sup>222</sup>]. Het is ook nog onduidelijk of de remming van de adenoomgroei door NSAID's een tijdelijk of blijvend effect is. Voorts is de therapietrouw bij NSAID-gebruik niet optimaal en moest in de prospectieve onderzoeken een belangrijk deel van de patiënten de medicatie staken wegens bijwerkingen. Alle NSAID's hebben risico's bij korte en langere termijn gebruik, waaronder gastro-intestinale complicaties (ulcuslijden) en nierfunctiestoornissen.

#### *Adenomen na IPAA*

Er zijn slechts enkele case-reports verschenen over de endoscopische behandeling van adenomen in de pouch. Het lijkt voor de hand te liggen dezelfde indicaties voor operatieve behandeling als bij IRA aan te houden. Experts adviseren pouch-excisie te overwegen indien het aantal adenomen groot wordt (waardoor surveillance moeilijk wordt), evenals bij adenomen met hooggradige dysplasie [Kartheuser 2006 [172](#)]. Adenomen op de ileo-anale naad van de pouch zijn endoscopisch lastig te verwijderen, maar kan in centra met expertise met een transanale chirurgische of endoscopische resectie worden verricht. Bij een grote rand natief colonslijmvlies met multiële adenomen valt een re-operatie van de pouch te overwegen [Kartheuser 2006 [172](#)].

Over medicamenteuze secundaire profylaxe van adenomen bij pouches zijn geen prospectieve studies beschreven. Vooralsnog lijkt er geen plaats voor medicamenteuze interventie.

## Conclusies:

### Endoscopische surveillance tot aan colectomie

In geval van klassieke FAP in de familie wordt door de werkgroep surveillance vanaf 10 tot 12 jaar middels sigmoidoscopie geadviseerd.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001 [121](#), Polyposis Registry 2006 [263](#)

In geval van AFAP in de familie wordt door de werkgroep surveillance vanaf 18 jaar middels coloscopie geadviseerd. Voor MAP wordt in de literatuur een zelfde surveillance schema als bij AFAP geadviseerd.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001 [121](#), Polyposis Registry 2006 [263](#), Vasen 2008, mening werkgroepleden

### Behandeling voorafgaand aan de colectomie

Gezien het hoge risico op colorectaal carcinoom is de aangewezen behandeling voor patiënten met klassieke adenomateuze polyposis een (procto)colectomie. Op basis van de bevindingen bij endoscopische surveillance kan het moment van operatie worden bepaald.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001 [121](#), Kartheuser 2006 [172](#)

De werkgroep is van mening dat er voorafgaand aan colectomie bij FAP geen indicatie voor endoscopische of medicamenteuze behandeling bestaat.

**Niveau 4:** C Giardiello 2004 [122](#), D Fornasari 2006 [109](#), Leite 2005 [197](#)

### Chirurgische opties

De werkgroep is van mening dat een (procto)colectomie is geïndiceerd bij alle patiënten met adenomateuze polyposis bij wie het aantal en de grootte van de poliepen adequate surveillance van het colon onmogelijk maken. De operatie wordt bij voorkeur uitgesteld tot volwassen leeftijd, maar het optimale tijdstip kan per patiënt verschillen.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001 [121](#), Kartheuser 2006 [172](#)

### De keuze van de operatie

Er zijn aanwijzingen dat de keuze van de operatie, colectomie en ileorectale anastomose (IRA) versus proctocolectomie met ileo-anale pouch anastomose (IPAA), bepaald dient te worden door het aantal poliepen in het rectum. Meer dan 20 adenomen, grote poliepen (> 5 mm), tapijtvorming van poliepen en ernstige dysplasie zijn goede redenen om primair een IPAA te adviseren.

**Niveau 3:** C Church 2003 [62](#), D Church 2006 [64](#)

Het is aangetoond dat bij IPAA zowel de mucosectomie met handgeknoopte anastomose als de anastomose met de dubbele stapeling techniek een risico heeft op achterblijven van rectum-mucosa en daarmee op ontwikkeling van poliepen en zelfs maligniteit. Dit risico is bij de dubbele stapeling techniek significant hoger. De dubbele stapeling techniek is echter eenvoudiger en sneller uit te voeren en geeft betere functionele resultaten. Een keuze voor één van beide technieken zal ook te maken hebben met het aantal poliepen in het meest distale deel van het rectum.

**Niveau 2:** B Van Duijvendijk 1999 [96](#), Remzi 2001 [271](#)

De werkgroep is van mening dat bij recidief poliepen in de ano-rectale cuff het vaak mogelijk is deze poliepen endoscopisch te verwijderen. Indien dit niet mogelijk blijkt is chirurgisch transanaal strippen van achtergebleven mucosa na de dubbele stapeling techniek is vaak mogelijk.

**Niveau 4:** D mening werkgroepleden

Laparoscopische colectomie met pouch reconstructie is de operatie van keuze. Het heeft de korte en lange

termijn voordelen postoperatief in de vorm van versneld herstel, een lager percentage littekenbreuken en adhesie gerelateerde dunne darm obstructie en minder fertiliteitsproblemen. Daarnaast is er niet alleen is het cosmetisch resultaat bij laparoscopische resectie beter, maar er zijn aanwijzingen dat ook het mogelijk risico op intra-abdominale desmoïdtumoren lijkt lager.

**Niveau 3:** Vennix 2014 [586](#), Bartels 2014 [573](#) en 2012 [574](#), Maartense 2004 [209](#), Vitellaro 2014 [587](#)

#### Surveillance na colectomie

Na subtotale colectomie met IRA adviseert de werkgroep ½ - 1 jaarlijkse surveillance van het rectosigmoïd.

**Niveau 4:** D Giardello 2001 [121](#), Polyposis Registry 2006 [263](#)

Na totale colectomie met ileo-anale pouch adviseert de werkgroep ½-1 jaarlijkse surveillance.

**Niveau 4:** D Kartheuser 2006 [172](#), Church 2006 [64](#)

De werkgroep is van mening dat er geen advies kan worden gegeven over surveillance van het stoma en terminaal ileum na proctocolectomie en eindstandig ileostoma. Adenomen met hooggradige dysplasie kunnen wel voorkomen in dit gebied, maar de prevalentie lijkt laag.

**Niveau 4:** D Attanoos 1995 [15](#)

#### Behandeling na colectomie

De werkgroep is van mening dat in geval van adenomen in het rest-rectum of de pouch na colectomie kunnen deze endoscopisch verwijderd worden. Indien deze op de ileo-anale naad ontstaan, en multipel of groot zijn, dient chirurgische mucosaresectie overwogen te worden.

**Niveau 4:** D Church 2006 [64](#), Karthauser 2006 [172](#)

De werkgroep is van mening dat er mogelijk een rol bestaat voor chemopreventie met behulp van NSAID's bij patiënten met adenomen in het restrectum na ileorectale anastomose. Aangezien er alleen korte-termijn studies zijn verricht is er echter geen bewijs dat hiermee het risico op een rectumcarcinoom afneemt en er zijn wel bijwerkingen.

**Niveau 3:** B Steinbach 2000 [310](#), Labayle 1991 [193](#), Higuchi 2003 [149](#)

#### **Overwegingen:**

Aangezien de operatieve ingrepen bij FAP hoog-complexe, laag-volume type chirurgie betreffen, dienen genoemde operaties bij patiënten met adenomateuze polyposis in expertisecentra te worden verricht.

#### Proctocolectomie

Proctocolectomie en een IPAA heeft de voorkeur als een primaire operatie voor FAP patiënten die geen technische of medische contra-indicaties hebben om deze operatie te ondergaan.

De keuze voor een proctocolectomie wordt gemaakt, omdat de kans om een aanvullende proctectomie binnen 30 jaar te moeten ondergaan ongeveer 50% is. De operatie wordt bij voorkeur uitgesteld tot na de middelbare-schoolleeftijd.

#### Colectomie en ileorectale anastomose (IRA)

Het cumulatieve risico op een rectumcarcinoom is 24% op 30 jaar na colectomie met IRA en de kans om ten gevolge van een rectumcarcinoom te overlijden 30 jaar na colectomie met IRA is 9%. [Koskenvuo 2014 [575](#)].

Indien er minder dan 20 adenomen in het rectum aanwezig zijn dan is IRA op indicatie eventueel een optie [Koskenvuo 2010].

Patiënten die een attenuated FAP hebben vormen een groep waarbij een colectomie met een IRA een optie blijft. [Knudsen 2010 [578](#)]. Bij een subgroep van patiënten met FAP met een milder fenotype, attenuated FAP, wordt een profylactische colectomie en ileorectale anastomose aanbevolen op de leeftijd van 20-25 jaar [Knudsen 2010 [578](#)].

Er is geen prospectief onderzoek naar de waarde van de verschillende surveillance-adviezen voorhanden. De adviezen zijn gebaseerd op pragmatische overwegingen en gegevens over de leeftijd waarop de adenomen bij de meeste polyposis-patiënten ontstaan. Uitzonderingen zouden kunnen worden gemaakt. Bijvoorbeeld door eerder te starten met surveillance in families waarin coloncarinomen op zeer jonge leeftijd zijn voorgekomen, zoals beschreven voor personen met de 1309-deletie van het APC-gen.

Een studie uit Finland liet zien dat uiteindelijk de helft van de patiënten met een IRA uiteindelijk een proctocolectomie ondergaat. Een kwart van de patiënten onderging de proctocolectomie in verband met een maligniteit of verdenking op maligniteit in het rectum [Koskenvuo 2014 <sup>575</sup>].

Chromo-endoscopie maakt kleine adenomen beter zichtbaar <sup>38 183</sup>. Het betreft een gemakkelijk toepasbare techniek die bijvoorbeeld van belang zou kunnen zijn bij het stellen van een diagnose bij een persoon met adenomateuze polyposis zonder pathogene mutatie in de familie (als er nog slechts heel kleine adenomen zijn).

Er lijkt bij patiënten met status na proctocolectomie en eindstandig ileostoma een laag risico op poliepen en carcinomen in het ileum te bestaan. Derhalve wordt voor deze personen op dit moment geen ileum-surveillance geadviseerd, tenzij er sprake is van een Koch's pouch.

In een Italiaanse studie werd bij 13% van de patiënten die een open colectomie hadden ondergaan een desmoïd binnen 5 jaar gediagnosticeerd. Bij de laparoscopische groep was dat slechts 4% [VitellaroDe 2014 <sup>587</sup>].

## Duodenum

### Aanbevelingen:

#### Endoscopische surveillance

Bij FAP, AFAP en MAP-patiënten wordt endoscopische surveillance van het duodenum met voor- en zijwaartssijkende endoscoop geadviseerd. Hiermee dient men op 25-30-jarige leeftijd te beginnen.

Voor eerstegraads familieleden van patiënten met polyposis zonder APC of MUTYH mutatie met 10-20 adenomen en <55 jaar óf met 20-100 adenomen wordt coloscopische surveillance 1 x per 3 jaar en gastroscopische surveillance 1 x per 5 jaar geadviseerd. Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan worden overwogen om vanaf een leeftijd van 65 jaar te stoppen met de surveillance.

Bij elke endoscopie wordt geadviseerd ter beoordeling van de ernst van de duodenale polyposis de Spigelman-classificatie te worden bepaald op basis van het tellen, opmeten en bioteren van de poliepen.

De frequentie van duodenum-surveillance is afhankelijk van de ernst van de duodenale polyposis zoals vastgesteld middels het Spigelman-stadium ( zie tabel 1).

**Tabel 1. Surveillance-intervallen voor endoscopische surveillance van het duodenum bij FAP, AFAP en MAP-patiënten.**

| Spigelman-stadium | Interval                            |
|-------------------|-------------------------------------|
| 0 & I             | 5 jaar                              |
| II                | 3 jaar                              |
| III               | 1 jaar                              |
| IV                | overweeg behandeling, anders ½ jaar |

Bij deze surveillance gastroduodenoscopieën wordt geadviseerd ook inspectie van de maag uit te voeren. Bij deze patiënten is in de fundus en het corpus meestal sprake van fundic gland polyps waartussen zich adenomen kunnen bevinden. In het antrum komen eveneens adenomen voor.

#### Behandeling

Geadviseerd wordt behandeling van duodenale polyposis te overwegen bij patiënten met een Spigelman-stadium IV, een hooggradisch dysplastisch adenoom, advanced adenoom, groot adenoom of papil-adenoom.

De werkgroep is van mening dat behandeling van duodenale polyposis in een centrum met expertise in endoscopische behandeling van het duodenum, pancreas- en duodenumchirurgie plaats hoort te vinden.

De werkgroep is van mening dat radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bij FAP

bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een aanzienlijke mortaliteit en hoge morbiditeit. En daarna weer opnieuw kans rondom de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose.

Er wordt geadviseerd endoscopische behandeling van FAP-patiënten met duodenale polyposis Spigelman stadium IV, hooggradig dysplastisch adenoom, een groot adenoom, advanced adenoom of papiladenoom uit te voeren. Bij endoscopisch niet resectabele adenomen of bij maligniteiten is een chirurgische resectie geïndiceerd.

De werkgroep is van mening dat chemopreventie met behulp van COX-2 antagonisten bij patiënten met ernstige duodenale polyposis kan worden overwogen. Er zijn echter nog geen lange-termijn effecten van deze behandeling bekend.

### **Literatuurbespreking:**

#### Risico op duodenumcarcinoom

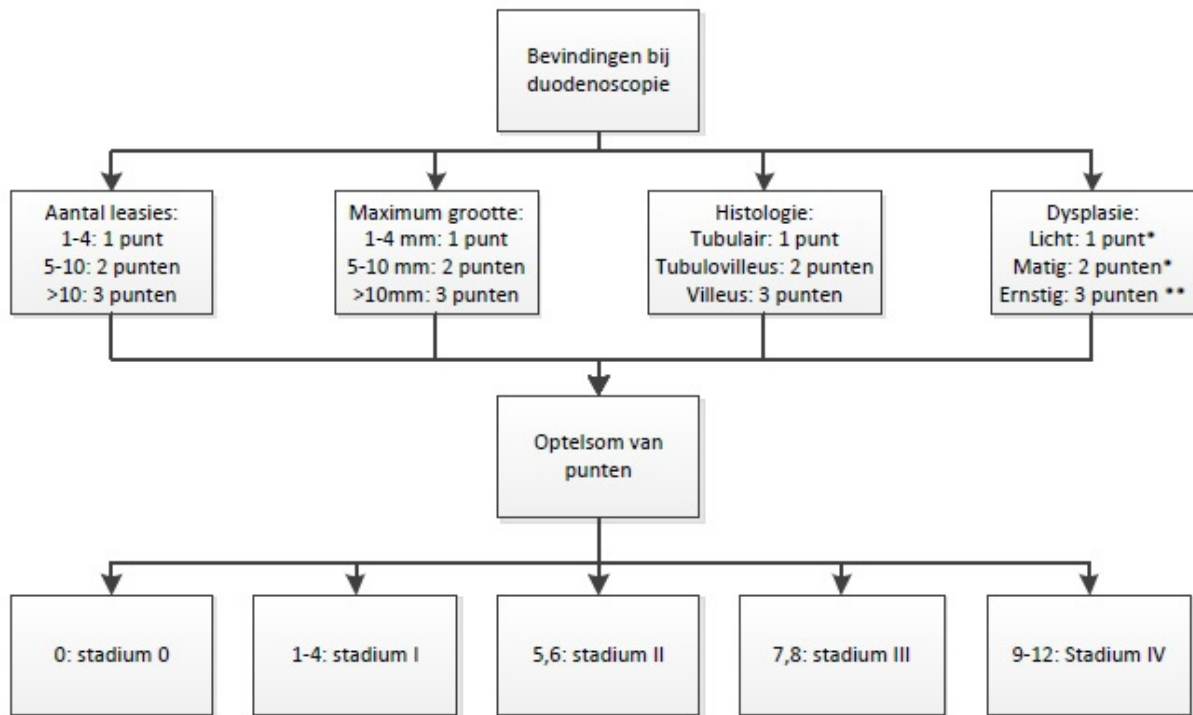
Het tijdig verrichten van een profylactische colectomie bij patiënten met FAP heeft geleid tot een sterke afname in de incidentie van colorectaal carcinoom bij deze patiënten en daardoor tot een verbeterde prognose [Bulow 1995 [42](#)]. In de afgelopen decennia zijn de doodsoorzaken van patiënten met FAP dan ook geleidelijk veranderd; desmoïdumoren en duodenumcarcinomen zijn de belangrijkste doodsoorzaken [Arvanitis 1990 [12](#)]. Duodenale poliepen komen bij ongeveer 90% van de patiënten met FAP voor, duodenumcarcinoom bij slechts ongeveer 5% van alle patiënten [Bulow 2004 [44](#), Saurin 2002 [285](#)]. Een gevorderde leeftijd en een mutatie in de centrale regio van het *APC*-gen zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van ernstige duodenale polyposis [Spigelman 1989 [307](#)]. Om het risico op duodenumcarcinoom vast te stellen wordt regelmatige endoscopische surveillance geadviseerd.

#### Spigelman classificatie

De ernst van de duodenale polyposis wordt bepaald aan de hand van een endoscopisch en histologisch scoringssysteem: de Spigelman-classificatie [Spigelman 1989 [307](#)]. In deze classificatie worden punten gegeven voor het aantal, de maximale grootte, de histologische opbouw en de mate van dysplasie van de duodenale laesies met een score van 0-12 punten resulterend in oplopende mate van ernst: Spigelman-stadium 0-IV (zie figuur 1). Er bestaat een relatie tussen het Spigelman-stadium en de kans op het ontwikkelen van een duodenumcarcinoom. In een prospectief onderzoek bij ruim 100 patiënten was voor patiënten met Spigelman-stadium IV het risico op duodenumcarcinoom gedurende 10 jaar 36%, voor patiënten met lagere Spigelman-stadia was het risico veel kleiner (2% voor stadium III, 2% voor stadium II, en 0% voor stadium I en 0) [Groves 2002 [131](#)].

### **Figuur 1. Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman (1989)**

Classificatie van de ernst van duodenale polyposis bij FAP volgens Spigelman (1989). Voor bepaling van het stadium wordt het aantal punten opgeteld



\*laaggradige dysplasie volgens classificatie 2015  
\*\* hooggradige dysplasie volgens classificatie 2015

Voor bepaling van het stadium wordt het aantal punten opgeteld.

### Surveillance

Om het risico op duodenumcarcinoom voor een individuele patiënt vast te stellen wordt regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd, op geleide van Spigelman classificatie. De adviezen zijn gebaseerd op prospectief cohort-onderzoek en expert opinion. De effectiviteit van deze surveillance is echter niet bekend.

De adenomen in het duodenum bevinden zich vooral ter plaatse en rondom de papil (papiladenoom, peripapillair adenoom); om die reden dient vooral ook dit gebied goed in beeld gebracht te worden. Dit is de reden dat bij deze patiëntengroep naast een gastroscopie met voorwaartskijkende scoop ook een endoscopie met zijwaartskijkende scoop (ERCP-scoop) moet worden verricht.

Bij elke surveillance gastroduodenoscopie dienen alle duodenale adenomen geteld, opgemeten en gebiopteerd te worden waarna het Spigelman-stadium kan worden berekend. Waakzaamheid is geboden bij eventuele biopsie van de papil gezien de grotere complicatiekans. En de papil dient los beschreven te worden, omdat deze in sommige gevallen ook de surveillance termijn kan bepalen.

In geval van Spigelman stadium IV, papiladenomen of hooggradig dysplastische adenomen moet therapie overwogen worden [Bulow 2004 <sup>44</sup>, Saurin 2002 <sup>284</sup>, Groves 2002 <sup>131</sup>]. Verder bepaalt het Spigelman-stadium ook het interval tot de volgende surveillance gastroduodenoscopie. Omdat patiënten met een hoger Spigelman-stadium een hoger risico op duodenumcarcinoom hebben wordt bij oplopend stadium een korter interval gehanteerd (bijvoorbeeld: stadium 0 en I: 5 jaar en stadium IV: ½ jaar; maar dient therapie overwogen te worden, zie ook [aanbevelingen](#)) [Groves 2002 <sup>131</sup>, Gallagher 2006 <sup>117</sup>, Cruz-Correa 2003 <sup>78</sup>]. Deze intervallen zijn gebaseerd op expert opinion. Dit geldt ook voor de leeftijd waarop geadviseerd wordt met surveillance te starten: voor patiënten met FAP vanaf 25-30 jaar [Groves 2002 <sup>131</sup>, Gallagher 2006 <sup>117</sup>, Cruz-Correa 2003 <sup>78</sup>]. Bij patiënten met AFAP en MAP kan mogelijk op hogere leeftijd met surveillance aangevangen worden, maar gegevens hierover ontbreken nog.

**Tabel 1. Surveillance-intervallen voor endoscopische surveillance van het duodenum bij FAP, AFAP en MAP-patiënten.**

| Spigelman-stadium | Interval                            |
|-------------------|-------------------------------------|
| 0 & I             | 5 jaar                              |
| II                | 3 jaar                              |
| III               | 1 jaar                              |
| IV                | overweeg behandeling, anders ½ jaar |

Bij deze surveillance gastroduodenoscopieën wordt geadviseerd ook inspectie van de maag uit te voeren. Bij deze patiënten is in de fundus en het corpus meestal sprake van fundic gland polyps waartussen zich adenomen kunnen bevinden. In het antrum komen eveneens adenomen voor.

Het merendeel van de patiënten met FAP heeft 'fundic gland polyps' in de fundus en het corpus van de maag. Dit zijn geen adenomen, maar cystische klierbuisdilataties. Zij hebben een zeer laag risico op maligne ontarding; er zijn slechts twee gevallen van maligne ontarding van 'fundic gland' poliepen in de Westerse literatuur beschreven [Gallagher 2006 [117](#)]. Derhalve dient tijdens surveillance-endoscopie ook inspectie van de fundic gland polyps plaats te vinden en dienen de poliepen die afwijkend ogen gebiopteerd te worden. Patiënten met FAP hebben ook een verhoogde kans op adenomen in de maag, welke zich dan meestal in het antrum bevinden [Gallagher 2006 [117](#)]. Het natuurlijk beloop van deze adenomen is niet bekend maar verwijdering moet overwogen worden.

### Behandeling

Het optimale moment voor behandeling van duodenale polyposis is bij gebrek aan goede gegevens moeilijk te bepalen. Uiteraard zal behandeling noodzakelijk zijn als er bij surveillance een duodenumcarcinoom wordt aangetroffen. Bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV werd een risico op een duodenumcarcinoom van 36% in de eerste 10 jaar gerapporteerd. Daarom moet behandeling in deze groep zeker overwogen worden [Groves 2002 [131](#)].

Tevens lijkt het logisch behandeling bij patiënten met een advanced adenoom of een papil-adenoom of een groot adenoom te overwegen. Hierover zijn echter geen prospectieve gegevens voor handen. De kans dat een hooggradig dysplastisch adenoom of papiladenoom zich tot een carcinoom ontwikkelt, is onbekend. Er zijn verschillende behandelingsopties: chemopreventie, endoscopische behandeling en chirurgie.

### Chemopreventie

Van verschillende medicijnen is het effect op duodenale polyposis bij FAP-patiënten bestudeerd. Sulindac lijkt weinig tot geen effect te hebben [Nugent 1993 [243](#), Richard 1997 [275](#), Sermijn 2004 [295](#)]. Celecoxib (een COX-2 antagonist) in een dosering van 800 mg per dag resulteerde in een afname van de ernst van de duodenale polyposis [Phillips 2002]. Er zijn echter geen lange-termijn resultaten van deze medicatie bekend; evenmin is duidelijk of zo het ontstaan van duodenumcarcinoom kan worden voorkómen. Daarnaast is recent aangetoond dat sommige COX-2 antagonisten het risico op ernstige cardiovasculaire ziekte doen toenemen. Dit geldt overigens niet voor alle selectieve COX-2 antagonisten (waaronder celecoxib), maar wel voor een aantal niet-selectieve NSAID's [Fuchs 1994 [112](#)].

### Endoscopische behandeling

Endoscopische behandeling van duodenale polyposis bij FAP-patiënten is een minimaal invasieve therapie en zou een goed alternatief voor operatie kunnen zijn. Gezien het feit dat de aandoening multifocaal is, zal het echter niet haalbaar zijn recidieven te voorkómen. Derhalve zal deze behandeling herhaaldelijk moeten worden toegepast. Tot op heden zijn er echter weinig prospectieve gegevens over endoscopische behandeling bij deze patiëntengroep verzameld [Brosens 2005 [39](#)]. Het St. Marks' Hospital in Londen rapporteerde regelmatige endoscopische behandeling middels endoscopische mucosale resectie en Argon-plasma coagulatie bij 28 FAP-patiënten [Latchford 2006 [196](#)]. Met deze therapie nam het Spigelman stadium bij 8 patiënten af, bij 12 bleef het stadium onveranderd, 8 patiënten waren nog niet geëvalueerd. Bij geen van de patiënten nam het stadium toe. De behandeling bleek tevens veilig: er traden enkele bloedingen op, maar geen ernstige complicaties. In deze serie patiënten werd geen endoscopische ampullectomie verricht, terwijl een papiladenoom juist een frequente bevinding bij FAP-patiënten is en mogelijk een hoog risico heeft op maligne ontarding. Endoscopische ampullectomie bij FAP-patiënten is wel in de literatuur beschreven, maar uitsluitend in retrospectieve patiëntenseries. In een retrospectieve analyse van 59 FAP-geassocieerde ampullaire laesies resulteerden meerdere sessies ablatieve therapie in slechts 34% van de gevallen in normale histologie [Norton 2001 [240](#)]. Het was een veilige procedure met slechts enkele complicaties. De plaatsing van een plastic endoprothese in de ductus pancreaticus in

aansluiting aan de ampullectomie deed het risico op pancreatitis aanzienlijk afnemen [Han 2006 [141](#)]. Of endoscopische behandeling uiteindelijk een operatie kan voorkómen en het lange- termijnrisico op duodenumcarcinoom inderdaad reduceert zal pas na een lange follow-up periode duidelijk worden.

### *Chirurgie*

Chirurgische behandeling van duodenale polyposis betreft lokale adenoomexcisie of chirurgische verwijdering van het gehele duodenum.

### *Adenoomexcisie*

De chirurgische transduodenale poliep-excisie is een procedure met lage morbiditeit en mortaliteit [Heiskanen 1999 [145](#)]. Hierbij kunnen 1 of 2 grote adenomen worden verwijderd die endoscopisch niet te verwijderen zijn. Ook bij deze ingreep komen recidieven voor. Door de toenemende endoscopische mogelijkheden is het de verwachting dat deze chirurgische behandeling steeds minder zal worden toegepast [Brosens 2005 [39](#), Heiskanen 1999 [145](#)].

### *Duodenectomie*

Radicale chirurgische behandeling waarbij het gehele duodenum wordt verwijderd bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze operatietechnieken bieden een definitieve genezing voor niet-invasief duodenumcarcinoom en ernstig dysplastische adenomen, maar hebben een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Zelfs in 'centers of excellence' heeft een profylactische pancreaticoduodenectomie een risico van 6% op procedure-gerelateerde mortaliteit [Van Oostrom 2006 [253](#), Gallagher 2004 [116](#)]. In vier Nederlandse academische ziekenhuizen ondergingen in totaal 23 FAP-patiënten tussen 2000 en 2005 een pancreassparende duodenectomie [De Castro 2008 [591](#)]. Bij 70% van deze patiënten traden complicaties op, waarbij één patiënt uiteindelijk overleed. Vergeleken met een Nederlands cohort dat in dezelfde periode wegens een papilcarcinoom een pancreaticoduodenectomie onderging was het risico op complicaties en mortaliteit gelijk.

## **Conclusies:**

### Surveillance

Er zijn aanwijzingen dat bijna alle FAP-patiënten duodenale adenomen krijgen. Het lifetime risk op duodenumcarcinoom is naar schatting 5%.

**Niveau 3:** C Spigelman 1989 [307](#)

Er zijn aanwijzingen dat de effectiviteit van een surveillance programma prospectief onvoldoende bewezen is. In de literatuur wordt wel regelmatige endoscopische surveillance van het duodenum geadviseerd, op geleide van de Spigelman classificatie.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Hirota 2006 [150](#)

Bij patiënten met duodenale polyposis is de werkgroep van mening dat surveillance endoscopieën zowel met voor- als met zijwaartskijkende endoscoop dienen te worden verricht om ook de papil goed in beeld te krijgen.

**Niveau 4:** D mening werkgroepleden

Er zijn aanwijzingen dat ter beoordeling van de mate van ernst van duodenale polyposis een endoscopisch en pathologisch scoringssysteem dient te worden gehanteerd: de Spigelman-classificatie. Het risico op het ontwikkelen van een duodenumcarcinoom is afhankelijk van het Spigelman-stadium.

**Niveau 3:** C Spigelman 1989 [307](#), Groves 2002 [131](#)

Er zijn aanwijzingen dat de noodzakelijke frequentie van surveillance van het duodenum wordt bepaald door het Spigelman-stadium en is hoger bij een oplopend stadium.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Gallagher 2006 [117](#), Cruz-Correa 2003 [78](#)

Het merendeel van de patiënten met FAP heeft 'fundic gland' poliepen in de fundus en het corpus van de maag. Deze fundic gland poliepen hebben een zeer laag risico op maligne ontarding. Patiënten met FAP hebben ook een verhoogde kans op adenomen in de maag, die zich dan meestal in het antrum bevinden.

**Niveau 4:** D Gallagher 2006 [117](#)

### Behandeling

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met duodenale polyposis Spigelman-stadium IV behandeling dient te

worden overwogen.

**Niveau 3:** C Groves 2002 [131](#), D Hirota 2006 [150](#)

Er zijn geen aanwijzingen voor een belangrijke rol voor chemopreventie van duodenale polyposis bij FAP-patiënten met COX-2 antagonisten of Sulindac.

**Niveau 3:** C Nugent 1993 [243](#), Richard 1997 [275](#), Seow-Choen 1996 [296](#), Phillips 2002 [257](#), Juni 2004 [171](#)

Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een hoge morbiditeit en een aanzienlijke mortaliteit.

**Niveau 3:** C Neoptolemos 1997 [235](#), D Gallagher 2004 [116](#) Skipworth 2011 [588](#)

Er zijn aanwijzingen dat endoscopische behandeling van duodenale polyposis bij FAP-patiënten voor een deel van de patiënten een alternatief lijkt te zijn voor operatie. Er zijn hierover slechts weinig prospectief verzamelde gegevens over bekend.

**Niveau 3:** C Brosens 2005 [39](#), Latchford 2006 [196](#)

Er zijn geen aanwijzingen dat door preventieve endoscopische dan wel chirurgische behandeling van duodenumadenomen de mortaliteit ten gevolge van duodenumcarcinoom omlaag gaat.

**Niveau 4:** D Gallagher 2006 [116](#)

### Overwegingen:

Gezien de multidisciplinaire aanpak van duodenale polyposis is tijdige verwijzing naar een academisch centrum met expertise in endoscopische behandeling en pancreas- en duodenum-chirurgie geïndiceerd.

Er is geen prospectief onderzoek naar de optimale surveillance-frequenties verricht. De frequenties worden gebaseerd op de gepubliceerde kansen op ontwikkelen van duodenumcarcinoom en de gemiddelde leeftijd hierop, zoals ook is gedaan in verschillende andere (internationale) richtlijnen.

Gezien de aanwijzingen voor een verschuiving van de ernst van duodenale polyposis bij FAP-patiënten naar hogere Spigelman-stadia (het meest waarschijnlijk als gevolg van een betere kwaliteit van endoscopen) is het huidige risico op duodenumcarcinoom voor de verschillende stadia niet goed bekend [Dekker 2006 [84](#)]. Met deze ontwikkeling wordt in deze richtlijn echter (nog) geen rekening gehouden.

Het lijkt logisch dat enkele grotere poliepen met endoscopische resectie middels poliepectomie worden behandeld maar dat in geval van multifocaal voorkomen van adenomen duodenectomie moet overwogen.

Radicale chirurgische behandeling van duodenale polyposis bij FAP bestaat uit pancreaticoduodenectomie of pancreassparende duodenectomie. Deze beide operaties hebben echter een aanzienlijke mortaliteit en hoge morbiditeit, met daarna weer opnieuw kans op poliepen rondom de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose.

Ook bij AFAP en MAP komt duodenale polyposis voor. Tot op heden zijn enkele gevallen van duodenumcarcinoom beschreven, waarvan twee in Nederland [Nielsen 2006 [237](#)]. De prevalentie van duodenale polyposis en het risico op carcinoom bij AFAP en MAP zijn echter nog onbekend. Zolang deze gegevens ontbreken lijkt het logisch en praktisch voor deze patiënten het duodenum surveillance-schema zoals bij FAP te volgen.

Er zijn echter aanwijzingen dat FAP patiënten na een duodenectomie, een verhoogd risico hebben op het opnieuw ontwikkelen van adenomen in de buurt van de bilio-jejunale en/of pancreatico-jejunale anastomose in de aanvoerende lis na een Roux-Y reconstructie maar ook een directe reconstructie. Regelmatige endoscopische follow-up blijft daardoor een noodzaak, waarbij het lastig is bij een lange aanvoerende lis bij een Roux-Y reconstructie om goed overzicht te krijgen [Alderlieste 2013 [589](#)].

Bij patiënten met FAP worden bij push-enteroscopie en capsule-endoscopie ook adenomen in het jejunum en ileum gevonden; deze zijn meestal klein [Alderlieste 2013 [589](#)]. De klinische betekenis van deze bevinding is nog onduidelijk. Omdat het risico op dunne- darm carcinoom in jejunum en ileum bij FAP-patiënten zeer laag is, is surveillance vooralsnog niet geïndiceerd [Hirota 2006 [150](#), Ruys 2010 [590](#)]. Dit lijkt ook te gelden voor surveillance van het ileostoma van patiënten die een proctocolectomie

ondergingen.

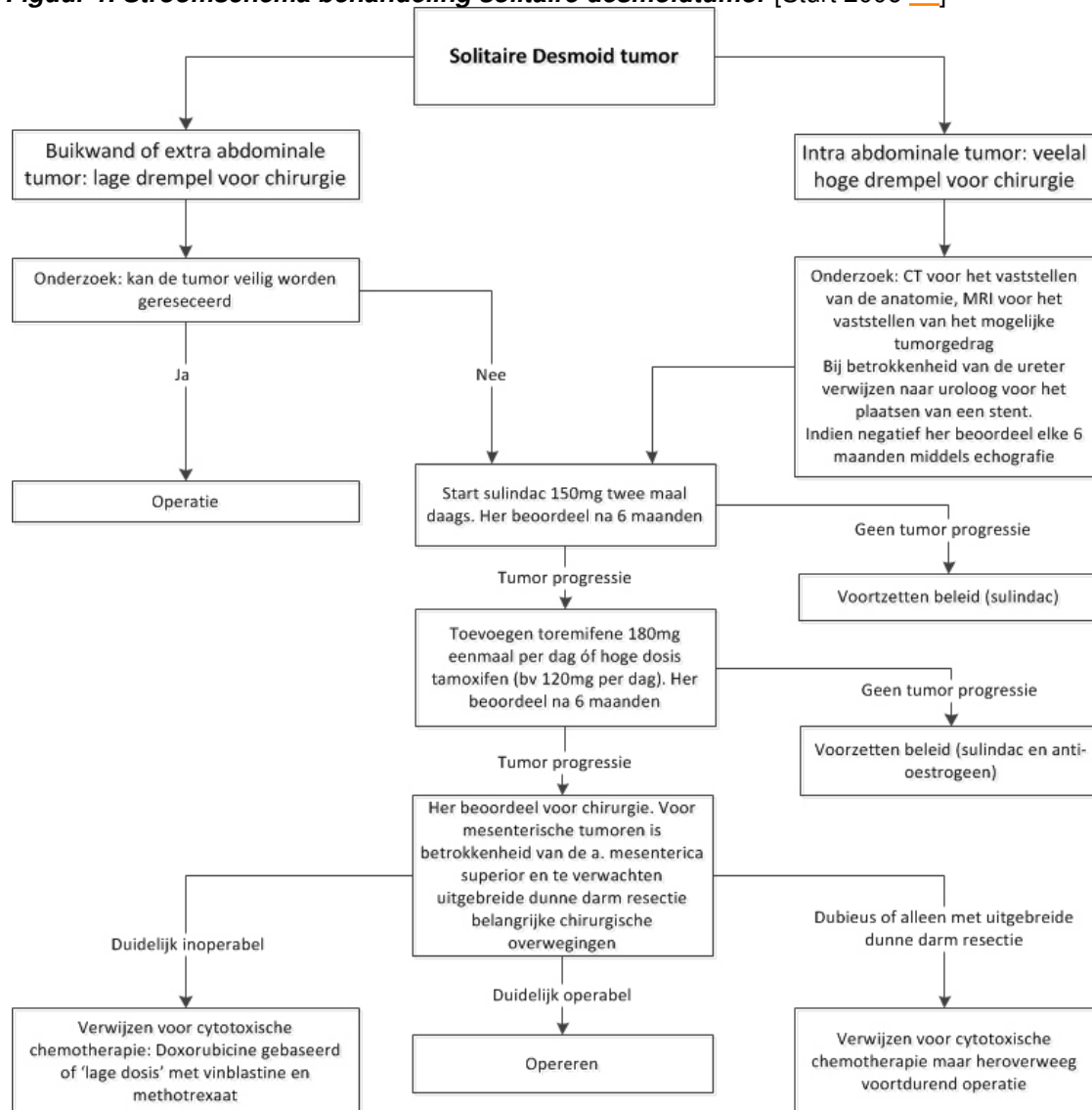
## Desmoïdtumoren

### Aanbevelingen:

Desmoïdtumoren komen bij FAP relatief frequent voor en hebben een hoge morbiditeit en relatief hoge mortaliteit. Het beloop is niet zelden complex en behandeling zou daarom het beste kunnen geschieden in gespecialiseerde universitaire centra.

Voor de behandeling worden de principes gevolgd zoals aangegeven in onderstaand stroomschema (zie figuur 1 [Sturt 2006 <sup>315</sup>])

**Figuur 1. Stroomschema behandeling solitaire desmoidtumor** [Sturt 2006 <sup>315</sup>]



Als eerstelijns behandeling van een desmoïdtumor wordt toediening van een NSAID al dan niet gecombineerd met een antioestrogeen geadviseerd.

De werkgroep is van mening dat als secundaire therapie cytotoxische geneesmiddelen in aanmerking komen, maar wel ten koste van ernstige bijwerkingen.

Chirurgie voor intra-abdominale desmoïdtumoren wordt ontraden, tenzij op beperkte en strikte indicatie in een expertise centrum en bij voorkeur laparoscopisch.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Desmoïdtumoren zijn benigne tumoren uitgaande van bindweefsel. Bij FAP komen zij voor met een prevalentie van 10-25%. Desmoïdtumoren dragen voor een belangrijk deel bij aan de morbiditeit en mortaliteit van dit syndroom. Met FAP geassocieerde desmoïdtumoren ontstaan vooral in de buikwand of in de buikholte in het mesenterium. Desmoïdtumoren metastaseren niet, maar kunnen door lokale ingroei in vooral het mesenterium een levensbedreigende complicatie vormen [Sturt 2006 <sup>315</sup>, Nieuwenhuis 2011]. Risicofactoren voor het ontstaan zijn trauma, een APC-mutatie distaal in het gen, familiair voorkomen van desmoïdtumoren en mogelijk oestrogenen. Bij patiënten met een extreem hoog risico op deze complicatie dient uitstel van colectomie overwogen te worden wegens het risico op desmoïdvorming na een abdominale operatie op jonge leeftijd. Er zijn aanwijzingen dat open profylactische chirurgie een hogere kans op het ontwikkelen van desmoïden geeft dan na laparoscopische profylactische chirurgie [Vitellaro 2014 <sup>566</sup>].

### Literatuurbespreking

#### Klinisch beeld

Het natuurlijk beloop van desmoïdtumoren bij FAP kan variëren van incidentele kleine stabiele laesies tot snel groeiende, grote (intra-) abdominale tumoren; deze intra-abdominale tumoren kunnen binnen enkele jaren tot de dood leiden. Wat betreft het natuurlijk beloop kunnen desmoïdtumoren in vier categorieën worden onderscheiden:

- 10% verdwijnt weer spontaan
- 30% heeft cycli van groei en regressie
- 50% blijft stabiel
- 10% wordt gekenmerkt door snelle groei en progressie

Sommige asymptomatische desmoïdtumoren worden bij toeval gevonden zonder dat zij klinische symptomen veroorzaken. Snel groeiende tumoren kunnen gewichtsverlies en malaise veroorzaken. Obstructie van ureteren kan leiden tot nierinsufficiëntie. Intra-abdominale desmoïdtumoren groeien in het mesenterium en kunnen leiden tot darmobstructie. Verder kunnen zij necrotiseren en tot darmperforaties met intra-abdominale abcessen leiden [Gurbuz 1994 <sup>133</sup>, Heinimann 1998 <sup>144</sup>, Sturt 2006 <sup>315</sup>].

#### Diagnostiek

De diagnose desmoïdtumor wordt meestal klinisch gesteld en berust op de aanwezigheid van een abdominale massa, al dan niet leidend tot buikpijn en/of obstructie van de darm. Een CT-scan is de beste beeldvormende techniek om desmoïdtumoren in kaart te brengen [Middleton 2004 <sup>224</sup>]. Ook de MRI-scan kan worden toegepast om de groeiwijze en progressie van desmoïdtumoren te beoordelen [Azizi 2005 <sup>17</sup>].

#### Behandeling

Er zijn geen prospectieve gecontroleerde studies over de behandeling van desmoïdtumoren bij FAP. Gegevens over behandeling zijn dus veelal observationeel, gebaseerd op case reports of komen voort uit expert opinion. Asymptomatische desmoïdtumoren kunnen zonder therapie vervolgd worden met name voor intra-abdominale tumoren waarbij chirurgische behandeling tot grote dunne darm resecties kan leiden [Sturt 2006 <sup>315</sup>, Nieuwenhuis 2010]. Dit kan door klinische observatie, aangevuld met ultrasonografie en CT- of MRI-scan. Met name moet aandacht worden besteed aan het risico van ureterobstructie.

#### Farmacologische therapie

Gezien de risico's van chirurgische interventie en de kans op recidieven door operatieve behandeling worden geneesmiddelen als eerstelijns behandeling gebruikt; door de zeldzaamheid van de aandoening zijn er geen resultaten van gerandomiseerde trials beschikbaar. De interpretatie van de effectiviteit van farmacologische therapie is uitermate moeilijk door het zeer variabele natuurlijke beloop. NSAID's en anti-oestrogenen zijn als eerstelijns middelen gebruikt en cytotoxische chemotherapie voor specifieke indicaties.

#### Niet-cytotoxische farmacotherapie

NSAID's - vooral sulindac - zijn het meest gebruikt als primaire therapie. Het effect loopt waarschijnlijk via remming van de COX(2) receptor, hoewel mogelijk ook andere mechanismen een rol spelen. Effectiviteit blijkt uit kleine series case reports [Janinis 2005 <sup>162</sup>, Poon 2001 <sup>266</sup>, Sturt 2006 <sup>315</sup>].

Waarschijnlijk bevorderen oestrogenen de groei van desmoïdtumoren. Dat blijkt onder andere uit de groei van desmoïdtumoren tijdens de zwangerschap. Hierop berust het effect van anti-oestrogenen. De effectiviteit van anti-oestrogenen is aangetoond in een aantal niet-placebo-gecontroleerde studies. De meeste ervaring is opgedaan met tamoxifen en toremifen [Lim 1986 [200](#)].

#### Cytotoxische farmacotherapie

Doxorubicine zou volgens enkele case reports als monotherapie effectief zijn [Seiter 1993 [294](#), Risum 2003 [278](#), Weiss 1989 [343](#)].

Het middel is ook gebruikt in combinatie met dacarbazine of cyclofosfamide. De overall respons is 50%, maar gaat ten koste van ernstige bijwerkingen. Als alternatief kan zogenaamde lage-dosis chemotherapie met een vinca-alkaloid en methotrexaat worden toegepast. Cytotoxische chemotherapie kan het best worden bewaard voor gevallen van progressie van desmoïden onder non-cytotoxische behandeling.

#### Radiotherapie

Radiotherapie komt niet in aanmerking voor de behandeling van intra-abdominale desmoïdtumoren in verband met de hoge toxiciteit van bestraling voor de darmen.

#### Chirurgie

Chirurgie blijft voor goed gedefinieerde indicaties een bruikbare behandelingsoptie. Dit geldt met name voor buikwand-desmoïden en desmoïdtumoren in de extremiteiten. De kans op recidief is echter hoog (41%). Chirurgie voor mesenteriale desmoïdtumoren blijft betwistbaar: in een serie uit het St. Mark's Hospital overleed 36% van de patiënten die werden geopereerd aan mesenteriale desmoïdtumoren. In de overlevende groep was het recidief-percentage 71%. Dit is de reden, dat chirurgie voor intra-abdominale desmoïdtumoren in het algemeen als laatste redmiddel geldt, met hoge morbiditeit en mortaliteit [Lynch 1996 [205](#), Sturt 2006 [315](#)].

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat desmoïdtumoren bij FAP een levensbedreigende complicatie kunnen vormen.

**Niveau 3:** C Gurbuz 1994 [133](#), D Sturt 2006 [315](#)

Er zijn aanwijzingen dat het natuurlijk beloop van desmoïdtumoren bij FAP in individuele gevallen onvoorspelbaar is.

**Niveau 3:** C Gurbuz 1994 [133](#), D Sturt 2006 [315](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij asymptomatische desmoïdtumoren een afwachtende houding is gerechtvaardigd.

**Niveau 3:** C Gurbuz 1994 [133](#), Clark 1999 [69](#), D Sturt 2006 [315](#)

Er zijn aanwijzingen dat de primaire behandeling van desmoïdtumoren toediening van een NSAID al dan niet gecombineerd met een anti-oestrogeen optimaal is.

**Niveau 3:** A2 Janinis 2003 [162](#), C Lim 1986 [200](#), Poon 2001 [266](#), D Sturt 2006 [315](#)

De werkgroep is van mening dat als secundaire therapie kan worden gekozen voor cytotoxische chemotherapie, echter wel ten koste van ernstige bijwerkingen.

**Niveau 4:** D Seiter 1993 [294](#), Risum 2003 [278](#), Weiss 1989 [343](#)

Er zijn aanwijzingen dat chirurgie als primaire therapie alleen bij perifere of buikwand- desmoïdtumoren moet worden toegepast; voor intra-abdominale desmoïdtumoren dient chirurgie alleen op strikte en beperkte indicatie te worden toegepast.

**Niveau 4:** D Lynch 1996 [205](#), Sturt 2006 [315](#)

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor radiotherapie bij de behandeling van mesenteriale desmoïdtumoren.

**Niveau 4:** D Sturt 2006 [315](#)

#### **Overwegingen:**

Gezien de complexiteit en risico's van de ziekte wordt aanbevolen om FAP-patiënten met desmoïdtumoren te behandelen in daarvoor gespecialiseerde universitaire centra. Nieuwe behandelingsmogelijkheden

zouden in nauw overleg tussen deze centra tot stand kunnen komen. Een patiënt met een hoog-risico genotype op desmoïd zou zo laat mogelijk een colectomie moeten ondergaan. Dit dient bij voorkeur laparoscopisch te gebeuren, maar uiteraard wel voordat er maligne ontaarding van adenomen is opgetreden. Er is gebleken dat vrouwen met FAP die op jongere leeftijd een colectomie ondergaan een significant grotere kans hebben op het ontwikkelen van een desmoïdtumor [Dumo 2007 <sup>94</sup>].

Laparoscopische colectomie kan mogelijk leiden tot een lager risico op het ontwikkelen van een desmoïd bij een profylactische colectomie bij patiënten met FAP [Vitellaro 2014 <sup>566</sup>].

Het geschatte cumulatieve risico op het ontwikkelen van een desmoïd tumor 5 jaar na de operatie was 13,0 procent in de groep met een open procedure en 4 procent in de laparoscopische groep. In multivariabele analyse had een open colectomie een hazard ratio van 6.84 (CI 1,96-23,98).

Sulindac is de eerste keus bij behandeling van desmoïdtumoren, maar is alleen op nadrukkelijk verzoek te verkrijgen.

## Surveillance

### 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.

### Colon en rectum

### Literatuurbespreking:

Informatie over coloscopie vindt u in:

[Start en interval coloscopische surveillance](#)

[Vorbereiding coloscopie](#)

[Compliance met coloscopische surveillance](#)

## Schildkliercarcinoom

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er bij patiënten, zowel bij mannen als bij vrouwen, met FAP geen indicatie voor surveillance op schildkliercarcinoom bestaat, ook niet bij personen met een eerste- of tweedegraads familielid met schildkliercarcinoom.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Een van de extra-intestinale aandoeningen die bij familiale adenomateuze polyposis (FAP) wordt beschreven is het schildkliercarcinoom. De literatuur betreft veelal kleine en retrospectieve studies. Zeer wisselende prevalenties worden genoemd, variërend van 0.4% tot 11.8% en relatieve risico's tot 160, waarbij met name vrouwen met FAP een verhoogd risico op schildkliercarcinoom lijken te hebben [Giardello 1993 <sup>619</sup>, Plail 1987 <sup>620</sup>, Hizawa 1997 <sup>622</sup>, Perrier 1998 <sup>623</sup>, Truta 2003 <sup>624</sup>, Van der Linde 1998 <sup>625</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Steinhagen 2012 <sup>647</sup>, Bulow 1988 <sup>628</sup>]. Omdat het voornamelijk retrospectieve studies betreft waarin geen sprake was van routinematige screening van FAP-patiënten op schildkliercarcinoom, is de bewijsvoering lastig te interpreteren. Er zijn slechts twee studies waarin kleine aantallen patiënten met FAP middels schildklierechografie op schildkliercarcinoom werden gescreend. Hierin werden opvallende prevalenties van respectievelijk 2.6% (5/192 FAP patiënten) en 11.8% (6/51 FAP patiënten) gevonden [Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Jarrar 2011 <sup>629</sup>]. Deze hoge percentages zouden wellicht kunnen duiden op subklinische vormen van schildkliercarcinoom, aangezien retrospectieve studies in het algemeen veel lagere prevalenties noemen. Dit vermoeden wordt versterkt door het grotendeels indolente karakter van schildkliercarcinoom bij FAP [Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Ito 2011 <sup>630</sup>, Tomoda 2004 <sup>631</sup>]. Wellicht dat dergelijke percentages ook zouden worden gevonden als een gezonde populatie op schildkliercarcinoom zou worden gescreend.

Over de prevalentie van schildkliercarcinoom bij andere vormen van adenomateuze polyposis is weinig bekend. In een Europees cohort van 276 patiënten met MYH-associated polyposis coli (MAP) werd in een retrospectieve studie slechts één patiënt met een schildkliercarcinoom gevonden. Hierbij dient vermeld te worden dat de patiënten in dit cohort vermoedelijk niet standaard werden gescreend op schildkliercarcinoom [Vogt 2009 [632](#)]. Behoudens enkele andere case reports is er weinig onderzoek gedaan naar schildkliercarcinoom bij andere vormen van adenomateuze polyposis. Onderstaande is dan ook alleen gebaseerd op studies bij FAP patiënten en deze betreffen meestal kleine aantallen FAP patiënten.

#### Klinisch-pathologische kenmerken

Schildkliercarcinomen bij FAP zijn vaak bilateraal en multifocaal of multicentrisch [Perrier 1998 [623](#), Truta 2003 [624](#), Herraiz 2007 [626](#), Bulow 1988 [628](#), Jarrar 2011 [629](#), Ito 2011 [630](#), Cetta 1998 [633](#), Chong 2013 [634](#)]. Histologisch gaat het hierbij veelal om een '*cribriform-morular*' variant van het papillair schildkliercarcinoom [Perrier 1998 [623](#), Herraiz 2007 [626](#), Tomoda 2004 [631](#), Harach 2003 [635](#), Cameselle-Teijeiro 1999 [636](#)]. Dit type is zeldzaam en betreft < 1 op de 500 papillaire schildkliercarcinomen, terwijl het een ruime meerderheid van de gevallen van schildkliercarcinoom bij FAP lijkt in te nemen [Tomoda 2004 [631](#)]. De precieze prognose van dit type schildkliercarcinoom is onbekend, maar in het algemeen lijkt er sprake te zijn van een indolent beloop [Herraiz 2007 [626](#), Ito 2011 [630](#), Tomoda 2004 [631](#)]. Extra-thyroidale uitbreiding en lymfekliermetastasering worden weinig beschreven en uit verschillende studies komt naar voren dat slechts enkele personen zijn overleden aan de gevolgen van dit type schildkliercarcinoom [Perrier 1998 [623](#), Levy 2014 [637](#), Fenton 2001 [638](#)].

#### Risicofactoren

Met name vrouwelijke patiënten met FAP lijken een verhoogd risico op schildkliercarcinoom te hebben, waarbij relatieve risico's tot 160 worden genoemd [Giardello 1993 [619](#), Plail 1987 [620](#), Perrier 1998 [623](#), Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [627](#), Iwama 1993 [639](#), Cetta 2000 [640](#), Kennedy 2014 [641](#)]. Dit verhoogde risico wordt bevestigd in één van de twee prospectieve studies, waarin alle zes patiënten met schildkliercarcinoom vrouw waren [Herraiz 2007 [626](#)]. De andere prospectieve studie laat een minder evident verhoogd risico zien voor vrouwen (drie van de vijf patiënten waren vrouw) [Jarrar 2011 [629](#)].

Schildkliercarcinoom wordt bij patiënten met FAP veelal gediagnosticeerd tussen de 20 en 30 jaar, maar is ook bij oudere (tot 66 jaar) en jongere (vanaf 15 jaar) patiënten beschreven [Giardello 1993 [619](#), Perrier 1998 [623](#), Truta 2003 [624](#), Van der Linde 1998 [625](#), Herraiz 2007 [626](#), Steinhagen 2012 [627](#), Jarrar 2011 [629](#), Cetta 2000 [640](#), Kennedy 2014 [641](#)]. In de twee prospectieve studies waren de gemiddelde leeftijden resp. 33 (range 18-51) jaar en 44 (range 35-60) jaar [Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)]. Deze hogere gemiddelde leeftijd in laatstgenoemde studie kan deels verklaard worden door een hogere gemiddelde leeftijd van de patiënten die screening ondergingen.

In een studie wordt congenitale hypertrofie van het retinale pigment epitheel (CHRPE) als een mogelijke risicofactor voor schildkliercarcinoom bij FAP genoemd, evenals mutaties gelokaliseerd in de 5'-kant van exon 15 [Cetta 2000 [640](#)].

Het is niet duidelijk of patiënten met FAP met een eerste- of tweedegraads familielid met schildkliercarcinoom en FAP een verhoogd risico hebben op schildkliercarcinoom. Familiair voorkomen van deze aandoening binnen FAP-families werd in enkele case reports beschreven [Soravia 1999 [642](#), Civitelli 1996 [643](#), Delamarre 1988 [644](#), Kashiwagi 1996 [645](#), Kameyama 2001 [646](#)]. In één kleine prospectieve studie waren vier van de zes patiënten met schildkliercarcinoom verwant aan elkaar (tweedegraads familieleden), terwijl in een andere grotere prospectieve studie geen van de vijf patiënten met schildkliercarcinoom verwant waren aan elkaar [Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)].

#### Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek lijkt op basis van beperkte literatuur geen betrouwbare methode om schildklierafwijkingen op te sporen [Hizawa 1997 [622](#), Herraiz 2007 [626](#), Jarrar 2011 [629](#)]. Echografie van de schildklier zou een betere methode kunnen zijn om schildkliercarcinoom te detecteren. Men dient er echter wel bedacht op te zijn dat afwijkingen met een echografisch benigne aspect (zoals kleine noduli) toch maligne kunnen blijken [Herraiz 2007 [626](#), Chong 2013 [634](#)].

#### Behandeling

De behandeling van schildkliercarcinoom bij FAP valt buiten het kader van deze richtlijn. In verschillende

studies wordt als primaire behandeling veelal een totale of unilaterale thyreoïdectomie verricht [Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Ito 2011 <sup>630</sup>, Tomoda 2004 <sup>631</sup>, Kennedy 2014 <sup>641</sup>]. Na behandeling zijn er in het algemeen weinig recidieven [Van der Linde 1998 <sup>625</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>].

#### Screeningsadviezen

Er zijn geen eenduidige adviezen over het al dan niet screenen op schildklierafwijkingen bij patiënten met FAP [Hizawa 1997, Van der Linde 1998 <sup>625</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Cetta 1998 <sup>633</sup>, Iwama 1993 <sup>639</sup>]. Ook de screeningsmethoden variëren tussen lichamelijk onderzoek en echografie [Plail 1987 <sup>620</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>].

#### Benigne afwijkingen

Naast schildklier carcinoomen worden ook benigne schildklierafwijkingen veelvuldig gevonden bij patiënten met FAP, met een prevalentie variërend tussen 9.1% en 38% [Herraiz 2007 <sup>626</sup>, Steinhagen 2012 <sup>627</sup>, Jarrar 2011 <sup>629</sup>]. De klinische relevantie van deze benigne schildkliernoduli is niet bekend, maar ze vergen wel extra diagnostiek en follow-up.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met FAP een verhoogd risico op schildklier carcinoom hebben. Jarrar 2011 <sup>629</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met FAP een groter risico op schildklier carcinoom hebben dan mannen met FAP.

Truta 2003 <sup>624</sup>, Bülow 1997 <sup>621</sup>, Herraiz 2007 <sup>626</sup>

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat patiënten met FAP met een eerste- of tweedegraads familielid met schildklier carcinoom een evident verhoogd risico hebben op schildklier carcinoom.

#### **Overwegingen:**

Schildklier carcinoom lijkt vaker voor te komen bij FAP, maar blijft zeer zeldzaam. Verder zijn er geen prospectieve studies die surveillance strategieën hebben vergeleken. Zowel lichamelijk onderzoek als echografie hebben nadelen en er is voornamelijk dan ook geen ideale screeningsmethode. Er is dus geen duidelijke indicatie voor screening op schildklier carcinoom.

Voor personen met een eerste- of tweedegraads familielid met schildklier carcinoom is evenmin bewijs dat zij een duidelijk verhoogd risico hebben. De werkgroep is van mening dat ook deze situatie voornamelijk geen indicatie is voor screening op schildklier carcinoom. Meer onderzoek is nodig. Toekomstige prospectieve studies zullen moeten uitwijzen in hoeverre het risico op schildklier carcinoom bij patiënten met FAP verhoogd is en wat vervolgens specifieke risicofactoren zijn (geslacht, mutatie, leeftijd, familiair voorkomen van schildklier carcinoom). De meest geschikte diagnostische methode dient tevens te worden onderzocht, omdat lichamelijk onderzoek en echografie geen volledige zekerheid over het bestaan van een schildkliermaligniteit kunnen geven. Informatie over het natuurlijk beloop van deze ziekte, de voordelen van een vroege detectie en kosteneffectiviteit spelen eveneens een rol.

## **Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie**

#### **Uitgangsvraag**

Welke surveillance bij patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie zorgt voor een lagere incidentie carcinoom, minder operaties en betere overleving?

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat voor patiënten en eerstegraadsfamilielieden met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie surveillance wordt aanbevolen per subgroep volgens de volgende indeling:

| Groep   | Kenmerken patiënt                                                                               | Aanbeveling patiënt zelf |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Groep 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAP</li> <li>• &gt;100 adenomen(cumulatief)</li> </ul> | Controle zoals FAP       |

|         |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Groep 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-100 adenomen (cumulatief)</li> </ul>                                                                                                                                                   | Coloscopie 1 x 3 jaar en gastroduodenoscopie frequentie baseren op Spigelmann classificatie indien bij coloscopie >20 adenomen                                                                                            |
| Groep 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-20 adenomen (cumulatief)</li> </ul> (10 onder 60 en 20 onder 70 jaar) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen naast familielid met polyposis of colorectaal carcinoom</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;55 jaar bij diagnose: 1 x per 3 jaar coloscopie en eenmalig gastroscopie bij diagnose</li> <li>• ≥55 jaar bij diagnose: volgens richtlijn coloscopie surveillance</li> </ul> |

Per groep wordt op basis van expert opinion een advies gegeven voor surveillance van de patiënt en hierna ook van de eerstegraadsfamilieleden. Indien relevant opgedeeld per leeftijd categorie.

| Groep   | Kenmerken patiënt                                                                                                                                                                                                                  | Aanbeveling eerstegraads familieleden                                                            |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Groep 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAP</li> <li>• &gt;100 adenomen (cumulatief)</li> </ul>                                                                                                                                   | Controle zoals FAP#<br>Gastroscopie indien bij coloscopie meer dan 20 adenomen                   |
| Groep 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-100 adenomen (cumulatief)</li> </ul>                                                                                                                                                   | Coloscopie 1 x 3 jaar vanaf 45 jaar##<br>Gastroscopie alleen indien bij coloscopie > 20 adenomen |
| Groep 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 en 20 onder 70 jaar)</li> <li>• familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom</li> <li>• &lt;55 jaar bij diagnose:</li> </ul> | Coloscopie 1x5 jaar vanaf 45 jaar##                                                              |
| Groep 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-20 adenomen (cumulatief) (10 onder 60 en 20 onder 70 jaar)</li> <li>• familieanamnese negatief voor polyposis en colorectaal carcinoom</li> <li>• ≥55 jaar bij diagnose</li> </ul>     | Bevolkingsonderzoek                                                                              |

# = Indien >50 jaar kan volstaan worden met eenmalig coloscopie.

## = Bij ouders van de patiënt kan volstaan worden met eenmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen.

NB Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan overwogen worden om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance.

Surveillance van FAP bij kinderen moet in een expertise centrum plaatsvinden. De eerste scopie vanaf 12 jaar. Als er niks gevonden wordt, pas na 3 jaar herhalen. Wordt er wel wat gevonden, dan afhankelijk van de ernst van de adenomen binnen 1-2 jaar herhalen.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Met enige regelmaat, onder andere naar aanleiding van het bevolkingsonderzoek naar colorectaal carcinoom, worden patiënten gediagnostiseerd met multipole adenomateuze poliepen, waarbij geen APC of MUTYH aanleg wordt aangetoond. Op termijn wordt mogelijk meer duidelijk ten aanzien van de etiologie van deze poliepen, maar op dit moment dient in ieder geval rekening gehouden te worden met een gevoeligheid voor darmpoliepen en daarmee voor colorectaal carcinoom.

### Literatuurbespreking

Geen studies gevonden.

## Conclusies:

Geen studies gevonden.

**Overwegingen:**

Afhankelijk van het aantal adenomateuze poliepen en de leeftijd van de patiënt is de werkgroep van mening dat preventieve controle aangeboden dient te worden. Deze poliepen volgen de gewone adenocarcinomen sequentie (10-15 jaar), daarom hoeven geen frequente controles te worden gedaan.

# 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 2000<sup>347</sup>]. 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 2013<sup>526</sup>, Jasperson 2013<sup>522</sup>, Hazewinkel 2014<sup>522</sup>].

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 2014<sup>515</sup>]. Zestien van hen voldeden aan de WHO 2000 criteria voor HPS [WHO 2000<sup>347</sup>]. *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 2013<sup>509</sup>].

#### 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 darmpoliepen en colorectaal carcinoom [Whitelaw 1997<sup>535</sup>]. In deze familie werden bij 23 personen in totaal 159 poliepen onderzocht: tubulaire adenomen (101 stuks /20 patiënten), villuze 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 2012<sup>521</sup>]. In 4 van 8 Chinese families met volgens de auteurs HMPS werd een *BMPR1A* mutatie gevonden [Cheah 2009<sup>506</sup>]. 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 darmpoliepen

Met regelmaat worden patiënten zonder polyposis maar met een verscheidenheid aan typen darmpoliepen 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 2011<sup>537</sup>, Lucci-Cordisco 2013<sup>524</sup>, <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 2013<sup>525</sup>]. 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 2014<sup>516</sup>, Rosty 2012<sup>531</sup>].

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 selectiecriteria 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.

## Surveillance

**Uitgangsvraag**

Welke surveillance bij patiënten met serrated polyposis syndroom zorgt voor een lagere carcinoom incidentie, minder operaties en betere overleving?

**Aanbevelingen:**

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met serrated polyposis syndroom, vanaf de diagnose, jaarlijks dan wel tweejaarlijks een surveillance coloscopie te verrichten, afhankelijk van de bevindingen bij de laatste coloscopie, leeftijd en comorbiditeit van de patiënt.

Een kwalitatief goede coloscopie is de beste basis om serrated poliepen te detecteren. De werkgroep is van mening dat een kwalitatief goede scopie voldoet aan tenminste de volgende kenmerken (conform de bij het bevolkingsonderzoek gestelde kwaliteitscriteria):

- de darm moet schoon zijn
- het coecum moet worden bereikt
- het terugtrekken van de scoop duurt tenminste 6-8 minuten.

De werkgroep adviseert om de surveillance van serrated polyposis patiënten in expertisecentra te laten plaatsvinden.

De werkgroep is van mening dat gebruik van geavanceerde technieken zoals chromo-endoscopie en narrow band imaging kan bij specifieke indicaties kan overwogen worden, maar voor gestructureerd gebruik van deze technieken bij de surveillance van serrated polyposis is vooralsnog geen plaats.

De werkgroep is van mening dat WHO criterium 2 [WHO 2010] op zichzelf niet voldoende is voor diagnose van SPS. Voor WHO criterium 3 moeten er minimaal drie serrated poliepen proximaal van het rectosigmoid zijn gediagnosticeerd.

De werkgroep is van mening dat adenomen niet meetellen voor het diagnosticeren van SPS. SPS wordt geassocieerd met een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Met betrekking tot de verschillende types polyposis syndromen geeft de werkgroep er de voorkeur aan te spreken van adenomateuze polyposis of serrated polyposis. Mixed polyposis is niet voldoende gedefinieerd, deze term kan beter niet gehanteerd worden. Serrated polyposis syndroom (SPS) wordt gekarakteriseerd door het voorkomen van multiële serrated poliepen verspreid door het colorectum. Tevens ontwikkelen patiënten met SPS daarnaast vaak ook adenomen. Omdat er voor SPS geen kiembaanmutatie is aangetoond, wordt de diagnose gesteld op basis van klinische criteria opgesteld door de World Health Organisation. Patiënten voldoen hierbij aan SPS indien zij voldoen aan de volgende criteria:

- 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

\* Adenomen tellen niet mee voor het diagnosticeren van SPS.

### Literatuurbespreking

Serrated polyposis syndroom (SPS) is geassocieerd met een verhoogd risico op colorectaal carcinoom en daarom is het van belang patiënten met deze aandoening op te sporen. Serrated poliepen worden vaak gemist tijdens coloscopie of de relevantie/importantie wordt niet erkend. Hiermee wordt ook de diagnose SPS vaak niet gesteld [Vemulapalli 2012].

Retrospectieve onderzoeken (met flinke bias) tonen echter aan dat SPS patiënten een verhoogd risico hebben op colorectaal carcinoom [Boparai 2010 [501](#), Hyman 2004 [519](#), Chow 2006 [507](#), Ferrandez 2004 [514](#), Edelstein 2012 [513](#)]. Enkele retrospectieve studies laten zien dat patiënten met SPS zelfs onder surveillance een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom ten opzichte van de algemene bevolking [Boparai 2010 [501](#), Ferrandez 2004 [514](#), Edelstein 2012 [513](#)]. Verschillende internationale expertgroepen adviseren om patiënten met SPS jaarlijks tot driejaarlijks te surveilleren [Hazewinkel 2014 [516](#), Rex 2012 [529](#), Rosty 2011 [531](#), Orlowska 2013 [528](#)].

Zeer recent werd de eerste, weliswaar kleine, prospectieve follow-up studie gepubliceerd. Deze liet zien dat patiënten met SPS onder geprotocolleerde, jaarlijkse endoscopische surveillance in een centrum met expertise met dit beeld geen colorectaal carcinoom ontwikkelden [Hazewinkel 2014 [516](#)]. In dit onderzoek werden alle poliepen vanaf een grootte van 3 mm endoscopisch verwijderd. Patiënten met extreem veel of endoscopisch niet te verwijderen poliepen werden voor operatieve behandeling verwezen. Na endoscopische of operatieve verwijdering van alle poliepen vanaf een grootte van 3mm en/of met een adenomateus aspect werden patiënten jaarlijks endoscopisch vervolgd en werden bij elke coloscopie tevens alle poliepen vanaf een grootte van 3 mm en/of met een adenomateus aspect verwijderd.

Er zijn geen studies bekend die verschillende surveillancetermijnen of surveillance met geen surveillance hebben vergeleken met betrekking tot carcinoom incidentie, aantal operaties en overleving.

## Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de diagnose serrated polyposis syndroom frequent wordt gemist.  
Vemulapalli 2012 [534](#)

Er zijn aanwijzingen dat jaarlijkse coloscopische surveillance in een expertisecentrum bij patiënten met

serrated polyposis syndroom een colorectaal carcinoom (CRC) kan voorkomen Hazewinkel 2014 [516](#), Rex 2012 [529](#), Rosty 2011 [531](#), Orlowska 2013 [528](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij serrated polyposis syndroom de intervallen tussen de coloscopieën de drie jaar niet moeten overschrijden.

### Overwegingen:

Wat betreft het stellen van de diagnose SPS op basis van de WHO-criteria is de werkgroep van deze richtlijn van mening dat criterium 2 (één serrated poliep hebben proximaal van het sigmoid en een eerstegraads familielid met SPS) op zichzelf niet voldoende is voor diagnose van SPS. Bij criterium 3 (20 serrated poliepen verspreid door het colorectum) moeten minimaal drie serrated poliepen proximaal van het rectosigmoid gediagnosticeerd zijn.

Onderzoek wijst uit dat bij patiënten met grote sessiele poliepen de diagnose SPS vaak wordt gemist [Vemulapalli 2012 [534](#)]. Het lijkt er dus op dat endoscopisten vaak niet voldoende zijn getraind om serrated poliepen tijdens coloscopie te detecteren. Om meer patiënten met SPS te diagnosticeren en de surveillance van deze patiënten te verbeteren is het dan ook belangrijk de volgende zaken in acht te nemen:

- Het is raadzaam om in de opleiding, training en nascholing van MDL-artsen meer aandacht te besteden aan dit ziektebeeld.
- Training van coloscopisten in de detectie en herkenning van serrated poliepen zal uiteindelijk het diagnosticeren van SPS en de prognose van deze patiënten ten goede komen.
- Het is te overwegen om de surveillance van SPS patiënten vooralsnog te laten plaatsvinden in een centrum met expertise op dit gebied.
- Coloscopieën dienen te allen tijde van goede kwaliteit te zijn, zeker in het geval van SPS-surveillance. Vooral een goede darmvoorbereiding is hierbij van essentieel belang.

Eén studie in één centrum liet zien dat Narrow Band Imaging de detectie van SP kan verhogen bij patiënten met SPS [Boporai 2011 [504](#)]. Een multicenter studie van dezelfde onderzoeksgroep bleek echter negatief en toonde daarnaast een afname van de detectie van adenomen bij gebruik van Narrow Band Imaging [Hazewinkel 2015]. Het spuiten van blauwe kleurstof in de hele darm, chromo-endoscopie, verbeterde de detectie van SP in een doorsnee patiëntenpopulatie [East 2008 [511](#)]. Het nadeel van deze techniek is echter dat het een zeer tijdrovende procedure is die alleen aangewezen lijkt in zeer specifieke gevallen. Er lijkt dus momenteel geen plaats voor gestructureerd gebruik van geavanceerde technieken zoals narrow band imaging (NBI) en chromo-endoscopie bij de surveillance van patiënten met SPS. Wel kunnen beide technieken gebruikt worden bij specifieke indicaties zoals patiënten met herhaaldelijk hoog-risico laesies bij surveillance.

Indien een kwalitatief goede coloscopie is verricht en alle poliepen  $\geq 3$ mm radicaal zijn verwijderd, kan het surveillance advies worden aangepast aan de bevindingen bij de laatste surveillance coloscopie. Het aantal en de aard van poliepen kan hierin worden meegenomen en het lijkt hierbij raadzaam om een interval van 1 - 3 jaar aan te houden. Bij patiënten met een beeld van extreem veel en/of grote serrated poliepen zou een darmoperatie overwogen kunnen worden. De voorkeur gaat hierbij in principe uit naar een subtotale colectomie met ileorectale anastomose, waarna surveillance van het rectum wordt geadviseerd [Hazewinkel 2014 [516](#)].

Bij iedere coloscopie moet het nut van het voorkomen van colorectaal carcinoom op de langere termijn worden afgewogen tegen het complicatierisico van de poliepectomieën. Het meest passende advies voor surveillance is dan ook mede afhankelijk van de leeftijd en comorbiditeit van de patiënt.

## Surveillance eerstegraads familieleden

### Uitgangsvraag

Bij eerstegraads familieleden van patiënten met serrated polyposis syndroom, welke surveillance zorgt voor een lagere carcinoom incidentie, minder operaties en betere overleving?

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd eerstegraads familieleden van patiënten met serrated polyposis syndroom als surveillance elke 5 jaar een coloscopie te laten ondergaan vanaf de leeftijd van 45 jaar. Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijking, kan overwogen worden om vanaf een leeftijd van 60 jaar te stoppen met de surveillance.

De werkgroep is van mening dat er momenteel geen plaats is voor het gestructureerd gebruik van geavanceerde technieken zoals narrow band imaging (NBI) en chromo-endoscopie bij de surveillance van de eerstegraads familieleden van patiënten met SPS.

De surveillance termijn voor eerstegraads familieleden van patiënten met SPS dient in geval van relevante bevindingen bij coloscopie aangepast te worden aan [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Zie hoofdstuk [Serrated Polyposis syndroom](#).

### Literatuurbespreking

Serrated polyposis syndroom (SPS) is een ziektebeeld zonder bekende genetische oorzaak. De diagnose wordt daarom gesteld op een combinatie van het endoscopisch en histopathologisch beeld. In een kleine populatie zijn er aanwijzingen gevonden voor een autosomaal dominante of recessieve overerving bij SPS [Chow 2006 [507](#)]. Grotere studies tonen dit echter niet aan en laten zien dat SPS vaak niet familiair voorkomt, hoewel SPS wel wordt beschreven bij eerstegraads familieleden [Lage 2004 [523](#); Boparai 2010 [501](#), Oquiñena 2013 [526](#)]. In twee grote retrospectieve studies is gekeken naar het risico op colorectaal carcinoom bij eerstegraads familieleden van patiënten met SPS [Boparai 2010 [501](#), Win 2012 [536](#)]. In beide studies werd een vijfvoudig verhoogd risico gevonden op colorectaal carcinoom vergeleken met de algemene populatie. In twee prospectieve studies is gekeken naar de opbrengst van een surveillance coloscopie bij eerstegraads familieleden van patiënten met SPS [Oquiñena 2013 [526](#), Hazewinkel 2014 [516](#)]. Familieleden werden in beide studies uitgenodigd vanaf 35 jaar. De resultaten staan weergegeven in tabel 1.

In het artikel van Oquiñena is de nadruk vooral gelegd op de patiënten die voldeden aan de WHO 2010 criteria voor SPS, waardoor een inschatting van de gehele groep voor sommige variabelen niet gemaakt is. In beide studies werd een verhoogde detectie van SPS, adenomen en sporadische serrated poliepen ten opzichte van de algemene populatie waargenomen. In het artikel van Oquiñena is bij 19 patiënten tevens een surveillance coloscopie uitgevoerd na 3 jaar. Hierbij werd bij slechts 3 patiënten een non-advanced adenoom gevonden. Er zijn geen andere studies bekend waarbij de surveillance van eerstegraads familieleden van patiënten met SPS geëvalueerd is.

Op basis van deze gegevens adviseren diverse expertgroepen om eerstegraads familieleden van patiënten met SPS om de 5 - 6 jaar een coloscopie te laten ondergaan, vanaf een leeftijd van 35 tot 50 jaar, of vanaf een leeftijd 5 tot 10 jaar jonger dan dat de diagnose SPS bij het familielid is gesteld [Oquiñena 2013 [526](#), Win 2012 [536](#), Hazewinkel 2014 [516](#), Rex 2014 [530](#)]. Afhankelijk van de bevindingen wordt geadviseerd het interval te verkorten.

**Tabel 1. Opbrengst van surveillance coloscopie bij eerstegraads familieleden van SPS patiënten per studie**

| Prevalentie (%)                  | Hazewinkel 2014 <a href="#">516</a><br>n=77 | Oquiñena 2013 <a href="#">526</a><br>N=78 |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Colorectaal carcinoom            | 0 (0)                                       | 1 (1)                                     |
| Advanced adenoom                 | 6 (8)                                       | Onbekend                                  |
| Adenoom                          | 28 (36)                                     | 22 (28)                                   |
| Serrated adenoom                 | 7 (9)                                       | Onbekend                                  |
| Hyperplastische poliep           | 28 (36)                                     | Onbekend                                  |
| SPS volgens WHO criterium 1 of 3 | 1 (1)                                       | 6 (8)                                     |
| SPS volgens WHO criterium 2      | 11 (14)                                     | 19 (24)                                   |

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat eerstegraads familieleden van patiënten met serrated polyposis syndroom een verhoogd risico hebben op colorectaal carcinoom.

Lage 2004 [523](#); Boparai 2010 [501](#), Oquiñena 2013 [526](#)

De overerving van serrated polyposis syndroom is onduidelijk; er is (in 2014) geen mogelijkheid om via DNA onderzoek familieleden met verhoogde kans op colorectaal carcinoom en/of serrated polyposis te onderscheiden van de andere familieleden.

Er zijn aanwijzingen dat periodieke surveillance van eerstegraads familieleden van patiënten met serrated polyposis de incidentie van colorectaal carcinoom kan verlagen.

Oquiñena 2013 [526](#), Win 2012 [536](#), Hazewinkel 2014 [516](#), Rex 2014 [529](#)

### Overwegingen:

Wat betreft het stellen van de diagnose SPS op basis van de WHO-criteria is de richtlijncommissie van mening dat criterium 2 (één serrated poliep hebben proximaal van het sigmoïd en een eerstegraads familielid met SPS) op zichzelf niet voldoende is voor diagnose van SPS. Deze eerstegraads familieleden dienen aan criterium 1 of 3 van de WHO-criteria te voldoen om de diagnose SPS te stellen en anders krijgen zij het algemene advies voor eerstegraads familieleden van patiënten met SPS.

In tegenstelling tot de surveillance van patiënten met SPS, lijkt het bij eerstegraads familieleden niet per se raadzaam (en haalbaar) om de surveillance in een expertisecentrum te laten plaatsvinden. Wel is het van belang dat de endoscopist zich bewust is dat serrated poliepen tijdens de coloscopie vaak lastig te vinden zijn en dus extra alert is op het detecteren van deze poliepen. Daarnaast zal training in het herkennen van deze poliepen ook de detectie in de toekomst hopelijk verbeteren. Eén studie in één centrum liet zien dat Narrow Band Imaging (NBI) de detectie van serrated poliepen kan verhogen [Boparai 2011 [504](#)]. Een multicenter studie van dezelfde onderzoeksgroep bleek echter negatief en toonde daarnaast een afname van de detectie van adenomen bij gebruik van NBI [Hazewinkel unpublished 2014 [516](#)]. Het spuiten van blauwe kleurstof in de hele darm, chromo-endoscopie, verbeterde de detectie van SP in een doorsnee patiënten populatie [East 2008 [511](#)]. Het nadeel van deze technieken is echter dat het een zeer tijdrovende procedure is die alleen aangewezen lijkt in zeer specifieke gevallen. Er lijkt dus momenteel geen plaats voor gestructureerd gebruik van geavanceerde technieken zoals NBI en chromo-endoscopie bij de surveillance van de eerstegraads familieleden van patiënten met SPS. Wel kunnen beide technieken gebruikt worden bij specifieke indicatie.

Indien er een kwalitatief goede coloscopie is uitgevoerd en er geen polyposis syndroom of kanker is gediagnosticeerd, lijkt het logisch deze personen te surveilleren gelijk aan de regels opgesteld in de Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013: 3 of 5 jaarlijkse surveillance afhankelijk van de bevindingen bij coloscopie [Dekker 2013 [510](#)]. Het vijfvoudig verhoogd risico op colorectaal carcinoom dat is gevonden in 2 retrospectieve studies [Boparai 2010 [501](#), Win 2012 [536](#)] pleit ervoor om deze mensen in ieder geval iedere 5 jaar te surveilleren middels coloscopie zolang de comorbiditeit en de vitaliteit van deze mensen dit toestaat. Als blijkt bij coloscopie dat personen voldoen aan de diagnose SPS, zal surveillance uiteraard volgens de richtlijnen van SPS moeten geschieden.

# Coloscopie

## 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.

## Start en interval coloscopische surveillance

## 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.

## Familiair CRC

### Aanbevelingen:

Voor individuen met familiair colorectaal carcinoom (CRC) (matig verhoogd risico op CRC; lifetime risk groter dan 10%) wordt geadviseerd om eenmaal per 5 jaar een coloscopie te ondergaan, te starten vanaf 45 jaar tot de leeftijd van 75 jaar.

Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden dient te worden overwogen het interval te verkorten tot 3 jaar, afhankelijk van de risico score, zie [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

- Voor een individu jonger dan 70 jaar met 1 eerstegraads familielid met CRC gediagnosticeerd tussen de 50-70 jaar en een tweedegraads familielid met CRC < 70 jaar ligt het lifetime risk ongeveer rond de 10% en wordt geadviseerd om vanaf de leeftijd van 45 jaar tot 75 jaar 1x per 5 jaar een coloscopie te verrichten.
- Bij individuen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC < 70 jaar, kan een eenmalige coloscopie worden verricht.
- Personen met twee eerstegraads familieleden met CRC, waarvan **één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 45 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Voor deze groep geldt ook weer dat familieleden genetisch gerelateerd dienen te zijn. Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 65 jaar worden verricht waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder). Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met één aangedaan eerstegraads familielid met CRC boven de 50 jaar komen niet in aanmerking voor surveillance coloscopie.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Bij familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC) kan er sprake zijn van een erfelijke vorm van (CRC), van familiair CRC of van sporadische CRC. In deze richtlijn is de term familiair CRC gereserveerd voor families zonder één van de erfelijke vormen van CRC, en met een klinisch relevant verhoogde kans op CRC op basis van een belaste familieanamnese, waarvoor periodiek onderzoek in aanmerking komt. In het hoofdstuk [incidentie en risico's](#) zijn de relatieve en absolute risico's op colorectaal carcinoom bij familiair colorectaal carcinoom aan de orde geweest. In dit hoofdstuk wordt beargumenteerd, boven welke grenswaarde van risico periodiek onderzoek in aanmerking komt en de redenen waarom 5-jaarlijkse coloscopie wordt geadviseerd voor individuen met een risico boven deze grenswaarde. In voorbeelden van stambomen wordt getoond, welke leden van een familie voor periodieke coloscopie in aanmerking komen.

### Bij welke leden uit families met familiair colorectaal carcinoom is coloscopische surveillance zinvol?

Er zijn geen gecontroleerde studies waarin het nut van surveillance, de methode van surveillance of het surveillance-interval bij familiair colorectaal carcinoom is geanalyseerd. Er zijn drie prospectieve observationele studies van Dove-Edwin met een lange follow-up waarin coloscopische surveillance werd geëvalueerd [Dove-Edwin 2005<sup>91</sup>, Dove-Edwin 2006<sup>92</sup>, van der Meulen 2011<sup>443</sup>]. Eindpunt van deze studies was het vinden van colorectale adenomen en kanker. Een 'advanced adenoma' werd daarbij gedefinieerd als een adenoom met een diameter van tenminste 10 mm, een villeuze component of een hoge graad van dysplasie. Er zijn geen studies die een uitspraak doen over een veranderde incidentie van CRC of van mortaliteit door surveillance.

De eerste van de genoemde studies betrof een prospectief observationeel onderzoek van 1678 personen met een positieve familieanamnese voor CRC. Er werd nagegaan, wat de opbrengst was van de initiële en de vervolgcoscopieën. Individuen werden onderverdeeld in twee risicogroepen met respectievelijk een matig en een sterk verhoogd risico op CRC:

#### I. een matig verhoogd risico:

- groep 1:
  - ◆ 1 eerstegraads familielid met CRC < 45 jaar,
- groep 2:
  - ◆ 2 eerstegraads familieleden met CRC of
  - ◆ 1 eerstegraads en 1 tweedegraads familielid (eerstegraads familieleden van elkaar, met CRC)
- groep 3:
  - ◆ familieleden met CRC, over 2 generaties, 1 is eerstegraads familielid van de andere twee, maar geen persoon met CRC < 50

#### II: een sterk verhoogd risico:

- groep 4: families die voldoen aan de Amsterdam I of II criteria
- families met een MMR-mutatie.

Een surveillance coloscopie werd elke 5 jaar verricht en elke 3 jaar indien er een adenoom werd gevonden. De follow-up tijd van de studie was 15 jaar. In groep 4 werd het interval tijdens de studie verkort naar elke 1 tot 3 jaar.

Tijdens de initiële coloscopie werd in groep 1 een advanced adenoma gevonden bij 0.6%, in groep 2 bij 2.5%, in groep 3 bij 3.3% en in groep 4 bij 6.6% van de patiënten. CRC werd bij zes individuen gevonden, bij 1 persoon uit groep 3 en bij 5 personen uit groep 4. Voor alle groepen gold dat de kans op het vinden van een adenoom of CRC steeg met de leeftijd ( $p < 0.001$ ).

Tijdens follow-up coloscopie werden in groep 1 adenomen gevonden bij 13%, in groep 2 bij 21%, in groep 3 bij 25% en in groep 4 bij 26% van de patiënten. Advanced neoplasie werd significant vaker in de hoog risicogroep gevonden (advanced adenoma 5% vs 1.7% ( $p < 0.01$ ) en CRC 1% vs 0.1% ( $p < 0.05$ )). De sterfte aan colorectaal carcinoom bij individuen uit de groep met het matig verhoogde risico was ongeveer vergelijkbaar met de verwachte waarde in de algemene populatie. De sterfte aan colorectaal carcinoom in de groep met het sterk verhoogde risico was echter bijna 5 keer hoger dan in de algemene populatie. De auteurs adviseerden op basis van hun resultaten coloscopische surveillance vanaf 45 of 50 jaar voor de matig verhoogde risico groep. Zij suggereerden, dat surveillance-intervallen van meer dan 5 jaar voor de matig verhoogd risicogroepen (groep 1-3) voldoende kan zijn, indien er bij coloscopie geen advanced neoplasie is gevonden. Wanneer er advanced neoplasie wordt gevonden wordt een 3-jaarlijkse surveillance coloscopie geadviseerd.

In de tweede prospectieve studie van 97 families, die voldeden aan de Amsterdam criteria of met een dominant overervingpatroon (CRC bij  $\geq 3$  familieleden, waarvan 1 een eerstegraads familielid was van de andere 2, met CRC in tenminste 2 generaties, maar geen CRC onder de 50 jaar) werden de bevindingen tijdens surveillance coloscopie onderzocht voor de periode 1987 tot en met 2003 [Dove-Edwin 2006<sup>92</sup>].

De uitkomsten bij 91 individuen met Lynch syndroom (MMR-mutatie of MSI-H tumoren) werden vergeleken met de resultaten bij 97 individuen met familiair CRC (geen MMR-mutatie of MSI-L/MSS tumoren). Een surveillance coloscopie werd in de FCRC groep elke 5 jaar verricht en bij het vinden van een adenoom elke

3 jaar. Het percentage advanced adenoma was gelijk voor de individuen met Lynch syndroom en FCRC (OR 1.15, 95% CI 0.6-2.3,  $p=0.69$ ). Bij drie individuen uit een FCRC familie werd een advanced adenoom gevonden onder de leeftijd van 45 jaar. In de Lynch syndroom families werd significant vaker CRC gevonden, (4.4% versus geen,  $p=0.01$ ).

Ook in deze studie werd een surveillance-interval van tenminste 5 jaar gesuggereerd voor FCRC. Starten met surveillance coloscopie 5-10 jaar voor de leeftijd van het jongst aangedane familielid vonden de auteurs redelijk gezien het feit dat ook bij individuen onder de 45 jaar uit een familie met FCRC een advanced adenoom werd gevonden.

In de derde studie werd de opbrengst van de eerste colonoscopie geëvalueerd in 456 asymptomatische personen tussen de 45 en 65 jaar, met 1 FDR met CRC <50 jaar (groep A) of twee FDRs met CRC (groep B). Personen met IBD (inflammatory bowel disease) of colorectaal chirurgie in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd. Twee van de 456 personen (0.4%) bleken een colorectaal tumor (een CRC een carcinoid) te hebben. Adenomen werden gedetecteerd in 85 (18.6%) en advanced adenomen in 37 personen (8.1%). 30 personen (6.6%) hadden multiple (>1) adenomen. Mannen hadden vaker een adenoom dan vrouwen (24% vs 14.3%;  $p=0.01$ ). Adenomen werden vaker in groep B gevonden vergeleken met groep A (22.0% vs 15.6%;  $p=0.09$ ). Deze studie concludeert dat de opbrengst van colonoscopische surveillance in familiair CRC substantieel groter is dan de opbrengst van screening die gerapporteerd is in de algemene populatie [van der Meulen 2011]<sup>443</sup>.

Win et al. vergeleken het risico op CRC in eerstegraads familieleden van (1) CRC patiënten met een MMR-proficiente (MSS) tumor (2) MMR-deficient non-Lynch syndrome (methylering MLH1-promoter of BRAF mutatie) patiënten (3) CRC patiënten met suspected Lynch en (4) patiënten met Lynch syndrome. Vergeleken met eerstegraads familieleden van patiënten met een MSS tumor, werd een hoger CRC risico gevonden voor eerstegraads familieleden van CRC patiënten met suspected Lynch syndrome (HR 2.06, 95% CI 1.59 to 2.67) en met Lynch syndrome (HR 5.37, 95% CI 4.16 to 6.94), maar niet met MMR-deficient non-Lynch syndrome (HR 1.04, 95% CI 0.82 to 1.31). Een groter risico op CRC werd berekend voor eerstegraads familieleden indien de CRC patiënt onder de 50 jaar gediagnosticeerd was, de tumor zich proximal bevond of de volgende kenmerken had: expanding tumour margin, peritumoral lymphocytes, tumour-infiltrating lymphocytes or synchronous CRC.

Lindor heeft de gegevens van 3422 leden uit families, die voldeden aan de Amsterdam I criteria onderzocht en de gestandaardiseerde incidentie ratio's van verschillende soorten kanker vergeleken tussen de MMR-mutatie positieve (MMR-mutatie waarschijnlijk gemaakt (MSI-H)) en MMR-mutatie negatieve (MSI-L/MSS) groep. De uitkomsten werden tevens vergeleken met de incidentie ratio's van de verschillende soorten kanker uit de Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) data [Lindor 2005]<sup>201</sup>.

In de MMR-positieve groep kwamen significant meer CRC, endometriumcarcinomen, maag- en niercarcinomen voor vergeleken met de frequenties in de negatieve (MSI-L/MSS) groep. In de MMR negatieve (MSI-L/MSS) groep was er een matig toegenomen incidentie van CRC vergeleken met de algemene populatie (Standardized Incidence Ratio 2.7, 95% CI 1.9-3.4), maar er was geen verschil in incidentie van andere tumoren. De gemiddelde leeftijd bij diagnose van CRC was duidelijk lager in de MMR deficiënte groep, 48 jaar vergeleken met 61 jaar in de MMR-negatieve groep.

De auteurs adviseerden te starten met surveillance in de groep zonder MMR deficiëntie 5-10 jaar voor de vroegst gediagnosticeerde CRC en vervolgens tenminste elke 5 jaar een coloscopie te verrichten.

In een Schotse prospectieve studie ondergingen 79 individuen met een hoog risico op CRC (Amsterdam criteria positief) en 190 individuen met een matig risico op CRC surveillance coloscopieën. Er werd in beide groepen geen CRC gevonden en er was geen verschil in de incidentie van adenomen. In de hoog-risico groep onder de 50 jaar was de incidentie van adenomen echter wel significant hoger dan in de matig verhoogde risico groep onder de 50 jaar (12% vs 2%,  $p=0.05$ ) [Bradshaw 2003]<sup>36</sup>.

Ook enkele andere studies onder asymptomatische individuen met een matig verhoogd familiair risico op CRC lieten lage incidenties van adenoom zien in de groep onder de 50 jaar [Dowling 2000, Hunt 1998, Syrigos 2002].

## Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat regelmatige coloscopische surveillance de incidentie van colorectaal carcinoom (CRC) kan reduceren bij individuen met familiair CRC (met een matig verhoogd risico op CRC).

**Niveau 3:** C Dove-Edwin 2005 <sup>91</sup>, Dove Edwin 2006 <sup>92</sup>, van der Meulen 2011 <sup>443</sup>

Er zijn aanwijzingen dat het interval tussen de coloscopieën 3-5 jaar kan zijn bij patiënten uit families die voldoen aan de Amsterdam criteria maar microsatelliet-stabiele colorectale carcinomen hebben en geen MMR-mutatie.

**Niveau 3:** C Lindor 2005 <sup>201</sup>

Er zijn aanwijzingen dat surveillance van individuen met familiair CRC niet voor de leeftijd van 45-50 jaar hoeft te worden gestart.

**Niveau 3:** C Dove-Edwin 2005 <sup>91</sup>, Dove-Edwin 2006 <sup>92</sup>

Er zijn aanwijzingen dat individuen die voldoen aan de Amsterdam criteria, maar met MSI-L of MSS tumoren en zonder MMR-mutatie, het surveillance schema van individuen met familiair CRC kunnen volgen.

**Niveau 3:** C Lindor 2005 <sup>201</sup>

### **Overwegingen:**

Voor de klinische praktijk lijkt het gebruik van lifetime risk en het 10-jaars cumulatieve risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij familiair CRC te prefereren boven relatieve risico's. Op basis van de getallen in het hoofdstuk [incidenties en risico's](#) en bovengenoemde gegevens is door de werkgroep gezocht naar de meest geëigende risicogrens voor het aanbevelen van surveillance. Deze grens is door de werkgroep gesteld op een cumulatief lifetime risk van 10%. Het lijkt zinvol om bij een lifetime risk van meer dan 10% surveillance te overwegen (beslissing werkgroep).

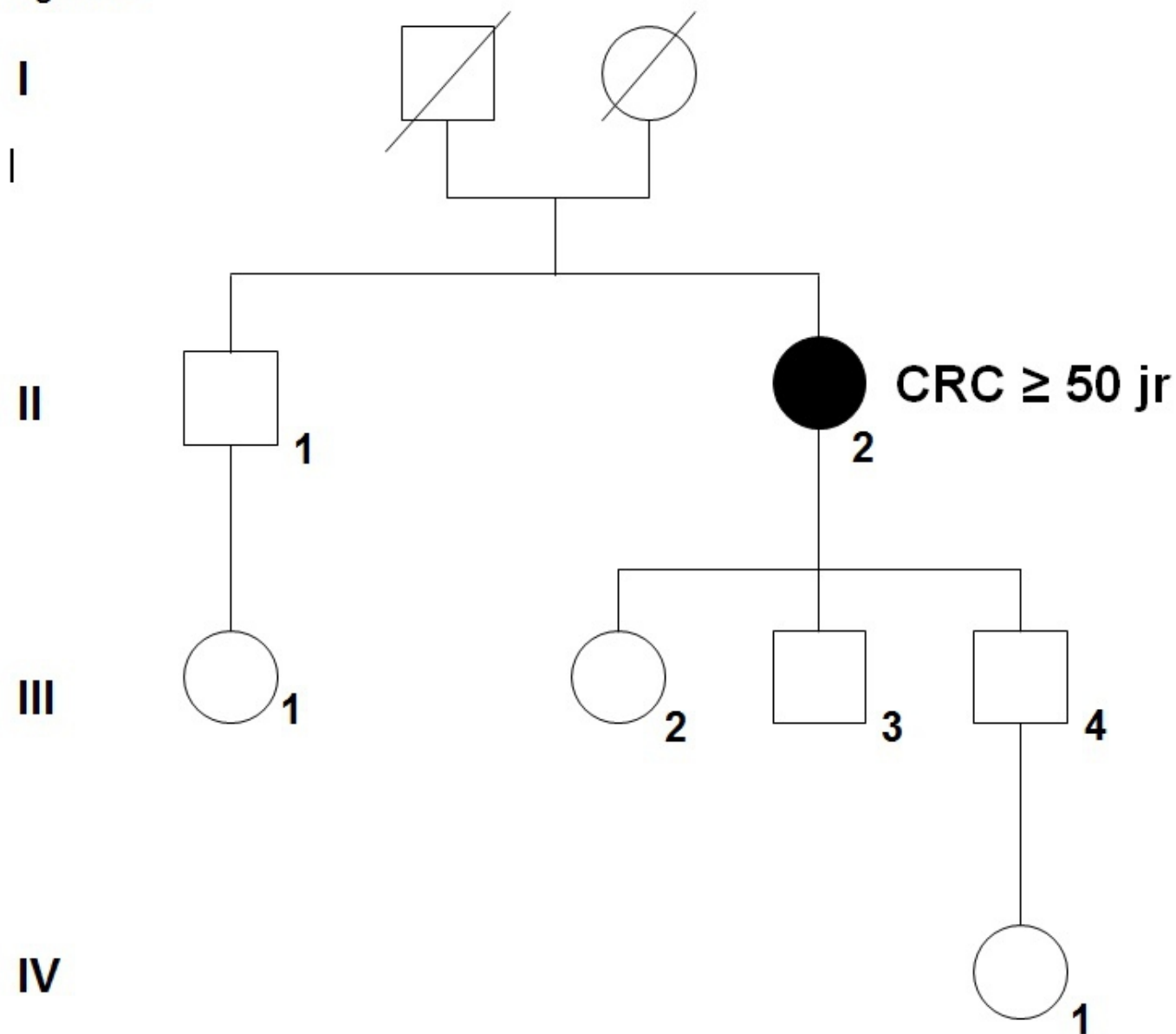
### Risicogroepen

In figuur 1-4 staan de stambomen weergegeven van vier families (1-4) waarin colorectaal carcinoom voorkomt. Het gaat in deze voorbeelden om een verschillend aantal patiënten met CRC en verschillende leeftijden waarop de diagnose CRC is vastgesteld. Daarbij hebben gezonde familieleden verschillende graden van verwantschap ten opzichte van de aangedane familieleden (eerstegraads, tweedegraads verwant).

De diagnose 'familiaal CRC' heeft in deze richtlijn betrekking op een gezond familielid van één of meer patiënten met CRC en wordt gesteld als er voor dit familielid een klinisch relevant verhoogd risico op CRC bestaat.

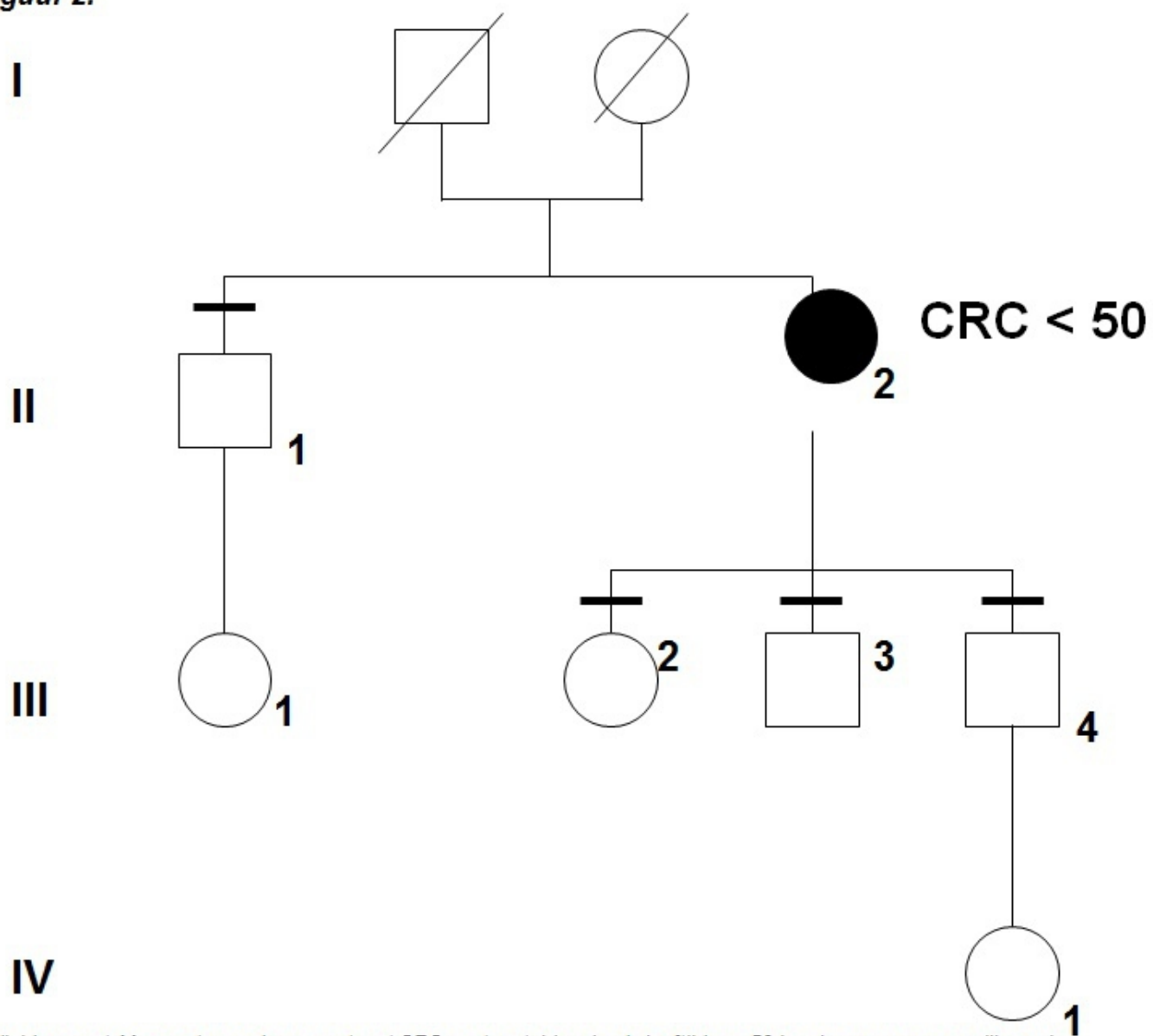
De kans op CRC kan worden afgeleid uit de gegevens in het hoofdstuk [incidentie en risico's](#). Hier worden enkele voorbeelden gegeven. De met een dwars-streepje boven het symbool aangeduide familieleden komen in aanmerking voor periodiek coloscopisch onderzoek.

**Figuur 1.**



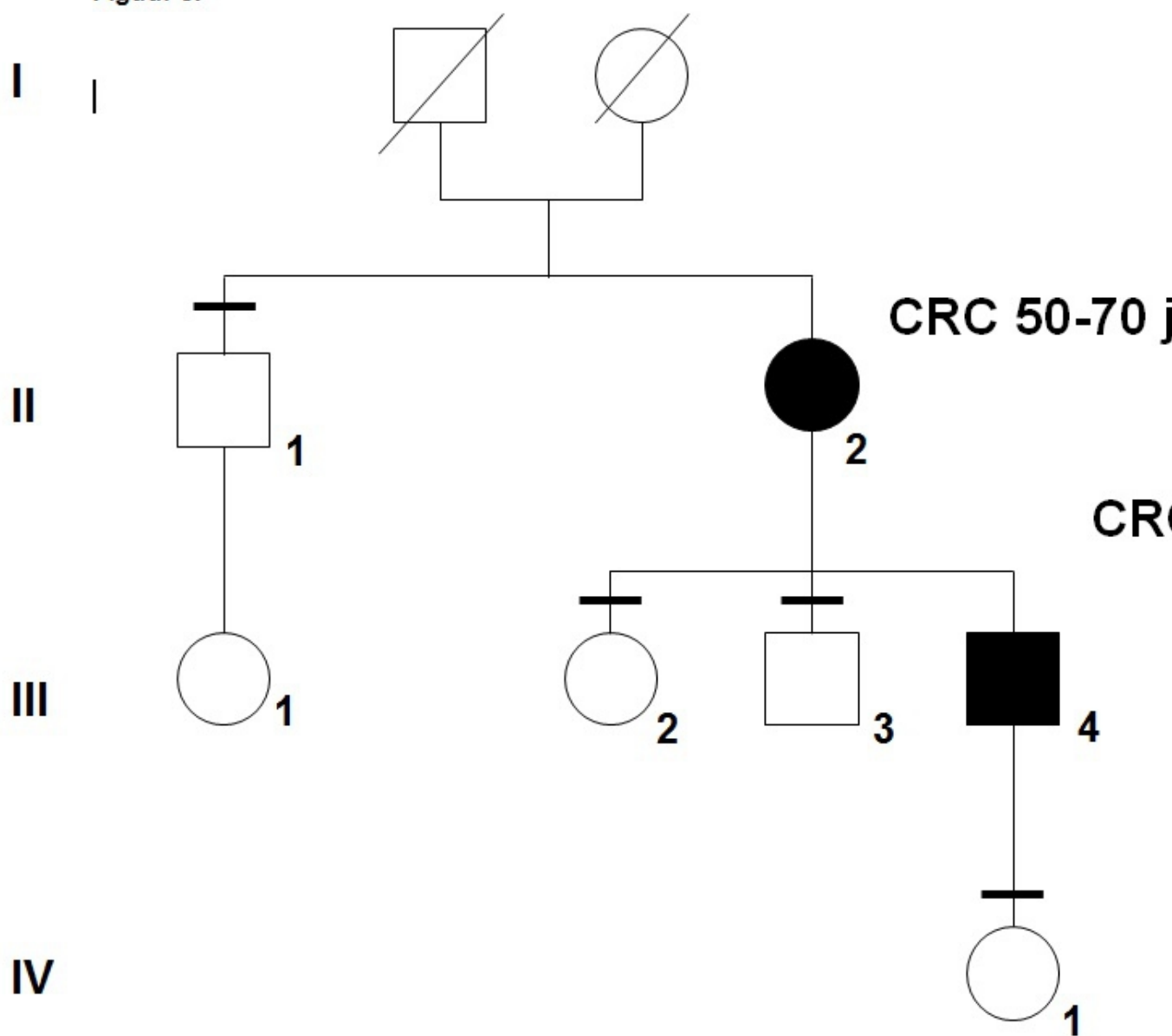
*Individueen met één eerstegraads verwant met CRC vastgesteld op of boven de leeftijd van 50 jaar komen niet voor surveillance in aanmerking (behoudens het bevolkingsonderzoek).*

**Figuur 2.**



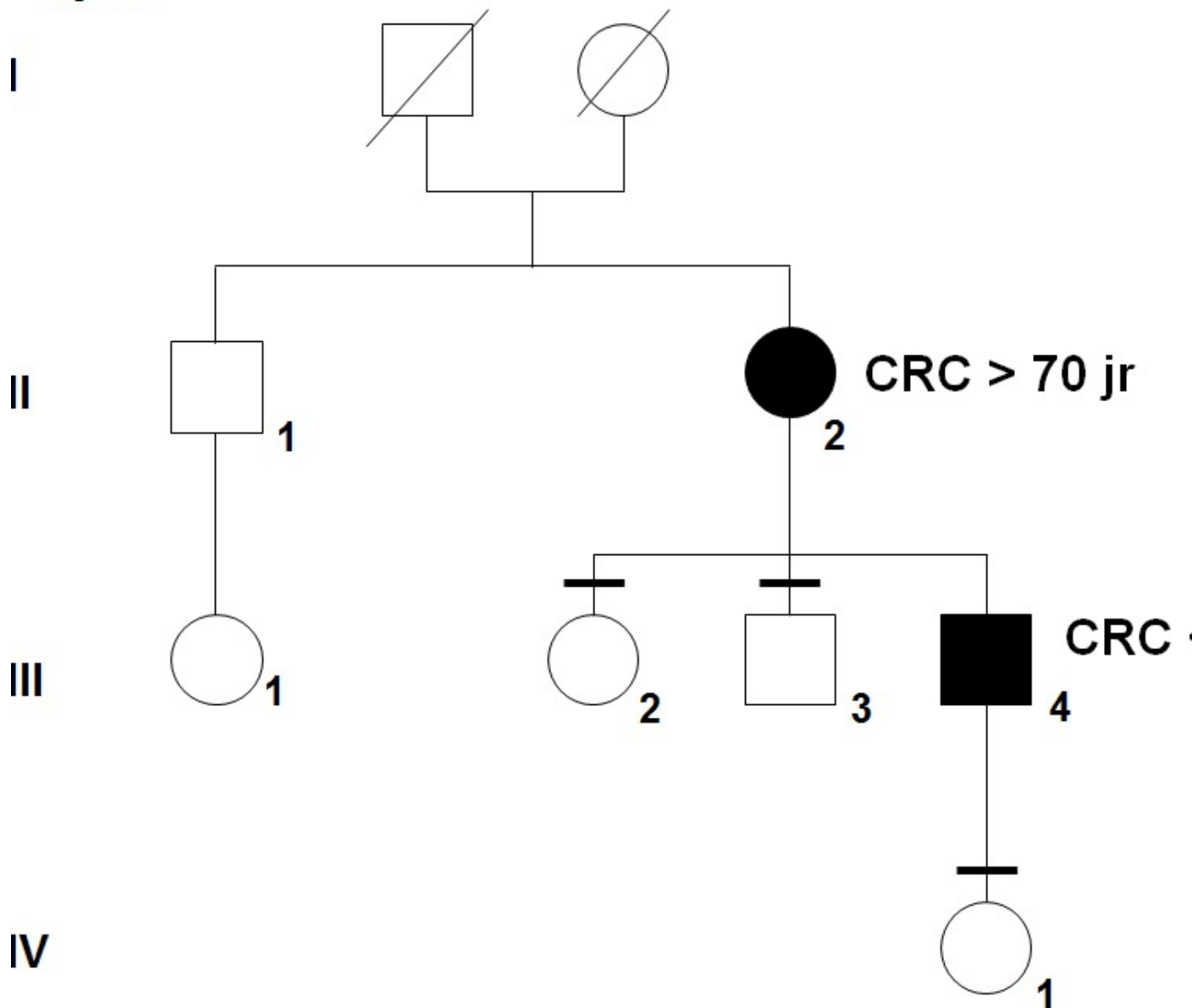
Individen met één eerstegraads verwant met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar komen voor surveillance in aanmerking (in plaats van het bevolkingsonderzoek).

**Figuur 3.**



Individen met twee eerstegraads verwanten met CRC vastgesteld tussen de leeftijd van 50 en 70 jaar (stamboomnummers II-2 en III-3) komen voor surveillance in aanmerking.

Ook individuen met één eerste- en één tweedegraads verwant met CRC vastgesteld tussen de 50 en 70 jaar (stamboomnummers II-1 en IV-1) komen voor surveillance in aanmerking.

**Figuur 4.**

*Individueen met één eerstegraads verwanten met CRC vastgesteld onder de leeftijd van 50 jaar (stamboomnummers III-2 en III-3 en IV-1) komen voor surveillance in aanmerking. Familielid met stamboomnummer II-1 komt niet voor surveillance in aanmerking.*

Bij in leven zijnde ouders zijn bovenstaande adviezen ook op hen van toepassing. De leeftijdsgrens voor deze adviezen voor de ouder wordt bepaald door zijn of haar vitaliteit.

Bij het vaststellen van de leeftijdsgrens van 70 jaar in bovengenoemde voorbeelden heeft voor de werkgroep zwaar gewogen dat naarmate de diagnose-leeftijd hoger wordt, de kans dat er sprake is van een familiale predispositie kleiner wordt.

#### Opbrengst van coloscopie surveillance bij individuen die voldoen aan de criteria voor Familiair CRC

Een Nederlandse studie heeft de diagnostische opbrengst van de eerste coloscopie geëvalueerd van 224 individuen met 1 FDR met CRC onder de 50 jaar en 232 individuen met 2 FDR met CRC [van der Meulen 2011<sup>443</sup>]. Bij 19% van de deelnemers werd tenminste 1 adenoom gevonden en bij 8,1 % tenminste 1 advanced adenoom. Er was geen verschil in adenoma detection rate (ADR) of advanced adenoma detection rate (AADR) tussen beide groepen na correctie voor leeftijd en geslacht. Individueen met 2 FDR

met CRC hadden vaker adenomen bij hogere leeftijd van de FDR met CRC. ADR was 35% en AADR 15% voor een asymptomatische individu met 2 FDR met CRC diagnose boven de 70 jaar.

In een gepoolde analyse van 1585 individuen met FCC werd een CRC bij 1% gevonden, de AADR was 7,6% en de ADR 14%. Gedurende surveillance coloscopie werd een advanced adenoom in 8,7% gevonden. De auteurs concluderen dat voor deze individuen een coloscopie surveillance programma met een interval van 5 jaar geïndiceerd is [Mesher 2014<sup>436</sup>].

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een familiair colorectaal syndroom de adenoma detectie rate en de advanced adenoma detectie rate hoger zijn dan bij de algemene bevolking. De ADR en AADR neemt met name toe wanneer de diagnose van CRC bij de FDR plaatsvindt bij een leeftijd > 70 jr [van der Meulen 2011<sup>443</sup>].

### Coloscopie surveillance

Gezien de relatief hoge detectie rate van adenomen en advance adenomen lijkt een surveillance interval van 5 jaar reëel. Wanneer er adenomen of serrated poliepen > 10 mm worden gevonden, wordt afhankelijk van het aantal, de grootte van de poliepen, de lokatie en de histologie een korter interval van 3 jaar geadviseerd, conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

- Bij individuen ouder dan 70 jaar met twee eerstegraads familieleden met CRC < 70 jaar, kan een eenmalige coloscopie worden verricht.
- Personen met twee eerstegraads familieleden met CRC, waarvan **één familielid tussen 50-70 jaar is en de ander >70 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 45 jaar te worden verricht, waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Voor deze groep geldt ook weer dat familieleden genetisch gerelateerd dienen te zijn. Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met **twee** eerstegraads familieleden met CRC tussen de **70-80 jaar**. Bij deze personen dient één coloscopie op 65 jaar worden verricht waarna surveillance volgens consensus follow-up na poliepectomie volgt. Deze familieleden dienen allen genetisch gerelateerd te zijn (van de kant van vader of moeder). Wanneer er adenomen of serrated poliepen gevonden worden volgt een surveillance advies conform de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).
- Personen met één aangedaan eerstegraads familielid met CRC boven de 50 jaar komen niet in aanmerking voor verwijzing naar een klinisch geneticus of voor surveillance coloscopie.

### Startleeftijd

Vóór de leeftijd van 45-50 jaar wordt er in de matig risico groep bijna geen CRC of advanced adenomen gevonden. Derhalve kan voor deze groep met familiair CRC groep surveillance gestart worden op de leeftijd van 45 jaar.

In Nederland zijn twee kosteneffectiviteitsberekeningen gedaan om de optimale leeftijd voor beëindiging van coloscopie surveillance te berekenen voor de algemene populatie met colon adenomen: voor de CBO richtlijn met het model-Geul [Nagengast 2002<sup>437</sup>] en voor de Surveillance After Polypectomy (SAP) studie [van Heijningen 2012<sup>444</sup>] met het MISCAN model. De berekeningen met het model-Geul baseerden zich alleen op de multiplicitéit van adenomen. Dit gaf het CBO aanleiding om aan te bevelen te stoppen met coloscopie surveillance op de leeftijd van 65 jaar voor patiënten met cumulatief 1 adenoom en 75 jaar voor patiënten met cumulatief 2 adenomen [Nagengast 2002<sup>437</sup>]. Bij patiënten met cumulatief minstens 3 adenomen werd aanbevolen de surveillance te vervolgen zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt. In de SAP studie zijn naast de multiplicitéit van adenomen ook grootte, villeus aspect, en lokatie van de gevonden adenomen meegenomen [Van Heijningen 2012<sup>444</sup>]. Op basis van het hebben van (combinaties van) deze factoren krijgen patiënten met adenomen een risicoscore van 0 tot 5 toegewezen. De optimale stopleeftijd van coloscopie surveillance was 75 jaar voor patiënten met een score van maximaal 1, 80 jaar voor patiënten met een score van 2 en 85 jaar voor scores van 3 en hoger. In deze analyse is geen rekening gehouden met comorbiditeit [[Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)].

Derhalve kan coloscopie surveillance overwogen worden afhankelijk van de bevindingen bij coloscopie tot een leeftijd van 75 jaar, tenzij de wensen en vitaliteit van de patiënt een andere stopleeftijd rechtvaardigen.

### Follow-up na CRC

Geadviseerd wordt het beleid te volgen zoals beschreven in de [richtlijn colorectaal carcinoom](#). Voor deze patiënten geldt de [Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#).

Na beëindiging van deze periode wordt geadviseerd de aanbevelingen 'surveillance na adenomen'

([Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)) te volgen en deze tenminste elke 5 jaar te continueren zolang de vitaliteit van de patiënt dit rechtvaardigt en het advies om minimaal de frequentie aan te houden wat aan eerstegraads familieleden wordt geadviseerd.

Wel is het van belang zich te realiseren dat coloscopie een belastend onderzoek is. In overleg met de patiënt wordt het onderzoek bijna altijd onder lichte sedatie uitgevoerd. Er moet een goede darmvoorbereiding plaatsvinden en het onderzoek duurt 30-45 minuten. Daarnaast is er bij een surveillance-coloscopie een klein risico (0.2%) op complicaties zoals bloedingen en perforaties.

#### Andere methoden van surveillance

Momenteel zijn er geen aanwijzingen dat een andere surveillance-methode dan coloscopie even goed of beter is. Met coloscopie kan tevens direct weefsel verkregen worden voor diagnostiek en kan een poliepectomie als behandeling verricht worden.

Voor aanbevelingen over een kwalitatief goede coloscopie zie hoofdstuk Start en interval coloscopische surveillance/Lynch syndroom.

## Lynch syndroom

### **Aanbevelingen:**

Bij erfelijke aanleg voor Lynch syndroom wordt aanbevolen vanaf de leeftijd van 25 jaar 1 keer per 2 jaar coloscopie te verrichten. Het interval tussen de coloscopieën dient de 2 jaar niet te overschrijden. In individuele gevallen kan het gerechtvaardigd zijn de frequentie te verhogen naar 1 keer per jaar, of op jongere leeftijd met surveillance te beginnen.

In geval van onvolledige coloscopie moet de coloscopie herhaald worden of op een andere manier het colon worden afgebeeld (bijvoorbeeld door middel van CT-colografie).

### **Literatuurbespreking:**

#### Start en interval coloscopische surveillance

##### Inleiding

Individen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom hebben een sterk verhoogd risico op colorectaal carcinoom (CRC); het lifetime risico op CRC ligt tussen de 25 en 70% (zie hoofdstuk incidentie en risico's). De gemiddelde leeftijd waarop bij Lynch syndroom CRC optreedt, is beduidend lager dan de leeftijd waarop sporadisch CRC optreedt. De ontwikkelingstijd van CRC in geval van erfelijke aanleg voor Lynch syndroom is korter dan voor het sporadische CRC.

##### Literatuurbespreking

##### Inclusie van families

In een aantal van de hieronder aangehaalde studies zijn niet alleen families met een aangetoonde MMR-gen-mutatie geïnccludeerd, maar ook zijn families alleen op grond van de Amsterdam criteria onderzocht. Inmiddels is duidelijk dat in een substantieel deel van de Amsterdam criteria-positieve families er geen sprake is van een kiembaan- MMR-gen mutatie. Het kankerrisico in dergelijke families lijkt kleiner te zijn dan in families met een mutatie en de ontwikkeling van tumoren bij leden uit dergelijke families lijkt trager te verlopen dan bij individuen met een MMR-gen mutatie. Verschillen tussen groepen met en zonder een MMR-gen mutatie zullen daarom eerder groter dan kleiner zijn dan de hieronder te bespreken studies aangeven.

##### Nut van coloscopie

Het nut van coloscopische surveillance werd nagegaan in een aantal retrospectieve studies [Jablonska 1995<sup>160</sup>, Vasen 1995<sup>325</sup>, J rvinen 2000<sup>164</sup>, Johns 2001<sup>166</sup>, Arrigoni 2005<sup>10</sup>]. In vijf studies werden een groep personen, die regelmatig coloscopisch onderzoek onderging en een groep die niet werd onderzocht met elkaar vergeleken. In twee van deze studies kon een uitspraak worden gedaan over de incidentie van CRC in de niet onderzochte groep [J rvinen 2000<sup>164</sup>, Arrigoni 2005<sup>10</sup>], in twee andere kon alleen een uitspraak worden gedaan over het tumorstadium en de mortaliteit [Jablonska 1995<sup>160</sup>, Vasen 1995<sup>325</sup>] terwijl in de vijfde alleen de mortaliteit is onderzocht [De Jong 2006]. Slechts in één studie kon over meerdere items worden geoordeeld [Johns 2001<sup>166</sup>].

Uit deze studies kan worden geconcludeerd dat regelmatige coloscopie de incidentie van CRC reduceert en dat tijdens surveillance gediagnostiseerde carcinomen een lager stadium hebben dan symptomatische

tumoren. De mortaliteit door CRC en de overall mortaliteit kunnen dan ook door regelmatige surveillance coloscopieën worden gereduceerd.

#### Interval tussen de coloscopieën

In een aantal studies is het aantal en het stadium van carcinomen in relatie tot het interval tussen de coloscopieën onderzocht. Bij een interval van twee jaar of minder bleken de carcinomen die werden gevonden zelden gemetastaseerd zijn, bij langere intervallen waren de carcinomen vaker al gemetastaseerd [Lanspa 1994<sup>195</sup>; De Vos tot Nederveen Capelle 2002<sup>334</sup>].

#### Adenomateuze poliepen

CRC kan bij Lynch syndroom reeds op jonge leeftijd optreden. Hetzelfde geldt voor adenomen. Ook komen adenomen vaker voor bij Lynch syndroom dan bij een controlegroep: vanaf de leeftijd van 30 jaar was er een toenemend verschil in de prevalentie van adenomen [De Jong 2004<sup>167</sup>]. Verder zijn er aanwijzingen dat bij Lynch syndroom adenomen in het proximale colon in een vroeger stadium zijn wat betreft afmeting en mate van dysplasie dan adenomen in het distale colon [Rijcken 2002]. Beide genoemde studies toonden een preferentieel voorkomen van adenomen bij Lynch syndroom in het proximale colon ten opzichte van als sporadisch te duiden adenomen. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat hyperplastische poliepen in geval van Lynch syndroom premaligne zijn [Rijcken 2003<sup>280</sup>].

#### **Conclusies:**

Het is aannemelijk dat regelmatige coloscopische surveillance bij Lynch syndroom de incidentie van colorectaal carcinoom (CRC) kan reduceren.

**Niveau 2:** B Järvinen 2000<sup>164</sup>; Arrigona 2005<sup>10</sup>

Het is aannemelijk dat door regelmatige coloscopische surveillance bij Lynch syndroom colorectale carcinomen in een vroeger stadium worden opgespoord.

**Niveau 2:** B Jablonska 1995<sup>160</sup>; Vasen 1995<sup>325</sup>; Järvinen 2000<sup>164</sup>

Het is aannemelijk dat door regelmatige coloscopische surveillance bij Lynch syndroom de mortaliteit door CRC wordt gereduceerd.

**Niveau 2:** B Jablonska 1995<sup>160</sup>; Vasen 1995<sup>325</sup>; Jarvinen 2000<sup>164</sup>; De Jong 2006<sup>168</sup>

Er zijn aanwijzingen dat regelmatige coloscopische surveillance bij Lynch syndroom een algemeen overlevingsvoordeel oplevert.

**Niveau 3:** B Järvinen 2000<sup>164</sup>

Het is aannemelijk dat er bij Lynch syndroom een preferentieel voorkomen is van adenomen in het proximale colon, in vergelijking met sporadische adenomen.

**Niveau 2:** B De Jong 2004<sup>167</sup>; Rijcken 2002<sup>279</sup>

Er zijn aanwijzingen dat bij het ontstaan van adenomen bij Lynch syndroom de ontwikkeling van laaggradige dysplasie naar hooggradige dysplasie sneller gaat dan bij sporadische colorectale tumoren.

**Niveau 3:** B Rijcken 2002<sup>279</sup>

Er zijn aanwijzingen dat bij Lynch syndroom de intervallen tussen de coloscopieën de twee jaar niet moeten overschrijden.

**Niveau 3:** B De Vos tot Nederveen Cappel 2002<sup>334</sup>; C Lanspa 1994<sup>195</sup>

Er zijn aanwijzingen dat colorectaal carcinoom bij Lynch syndroom zelden voor het dertigste levensjaar voorkomt.

**Niveau 3:** B De Jong 2004<sup>167</sup>

#### **Overwegingen:**

##### Vermoedelijk Lynch syndroom

Voor families waarin op grond van resultaten uit tumoronderzoek en familiegegevens sterke aanwijzingen bestaan voor Lynch syndroom, maar bij DNA onderzoek bij aangedane familieleden geen mutatie in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* is aangetoond, bestaan nog geen goede risicogetallen. Twee recente studies hebben aangetoond dat in ongeveer de helft van deze groep patiënten een somatische mutatie als verklaring voor de MMR deficiënte tumor gevonden kan worden [Mensenkamp 2014<sup>446</sup>, Geurts-Giele

2014<sup>447</sup>]. De resterende groep families hebben vermoedelijk Lynch syndroom. In de praktijk moet men voor deze families voorlopig rekening houden met de kansen op tumoren zoals die voor Lynch syndroom gelden. Ook bij vermoedelijk Lynch syndroom wordt aanbevolen vanaf de leeftijd van 25 jaar 1 keer per 2 jaar coloscopie te verrichten.

Er zijn aanwijzingen dat sessiel serrated poliepen/adenomen en traditioneel serrated adenomen voorlopers van kanker zijn. In de huidige Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance wordt dit type poliepen meegenomen in het surveillance advies [[Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance 2013](#)]. Serrated poliepen komen ook voor bij patiënten met Lynch syndroom [Rondagh 2013<sup>500</sup>].

#### Frequentie van coloscopieën

De optimale frequentie van de surveillance coloscopieën bij Lynch syndroom is moeilijk aan te geven. Algemeen wordt twee jaar als het maximale interval aangegeven en geaccepteerd. Het is zeer de vraag of het nuttig is voor iedere persoon de frequentie hoger te maken, zoals sommigen adviseren, maar er zijn situaties dat frequentere controles, bijvoorbeeld 1 keer per jaar, te rechtvaardigen zijn, bijvoorbeeld in geval van multipole adenomen, in het bijzonder indien zij 'advanced' zijn, een eerder coloncarcinoom en in families met een hoge penetrantie voor tumoren.

#### Startleeftijd van coloscopieën

Colorectale carcinomen komen bij Lynch syndroom zelden voor het dertigste levensjaar voor en de endoscopieën voor die leeftijd leveren ook over het geheel genomen weinig op. De dramatische consequenties van een maligniteit voor de leeftijd van 30 jaar en de algemeen goede acceptatie van coloscopieën rechtvaardigen echter een start van coloscopieën vóór deze leeftijd, bijvoorbeeld op 25 jaar. De leeftijd van 25 jaar wordt ook internationaal aangegeven als de (uiterste) beginleeftijd voor coloscopische surveillance. In uitzonderlijke situaties kan zelfs nog eerder worden gestart, bijvoorbeeld als er bij meerdere personen in de familie voor het 25<sup>ste</sup> jaar een colorectaal carcinoom is vastgesteld.

#### Aanvullend onderzoek

Bij onvolledige coloscopieën moet de coloscopie herhaald worden (met bijvoorbeeld aanpassing van het materiaal (kindercoloscoop) of aanpassing van de sedatie (propofol sedatie)) of is aanvullend onderzoek zoals CT-colografie te overwegen.

## **Adenomateuze polyposis (FAP/AFAP/MAP)**

### **Literatuurbespreking:**

#### Start en interval coloscopische surveillance

##### Inleiding

Bij patiënten met klassieke adenomateuze polyposis ontstaan geleidelijk honderden tot duizenden adenomen in het colon en rectum. Indien onbehandeld leidt dit in bijna 100% van de gevallen tot colorectaal carcinoom op een leeftijd van gemiddeld 35-45 jaar. Dit betekent dat alle patiënten met klassieke FAP een colectomie moeten ondergaan. Er dient echter per individuele patiënt een beslissing genomen te worden over het tijdstip en het type van de operatie. Endoscopische surveillance is geïndiceerd vanaf jonge leeftijd of vanaf het moment dat klinisch de diagnose adenomateuze polyposis gesteld wordt. Indien er multipole grotere poliepen ontstaan komt er een moment dat endoscopische surveillance niet meer betrouwbaar is en colectomie de aangewezen behandeling is geworden [Giardiello 2001<sup>121</sup>, Kartheuser 2006<sup>172</sup>]. Na deze operatie is het van belang dat zowel het restcolon als een eventuele pouch regelmatig endoscopisch gecontroleerd worden op adenomen, om de kans op een colorectaal of pouch-carcinoom verder te reduceren. Helaas wordt soms daarna een aanvullende behandeling (medicamenteus, endoscopisch of chirurgisch) ook wenselijk of noodzakelijk. Voor patiënten met AFAP en MAP zijn de adviezen minder strikt en sterk afhankelijk van het klinisch beeld: meestal komen deze personen op den duur aan een subtotale colectomie toe, maar soms zal het mogelijk zijn om ontwikkeling van colorectaal carcinoom door regelmatige poliepectomieën te voorkomen.

##### Literatuurbespreking

#### Endoscopische surveillance tot aan colectomie

Endoscopische surveillance wordt geïndiceerd geacht vanaf het moment dat:

1. de klinische diagnose adenomateuze polyposis wordt gesteld,

2. de aanleg voor adenomateuze polyposis op DNA-niveau wordt vastgesteld (in principe vanaf 10-12 jarige leeftijd) of
3. de aanleg door middel van presymptomatische DNA-diagnostiek niet uitgesloten kan worden (indien er namelijk bij de indexpatiënt geen pathogene mutatie gevonden is, 50% risicodragers).

Gezien de leeftijd waarop adenomen in het colon en rectum ontstaan, wordt door experts geadviseerd bij klassieke FAP op 10- tot 12-jarige leeftijd te beginnen met 2-jaarlijkse sigmoïdoscopie [Giardiello 2001<sup>121</sup>, The Polyposis Registry<sup>263</sup>]. In geval van attenuated familiale adenomateuze polyposis (AFAP) wordt geadviseerd surveillance op 18-jarige leeftijd te starten met 2-jaarlijkse coloscopie [Giardiello 2001, The Polyposis Registry]. Voor *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP) worden dezelfde surveillance adviezen gegeven.

Zie voor surveillance na colectomie en referenties hoofdstuk [Behandeling](#).

### Conclusies:

#### Endoscopische surveillance tot aan colectomie

In geval van klassieke FAP in de familie wordt door de werkgroep surveillance vanaf 10 tot 12 jaar middels sigmoïdoscopie geadviseerd.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001<sup>121</sup>, Polyposis Registry 2006<sup>263</sup>

In geval van AFAP in de familie wordt door de werkgroep surveillance vanaf 18 jaar middels coloscopie geadviseerd, één keer per 2 jaar. Voor MAP wordt in de literatuur een zelfde surveillance schema als bij AFAP geadviseerd.

**Niveau 4:** D Giardiello 2001<sup>121</sup>, Polyposis Registry 2006<sup>263</sup>, Vasen 2008, mening werkgroepleden

## Adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie

### Aanbevelingen:

#### Start en interval coloscopische surveillance

De werkgroep is van mening dat voor patiënten en eerstegraadsfamilielieden met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie surveillance wordt aanbevolen per subgroep volgens de volgende indeling:

#### Groep 1: meer dan 100 adenomen:

- Patiënt zelf: Surveillance zoals bij FAP
- 1<sup>e</sup> graads familielid: Coloscopie zoals bij FAP. Gastroduodenoscopie alleen indien bij coloscopie >20 adenomen.

#### Groep 2: 20 - 100 adenomen:

- coloscopie 1 x per 3 jaar en gastroscopie 1 x per 5 jaar, indien bij coloscopie >20 adenomen.
- 1<sup>e</sup> graads familielid: Coloscopie 1 x per 3 jaar vanaf 45 jaar<sup>#</sup> \*. Gastroduodenoscopie alleen indien bij coloscopie >20 adenomen.

#### Groep 3 : 10-20 adenomen en geen naast familielid met polyposis of CRC

- < 55 jaar bij diagnose: 1 x per 3 jaar coloscopie en eenmalig gastroscopie.
- 1<sup>e</sup> graads familielid: Coloscopie 1 x per 5 jaar vanaf 45 jaar<sup>##</sup> \*
- ≥ 55 jaar bij diagnose: volgens richtlijn [coloscopie surveillance](#).
- 1<sup>e</sup> graadsfamilielid: volgens bevolkingsonderzoek.

<sup>#</sup> = Indien >50 jaar kan volstaan worden met eenmalig coloscopie.

<sup>##</sup> = Bij ouders van de patiënt kan volstaan worden met eenmalig coloscopie en verder beleid afhankelijk van bevindingen.

\* = Na 2-3 maal een negatieve coloscopie zonder afwijkingen kan overwogen worden om vanaf 65 jaar te stoppen met surveillance.

**Literatuurbespreking:**

Er zijn geen studies gevonden.

**Conclusies:**

Er zijn geen studies gevonden.

## Vorbereiding colonoscopie

**Uitgangsvraag**

Welke voorbereiding kan het best worden gebruikt voor een surveillance coloscopie met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en acceptatie?

**Aanbevelingen:**

Bij darmvorbereiding voor een coloscopie is de werkgroep van mening dat de voorkeur uit dient te gaan naar het gebruik van polyethyleen glycol (PEG), waarbij gekozen kan worden voor 4 liter PEG of 2 liter PEG en ascorbinezuur (+ ruime hoeveelheid heldere vloeistof).

De werkgroep is van mening dat darmvorbereiding met natriumpicosulfaat of natriumfosfaat (NaP) alleen geïndiceerd is als darmvorbereiding met PEG door de patiënt niet verdragen wordt of niet gewenst wordt te gebruiken. Vooraf aan het voorschrijven van deze middelen dient het bestaan van contra-indicaties uitgesloten te worden.

Een vezelarmdieet 24 uur voor de coloscopie wordt aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat de voorbereiding kan het beste verdeeld worden over twee dagen, over de dag voor en de dag van de coloscopie. Bij een coloscopie in de middag kan ervoor gekozen worden om de gehele darmvorbereiding op de dag zelf te geven.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten met status na subtotale colectomie met ileorectale anastomose of proctocolectomie met pouch een gehalveerde hoeveelheid darmvorbereiding op de dag van het onderzoek te geven.

De mogelijkheden voor sedatie, pijnbestrijding en darmvorbereiding dienen voorafgaand aan de coloscopie te worden besproken met de patiënt (zie richtlijn [sedatie buiten het OK complex](#)).

**Literatuurbespreking:**

In de literatuur worden voornamelijk drie type lavagemiddelen beschreven en vergeleken ter voorbereiding van het colon op een coloscopie. Het meest beschreven lavagemiddel is polyethyleen glycol (PEG). PEG is een isotone en iso-osmolaire oplossing waarbij netto vrijwel geen water- en elektrolyt-absorptie of -secretie optreedt. PEG kan worden gedronken in groot volume (4 liter) of in laag-volume (2 liter) in combinatie met een additionele laxans zoals bisacodyl of ascorbinezuur.

Het tweede lavagemiddel is natrium fosfaat (NaP). Dit is een hyperosmolaire oplossing waarvan tweemaal een klein volume gedronken dient te worden (2 x 45 ml). NaP zorgt voor een plasma-water verschuiving naar het maag-darmstelsel, met een bijkomende verschuiving in de elektrolytbalans.

Een derde lavagemiddel dat steeds vaker gebruikt wordt is natriumpicosulfaat. Dit is een contactlaxans dat in het colon door bacteriën wordt omgezet in de werkzame stof difenol, dat het slijmvlies van de dikke darm en het rectum stimuleert. Dit is een oplossing waarvan tweemaal 150ml gedronken dient te worden.

**Effectiviteit lavagemiddelen****4 liter PEG vs 2 liter PEG met ascorbinezuur**

Er zijn 5 RCTs bekend die de kwaliteit van darmvorbereiding met 4 liter PEG hebben vergeleken met 2 liter PEG met ascorbinezuur. In deze studies is geen significant verschil gevonden in de mate van schoonheid van het gehele colon [Jansen 2011<sup>428</sup>, Pontone 2011<sup>438</sup>, Corporaal 2010<sup>420</sup>, Marmo 2010<sup>434</sup>, Ell 2008<sup>421</sup>]. In 1 studie is tevens gekeken naar de darmvorbereiding per colonsegment. In deze studie wordt in ieder segment een identieke kwaliteit van de darmvorbereiding gevonden, zowel in het distale als in het proximale colon [Ell 2008<sup>421</sup>].

### PEG vs NaP

Er zijn vijf meta-analyses bekend die PEG als darmvoorbereiding hebben vergeleken met NaP in een 1 op 1 vergelijking [Belsey 2007<sup>418</sup>, Hsu 1998<sup>426</sup>, Juluri 2010<sup>429</sup>, Tan 2006<sup>441</sup>, Belsey 2012<sup>417</sup>]. Drie van de vijf studies concludeerden dat de darmvoorbereiding significant minder vaak voldoende was bij het gebruik van PEG [Hsu 1998<sup>426</sup>, Juluri 2010<sup>429</sup>, Tan 2006<sup>441</sup>]. De twee overige meta-analyses vonden geen significant verschil [Belsey 2007<sup>418</sup>, Belsey 2012<sup>417</sup>]. Deze twee meta-analyses hebben het meeste aantal studies geïnccludeerd, aangezien de ene studie niet was beperkt tot RCT's [Belsey 2007<sup>418</sup>] en de andere studie van meest recente datum is [Belsey 2012<sup>417</sup>].

Alle meta-analyses vonden een significante heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies. Dit is waarschijnlijk te verklaren door een verscheidenheid aan factoren zoals moment van darmvoorbereiding, dieetinstructies, en het gebruik van extra laxantia.

### Natriumpicosulfaat vs PEG

In een meta-analyse uit 2012 zijn 5 RCT's samengevoegd waarbij de darmvoorbereiding met PEG is vergeleken met natriumpicosulfaat. Er werd hierbij een niet significante trend gevonden dat voorbereiding met PEG beter zou werken dan voorbereiding met natriumpicosulfaat (OR 2.29, 95% CI 0.78-6.73, p 0.12) [Belsey 2012<sup>417</sup>]. Drie RCT's die na deze datum zijn gepubliceerd tonen ieder een hogere proportie succesvolle darmvoorbereidingen met PEG dan met natriumpicosulfaat [Jansen 2011<sup>428</sup>, Kao 2011<sup>430</sup>, Lawrance 2011<sup>433</sup>]. Bij twee RCT's uit dezelfde onderzoeksgroep waarbij natriumpicosulfaat gecombineerd met magnesiumcitraat werd vergeleken met PEG werd echter geen verschil in kwaliteit van darmvoorbereiding gevonden [Rex 2013<sup>439</sup>, Katz 2013<sup>431</sup>].

### Veiligheid lavagemiddelen

Verschillende studies hebben aangetoond dat bij het gebruik van NaP water- en elektrolyt-verschuivingen optreden die potentieel kunnen leiden tot hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie en hypernatriëmie [Hsu 1998<sup>426</sup>, Tan 2006<sup>441</sup>], en tevens een verhoogd risico geven op irreversibele nierschade. Een retrospectieve studie met 9799 patiënten vond dat darmvoorbereiding met NaP een verhoogd risico gaf op nierschade vergeleken met PEG (OR 2.35, 95% CI 1.15-3.66, p<0.001). Dit resulteert in een number needed to harm van 81 [Hurst 2007<sup>427</sup>]. NaP kan verder complicaties geven bij patiënten met congestief hartfalen, ascites, megacolon of ileus. Er zijn enkele case-reports met een dodelijke afloop na gebruik van NaP [Fass 1993<sup>106</sup>, Ullah 2002<sup>322</sup>]. Op basis van deze studies raadt de European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) aan om NaP niet als standaard darmvoorbereiding te gebruiken [Hassan 2013<sup>424</sup>].

Er is minder onderzoek gedaan naar de veiligheid van het gebruik van natriumpicosulfaat. Een RCT toonde een 10 keer verhoogd risico op mucosale inflammatie na het gebruik van natriumpicosulfaat of NaP in vergelijking met PEG [Lawrance 2011<sup>433</sup>]. Verder zijn er casus beschreven van convulsies bij het gebruik van natriumpicosulfaat in combinatie met magnesiumcitraat [Health Canada 2013<sup>425</sup>]. Contra-indicaties voor het gebruik van natriumpicosulfaat zijn onder andere hartfalen, bekende of vermoede gastro-intestinale ulceratie, obstructie of perforatie, actieve inflammatoire darmaandoening, toxische colitis, toxisch megacolon, ileus, rabdomyolyse, ernstige dehydratie, hypermagnesiëmie en ernstig verminderde nierfunctie [Mathus-Vliegen 2013<sup>435</sup>].

### Timing darmvoorbereiding

Uit een meta-analyse, gebaseerd op 5 gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken blijkt dat splitsing van de dosis darmspoeling over 2 dagen, met de helft van de totale hoeveelheid op de dag van het onderzoek, de effectiviteit van de darmvoorbereiding significant verbetert vergeleken met darmvoorbereiding de avond voor de coloscopie (OR, 95% CI: 3.7, 2.8-4.9) [Kilgore 2011<sup>432</sup>]. Andere onderzoeken tonen aan dat voornamelijk het interval tussen de laatste lavagemiddelen en de coloscopie van belang is. Een maximale interval tussen de 3-8 uur lijkt hierbij gewenst. Bij een coloscopie die in de middag gepland staat, zou een split-dose voorbereiding dus niet noodzakelijk zijn, maar kan de volledige darmvoorbereiding op de dag van coloscopie worden ingenomen [Marmo 2010<sup>434</sup>, Seo 2012<sup>440</sup>, Eun 2011<sup>422</sup>].

### Conclusies:

Zowel polyethyleen glycol (PEG) als natrium fosfaat (NaP) en natriumpicosulfaat zijn effectieve darmlavage preparaten voor de voorbereiding op een coloscopie.

**Niveau 1:** Hsu 1998<sup>426</sup>, Tan 2006<sup>441</sup>, Belsey 2007<sup>418</sup>, Juluri 2010<sup>429</sup>, Belsey 2012<sup>417</sup>

NaP leidt tot verstoring van de elektrolytenbalans, met name tot hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypernatriëmie en hyperfosfatemie en kan leiden tot irreversibele nierschade.

**Niveau 1:** Hsu 1998<sup>155</sup>, Tan 2006<sup>441</sup>, Hurst 2007<sup>427</sup>

NaP is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfunctiestoornis, hartfalen, recent doorgemaakt myocardiinfarct, onstabiele angina pectoris, leverziekten, ascites of zoutrestrictie, elektrolyt-afwijkingen of vertraagde colonpassage-tijd zoals bij ileus of bij verzwakte patiënten.

**Niveau 3:** Fass 1993<sup>106</sup>, Ullah 2002<sup>322</sup>, Hurst 2007<sup>427</sup>

Natriumpicosulfaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen, maagretentie, bekende of vermoede gastro-intestinale ulceratie, obstructie of perforatie, actieve inflammatoire darmaandoening, toxische colitis, toxisch megacolon, ileus, misselijkheid en braken, acute buikaandoeningen die operatief ingrijpen vergen zoals acute appendicitis, rabdomyolyse, ernstige dehydratie, hypermagnesiëmie en ernstig verminderde nierfunctie.

**Niveau 3:** Mathus-Vliegen 2013<sup>435</sup>

Darmvoorbereiding verdeeld over de dag voorafgaand aan de coloscopie en de dag van de coloscopie reinigt het colon beter dan inname van darmvoorbereiding op de dag voor coloscopie.

**Niveau 1:** Kilgore 2011<sup>432</sup>

### Overwegingen:

Een coloscopie wordt verricht om premaligne afwijkingen en vroege stadia van kanker in het colon op te sporen. Surveillance coloscopieën bij erfelijke aanleg voor colorectaal carcinoom (CRC) leiden tot een reductie van de morbiditeit en mortaliteit van CRC. Hierbij is het van belang om het gehele colon goed te kunnen beoordelen en ook kleine afwijkingen op te sporen. Om deze reden is het essentieel dat het colon goed gereinigd is. De ideale voorbereiding moet het colon volledig reinigen van vast en vloeibaar materiaal, geen beschadiging van de mucosa geven, gemakkelijk in te nemen zijn en goed geaccepteerd en verdragen worden door de patiënt, zonder bijwerkingen en met minimale elektrolyt-verschuiving. Helaas bestaat deze ideale voorbereiding niet.

Voor patiënten met status na subtotale colectomie met ileorectale anastomose of proctocolectomie met pouch kan een volledige voorbereiding worden geven. Echter kan vaak met een gehalveerde hoeveelheid voorbereiding op de dag van het onderzoek volstaan worden.

Bij darmvoorbereiding voor een coloscopie gaat de voorkeur uit naar het gebruik van polyethyleen glycol (PEG), waarbij gekozen kan worden voor 4 liter PEG of 2 liter PEG en ascorbinezuur (+ ruime hoeveelheid heldere vloeistof. Hierbij wordt tevens een vezelarmdieet 24 uur voor de coloscopie geadviseerd.

Uit de focusgroep ingesteld voor de ontwikkeling van de richtlijn in 2008 kwam naar voren dat er behoefte is aan meer voorlichting over het darmonderzoek, waarbij patiënten graag informatie hebben over sedatie, pijnbestrijding en darmvoorbereiding. Het is van belang hier in de spreekkamer extra aandacht aan te besteden. Voor de coloscopie voorbereiding van kinderen geldt een ander protocol dan voor volwassenen. Een landelijk protocol voor voorbereiding coloscopie bij kinderen is niet voorhanden, verwezen wordt naar lokale protocollen.

## Compliance met colonoscopische surveillance

### Aanbevelingen:

De mogelijkheden voor sedatie, pijnbestrijding en darmvoorbereiding dienen voorafgaand aan de coloscopie te worden besproken met de patiënt (zie richtlijn [sedatie buiten het OK complex](#)).

Om compliance met darmonderzoek te verhogen, is het aan te bevelen herinneringsberichten te sturen met daarin een oproep voor het onderzoek.

Het is de verantwoordelijkheid van de patiënt dat hij zich voor de geadviseerde surveillance onderzoeken

meldt. Het sturen van (elektronische) berichten vanuit het centrum waar patiënt het surveillance advies kreeg kan hierbij een geheugensteun zijn.

### Literatuurbespreking:

Erfelijkheidsadvisering bij Lynch syndroom en adenomateuze polyposis heeft als belangrijk doel de morbiditeit en mortaliteit die gevolg kunnen zijn van late diagnose en behandeling van colorectaal carcinoom te verlagen. Belangrijk is daarom de advisering over het te volgen controleschema. Bij Lynch syndroom bleek, dat er een belangrijke winst valt te behalen, indien de adviezen voor periodieke controle worden opgevolgd: een reductie van meer dan 50% in de incidentie van colorectaal carcinoom en een afname van 85% in totale mortaliteit [Jarvinen 1995<sup>163</sup>, Jarvinen 2000<sup>164</sup>]. Niet de effectiviteit van de periodieke controle is in het geding, maar wel het onvoldoende opvolgen van adviezen voor periodieke coloscopie [Lynch 1993<sup>204</sup>]. Bij familiair colorectaal carcinoom varieerde het percentage compliance van 50% tot 80% [Houlston 1990<sup>154</sup>, Vasen 1995<sup>325</sup>, Stephenson 1993<sup>311</sup>; Richardson 1995<sup>276</sup>, Harris 2005<sup>143</sup>, Kinney 2000<sup>184</sup>], bij Lynch syndroom van 63% tot 93% [Hadley 2004<sup>137</sup>, Ponz de Leon 2004<sup>264</sup>, Jass 2001, Stanley 2000<sup>308</sup>, Jarvinen 1995<sup>163</sup>, Wagner 2005<sup>338</sup>]. De vraag is nu welke factoren geassocieerd zijn met compliance, zodat aanbevelingen kunnen worden gegeven, die het gebruik van preventieve maatregelen optimaliseren.

Er zijn veel studies verricht naar de compliance met periodiek darmonderzoek bij individuen met een verhoogd risico op colorectaal carcinoom. Slechts in vier van deze studies zijn echter factoren geanalyseerd, die samenhangen met verminderde compliance [Lynch 1993<sup>204</sup>, Hadley 2004<sup>137</sup>, Halbert 2004<sup>138</sup>, Bleiker 2005<sup>32</sup>, Bleiker 2013<sup>31</sup>]. Ten eerste is de mutatiestatus van belang: bij mutatiedragers bleek de compliance hoger dan bij individuen, die hun mutatiestatus niet kenden. Andere factoren die positief gerelateerd bleken aan compliance waren oudere leeftijd [Hadley 2004<sup>137</sup>] en een gevoel van controle op de ontwikkeling van colorectaal carcinoom door het laten verrichten van periodiek onderzoek [Halbert 2004<sup>138</sup>]. In een Nederlandse studie waren ervaren obstakels bij het ondergaan van darmonderzoek zoals pijn en gêne negatief gecorreleerd aan compliance [Bleiker 2005<sup>32</sup>]. De voorbereiding van de coloscopie werd als het meest belastende onderdeel van het darmonderzoek genoemd [Bleiker 2005<sup>32</sup>]. Tevens kwam in deze Nederlandse studie naar voren dat niet in alle ziekenhuizen sedatie bij coloscopie werd aangeboden. Van de ondervraagden gaf 61% aan dat de mogelijkheid om sedatie te krijgen, de drempel om een coloscopie te ondergaan zou verlagen. Hiernaast bleek dat het ontvangen van herinneringsbrieven, met daarin een oproep voor darmonderzoek, positief geassocieerd was met compliance. Lynch beschreef op grond van een viertal case-studies, dat angst, ontkenning, een gebrek aan kennis over onderzoeksprocedures en financiële beperkingen een rol speelden bij het uitstellen van controles op colorectaal carcinoom [Lynch 1993<sup>204</sup>]. In deze Amerikaanse studie speelden ziektekostenverzekeringen waarschijnlijk een andere rol spelen dan in de Nederlandse situatie.

### Conclusies:

Bij Lynch syndroom is bij mutatiedragers de compliance met periodieke coloscopie hoger dan bij individuen uit deze families, die hun mutatiestatus niet kennen.

**Niveau 3:** C Lynch 1993<sup>204</sup>, Hadley 2004<sup>137</sup>, Halbert 2004<sup>138</sup>, Bleiker 2005<sup>32</sup>

Pijn en gêne tijdens coloscopie hebben een negatieve invloed op de compliance bij darmonderzoek.

**Niveau 3:** C Bleiker 2005<sup>32</sup>

Het ondergaan van lavage voorafgaand aan het darmonderzoek wordt als het meest belastende deel van het onderzoek ervaren.

**Niveau 3:** C Bleiker 2005<sup>32</sup>

Het aanbieden van sedatie zou de drempel voor darmonderzoek verlagen.

**Niveau 3:** C Bleiker 2005<sup>32</sup>

Herinneringsbrieven, met daarin een oproep voor darmonderzoek, zijn positief geassocieerd met compliance.

**Niveau 3:** C Bleiker 2005<sup>32</sup>

Angst, ontkenning, gebrek aan kennis over coloscopie en financiële beperkingen kunnen leiden tot het

uitstellen van endoscopisch onderzoek.

Niveau 4: D Lynch 1993 <sup>204</sup>

**Overwegingen:**

Er werd geen relevante literatuur gevonden over compliance met adviezen voor controle op andere met Lynch syndroom geassocieerde maligniteiten, met uitzondering van endometriumcarcinoom, of over compliance met adviezen voor controle bij adenomateuze polyposis.

Wat betreft familiair colorectaal carcinoom is er veel literatuur over de - in de meeste gevallen eenmalige - opkomst voor darmonderzoek (sigmoidoscopie, coloscopie) na een oproep onder eerstegraads familieleden van patiënten met colorectaal carcinoom. Het opkomstpercentage voor darmonderzoek lag in deze groepen lager dan het opkomstpercentage van individuen, die erfelijkheidsonderzoek- en advies hadden ontvangen. Voor darmonderzoek, uitgevoerd in deze (lagere) risicogroepen blijkt dat het nadrukkelijke advies van een arts het onderzoek te laten verrichten het opkomstpercentage positief beïnvloedt [Lewis 1996<sup>199</sup>, James 2002<sup>161</sup>, Holt 1991<sup>151</sup>, Friedman 1999<sup>110</sup>, Cibula 2003<sup>65</sup>, Harris 1997<sup>142</sup>].

Uit de focusgroep, ingesteld voor de ontwikkeling van de eerste richtlijn van 2008 bleek, dat het voor patiënten belangrijk is dat de specialisten die de endoscopie uitvoeren over de procedure goed communiceren met de patiënt.

De tekst in deze richtlijn over compliance is gebaseerd op de literatuursearch welke is uitgevoerd voor de eerste richtlijn van 2008. In de jaren daarop volgend is nieuwe literatuur verschenen die hier niet is gerapporteerd [Aktan-Collan 2013<sup>359</sup>, Bleiker 2013<sup>360</sup>]. De resultaten van deze nieuwe literatuur ondersteunen bovenstaande conclusies.

# Psychosociale zorg

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

De zorg voor patiënten en familieleden, die vragen hebben over erfelijke darmkanker wordt voor een groot deel geleverd in de klinisch genetische centra. In deze centra vormt psychosociale begeleiding een integraal onderdeel van het traject van diagnostiek en voorlichting.

Ook de huisarts wordt in toenemende mate geconfronteerd met vragen over familiale risico's op darmkanker en wordt betrokken bij de psychosociale begeleiding van patiënten bij wie erfelijke aanleg voor darmkanker is vastgesteld.

Daarnaast bestaan er ook de IPSO-instellingen. Dit zijn inloophuizen en psycho-oncologische centra in Nederland, gericht op psycho-oncologische begeleiding en ondersteuning van mensen met kanker en hun naasten.

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

## Erfelijkheidsadvisering

### **Aanbevelingen:**

Psychosociale zorg rond genetische diagnostiek dient onderdeel te zijn van de zorg verleend door de huisarts en door de in de centra betrokken hulpverleners, zoals MDL-artsen en (gespecialiseerd) verpleegkundigen.

Inschatting van mogelijke psychosociale problematiek dient op systematische wijze te gebeuren, bijvoorbeeld aan de hand van een checklist waarin risicofactoren zijn verwerkt.

Bij een hoog risico op of in geval van het ontstaan van psychosociale problematiek rond genetische diagnostiek dient een verwijzing naar een maatschappelijk werker of psycholoog plaats te vinden met ervaring op dit gebied.

De werkgroep is van mening dat verwijzing naar een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener met ervaring in de problematiek rond erfelijkheidsonderzoek en DNA-diagnostiek in ieder(e) klinisch genetisch centrum of polikliniek familiale tumoren mogelijk moet zijn.

### **Literatuurbespreking:**

#### Psychosociale gevolgen van DNA-diagnostiek en risicofactoren voor psychosociale problemen

Wereldwijd zijn in de afgelopen vijftien jaar de reacties op testuitslagen bij erfelijke darmkanker onderzocht, doorgaans met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten. Onderzocht zijn gevoelens van spanning, angst en depressie rond het erfelijkheidsonderzoek en zorgen over het krijgen van kanker. Daarbij zijn de uitkomsten bij mutatie dragers en niet-mutatie dragers met elkaar vergeleken. Bestudeerd is verder welke factoren voorspellende waarde zouden hebben voor het ontstaan van psychosociale problemen [Bleiker 2013<sup>376</sup>].

Na voorspellende DNA-diagnostiek trad bij gezonde familieleden, die geen mutatie drager bleken te zijn, een vermindering van gevoelens van angst en depressie op. Ook bij gezonde familieleden, die mutatie drager bleken te zijn, traden er over het algemeen geen negatieve reacties op lange termijn op [Meiser 2005<sup>218</sup>]. Hoewel bij deze laatste groep de angst om kanker te krijgen kort na de testuitslag toenam, bleek deze angst na een jaar weer verminderd te zijn en binnen de norm voor de algemene populatie te liggen [Aktan-Collan 2000<sup>4</sup>, Arver 2004<sup>13</sup>, Meiser 2005<sup>218</sup>, Claes 2005<sup>66</sup>]. Een subgroep rapporteerde wel ernstige zorgen, waarvoor psychosociale zorg geïndiceerd was, maar gemiddeld genomen bereikten gevoelens van angst en depressie geen pathologische niveaus [Vernon 1997<sup>333</sup>, Esplen 2003<sup>101</sup>, Gritz 2005<sup>129</sup>].

De mate, waarin 'distress' (gevoelens van angst, spanning of depressie) aanwezig is voorafgaand aan erfelijkheidsonderzoek blijkt de beste voorspeller te zijn van ervaren distress na de testuitslag [Grits 2005<sup>129</sup>]. In een onderzoek van patiënten met colorectaal carcinoom (CRC) bleken jongere leeftijd, vrouwelijk geslacht, een sterk belaste familieanamnese en een groter aantal ervaren verliezen in het persoonlijke leven voorspellende waarde te hebben voor het optreden van problemen bij de verwerking van de testresultaten [Esplen 2003<sup>101</sup>]. In een Japans onderzoek was bij een klein deel (ongeveer 10%) van de respondenten sprake van posttraumatische stressverschijnselen na erfelijkheidsdiagnostiek, bij een even grote groep kwamen schuldgevoelens voor [Murakami 2004<sup>230</sup>]. In een Belgische studie kwam uit interviewdata een aantal problemen naar voren, waaronder spanning rondom de test, problemen in de relatie met familieleden en belasting door periodieke controles [Claes 2005<sup>66</sup>]. Als in een familie geen oorzakelijke mutatie gevonden kan worden, terwijl er op grond van de stamboomgegevens toch vermoedelijk sprake is van een erfelijke vorm van darmkanker (zogenaamde non-informativiteit), kan ook dit tot angst en depressie leiden [Geirdal 2005<sup>118</sup>].

Ook het sociale systeem speelt een belangrijke rol: bij onderzoek onder 120 patiënten met familiair voorkomen van borstkanker of darmkanker bleek dat psychosociale problematiek deels werd gecompenseerd door een sterk sociaal systeem [Carlsson 2004<sup>54</sup>].

Risicofactoren voor psychologische distress na DNA-diagnostiek zijn, naast een hoog niveau van distress in de fase voorafgaand aan het DNA-diagnostiek, ook:

- depressie in de voorgeschiedenis,
- een feitelijke uitslag die tegengesteld is aan de verwachte uitslag (met name bij mutatie dragers),
- het als eerste verkrijgen van een uitslag in een familie,
- een andere uitslag krijgen dan broers en zusters,
- sterfte aan kanker bij een naaste verwant [Meiser 2005<sup>218</sup>].

In een Nederlandse studie bleek daarnaast ook gecompliceerde rouw een belangrijke voorspeller. Met name mutatie dragers die in hun jeugd een ouder hadden verloren aan kanker vormden een risicogroep [Van Oostrom 2006<sup>253</sup>].

De optimale vorm en inhoud van de psychosociale begeleiding in eerste, tweede en derde lijn: Pool onderscheidde drie vormen van psychosociale zorg bij chronische aandoeningen [Pool 2004<sup>265</sup>]. Deze drie vormen kunnen ook worden onderscheiden bij erfelijke en familiale darmkanker.

#### *Lichte psychische problematiek*

Psychosociale zorg kan worden geboden als onderdeel van de reguliere medische zorg door huisartsen, klinisch genetici en andere medisch specialisten, genetisch consultants en verpleegkundigen. Onder deze zorg valt het bespreken van psychosociale implicaties van erfelijke en familiale darmkanker en zo nodig van verdere psychosociale hulpverlening. In het kader van genetische counseling hebben de klinisch geneticus of genetisch consultant naast de medische aspecten ook aandacht voor de psychosociale implicaties van het erfelijkheidsonderzoek. Deze psychosociale basiszorg bestaat uit luisteren, het geven van voorlichting, educatie, probleeminventarisatie en ondersteuning en vereist basisvaardigheden op het gebied van communicatie en gesprekstechniek [NCCZ 1995<sup>233</sup>]. De hulp richt zich vooral op ondersteuning van besluitvorming, leren omgaan met de uitkomsten en implicaties van diagnostiek en op herstel van de balans tussen draagkracht en draaglast. Specifieke onderwerpen in de psychosociale hulpverlening bij genetische diagnostiek zijn:

- de communicatie over de uitslag met derden,
- verwerking van eerdere verliezen in de familie ten gevolge van kanker,
- het opvolgen van het levenslange surveillanceadvies,
- zorgen over het mogelijk verhoogde risico op kanker bij de kinderen

In de huisartspraktijk komen patiënten vooral met vragen over kanker in de familie en de mogelijke consequenties ervan of voor het bespreken van vervolgstappen na een ongunstige uitslag van DNA-diagnostiek. Psychische begeleiding kan bij lichte problematiek door de huisarts of POH-GGZ worden geboden. De huisarts kan naar een eerstelijnspsycholoog verwijzen als meer zorg nodig bij patiënten met een (vermoeden op) een diagnose volgens de DSM-IV classificatie.

#### *Ernstige psychische problematiek*

Een klein deel van de patiënten ervaart veel of ernstige problemen rond erfelijkheidsonderzoek. Voor deze patiënten is er gespecialiseerde psychosociale hulpverlening. Deze tweede vorm van psychosociale hulp kan langer duren en wordt vaak individueel en op indicatie aangeboden. De hulpverlening in het kader van oncogenetische aandoeningen wordt geboden door maatschappelijk werkers en psychologen die verbonden zijn aan de poliklinieken familiale tumoren [Bleiker 2001<sup>30</sup>]. Deze hulp is primair gericht op de gevolgen van tijdelijk of blijvend disfunctioneren van de patiënt en op de gevolgen voor het sociale systeem waarin de patiënt leeft [Van Riet 1997<sup>277</sup>].

Bij psychosociale ontsporing en het ontstaan van psychiatrische problemen (angstsyndromen, depressie) kan gerichte interventie, waaronder specifieke medicatie, noodzakelijk zijn [Keller 2004<sup>175</sup>, Fallowfield 2001<sup>105</sup>]. De huisarts verwijst voor specialistische-GGZ naar een multidisciplinair team.

Er werd geen literatuur gevonden over de effectiviteit van gespecialiseerde psychosociale interventies bij erfelijke darmkanker. Wel bleek uit een meta-analyse van studies van patiënten met kanker dat genoemde psychosociale interventies effectief zijn in de algemene oncologische populatie [Meyer 1995<sup>221</sup>].

### *Psycho-educatie in groepen*

De meer gespecialiseerde psychosociale begeleiding rond genetische diagnostiek wordt soms cursorisch en groepsgewijs aangeboden aan patiënten. Deze psycho-educatie in groepen is gericht op het aanleren van vaardigheden die patiënten en familieleden moeten helpen om beter met hun ziekte of risico op ziekte om te gaan. Deze begeleiding is specifiek gericht op de psychosociale aspecten van genetische vraagstukken en wordt gegeven vanuit enkele afdelingen klinische genetica.

De verwachtingen van de patiënt ten aanzien van psychosociale begeleiding rond erfelijkheidsonderzoek: In de studie van Pieterse vonden patiënten die waren verwezen voor genetische counseling in verband met borstkanker of darmkanker vooral de aandacht voor emotionele aspecten en de kwaliteit van uitleg door de counselor van belang. Ongeveer 20% van de patiënten vond dat emotionele aspecten onvoldoende aandacht kregen. Hoe beter de counseling aan de verwachtingen voldeed, des te minder angst en stress werden ervaren [Pieterse 2005<sup>258</sup>]. In een evaluatie van genetische counseling in Australië onder 122 patiënten bleek dat tevredenheid van patiënten vooral samenhang met 'perceived personal control' en de mate waarin counseling het psychologisch welbevinden van patiënten stimuleerde [Davey 2005<sup>83</sup>]. Uit een Brits focusgroep-onderzoek over genetische counseling onder patiënten met darmkanker in de familie bleek dat patiënten vooral informatie en voorlichting van groot belang vonden en betere begeleiding wensten in het counselingproces [Stermer 2004<sup>309</sup>].

### **Conclusies:**

#### Psychosociale gevolgen van DNA-diagnostiek en risicofactoren voor psychosociale ontsporing.

Het is aangetoond dat counselen en testen op erfelijk colorectaal carcinoom in eerste instantie kan leiden tot verhoogde stress, maar de effecten zijn tijdelijk en verdwijnen bij de meeste mensen bij follow-up, onafhankelijk van de testuitslag.

**Niveau 2:** B Arver 2004<sup>13</sup>, Meiser 2005<sup>218</sup>, Claes 2005<sup>66</sup>, Gritz 2005<sup>129</sup>, C Aktan-Collan 2000<sup>4</sup>, Esplen 2003<sup>101</sup>

Er zijn aanwijzingen dat risicogroepen voor persisterende angst en depressie na testen op genetische aandoeningen (al dan niet met positieve testuitslag) patiënten zijn met tevoren aanwezige hoge niveaus van distress, een zwak sociaal systeem, en mutatie dragers die in hun jeugd een ouder hebben verloren aan kanker.

**Niveau 3:** C Esplen 2003<sup>101</sup>, Carlsson 2004<sup>54</sup>, Van Oostrom 2007<sup>254</sup>

Er zijn aanwijzingen dat het informeren van familieleden over de uitkomsten van genetische diagnostiek aanleiding kan zijn tot psychosociale problematiek binnen het familieverband.

**Niveau 3:** B Claes 2005<sup>66</sup>

#### De optimale vorm en inhoud van de psychosociale begeleiding in eerste, tweede en derde lijn.

Er zijn aanwijzingen dat gespecialiseerde psychosociale begeleiding bij genetische diagnostiek bij voorkeur dient te bestaan uit ondersteuning bij risico-interpretatie, specifieke begeleiding in geval van een ongunstige uitslag en meer complexe problematiek. Deze begeleiding kan individueel maar soms ook in groepsverband gegeven worden.

**Niveau 4:** D NCCZ 1995<sup>233</sup>, Van Riet 1997<sup>277</sup>

Alhoewel psychosociale begeleiding effectief is gebleken in de algemene oncologische populatie en meer

in het algemeen bij patiënten met chronische lichamelijke aandoeningen zijn er geen aanwijzingen, dat bepaalde vormen van psychosociale interventie voor de begeleiding van patiënten met erfelijke en familiale darmkanker superieur zouden zijn.

**Niveau 4:** D Meyer 1995 <sup>221</sup>, Pool 2004 <sup>265</sup>

De verwachtingen van de patiënt ten aanzien van psychosociale begeleiding rond erfelijkheidsonderzoek  
Patiënten vinden vooral duidelijke informatievoorziening en aandacht voor emotionele aspecten belangrijk in het proces van counseling over erfelijke darmkanker.

**Niveau 3:** C Buchanan 2005 <sup>353</sup>, Pieterse 2005 <sup>258</sup>, Davey 2005 <sup>83</sup>

### Overwegingen:

De psychosociale zorg kan op verschillende niveaus verleend worden: door de behandelend specialist (zoals de klinisch geneticus en de MDL-arts), door de huisarts, door de eerstelijns maatschappelijk werker/psycholoog en door de gespecialiseerde psychosociale hulpverlening in de klinisch genetische centra/poliklinieken familiale tumoren. Verwijzing naar een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener met ervaring in het behandelen van problematiek rond erfelijke tumoren en DNA-diagnostiek moet in ieder(e) klinisch genetisch centrum / polikliniek familiale tumoren mogelijk zijn.

Inschatting van mogelijke psychosociale problematiek dient op systematische wijze te gebeuren, bijvoorbeeld aan de hand van een checklist waarin risicofactoren zijn verwerkt [Eijzenga 2014<sup>373</sup>, Eijzenga 2015<sup>375</sup>].

De belangrijkste componenten van psychosociale begeleiding rond genetische diagnostiek zijn:

- optimale voorlichting en communicatie,
- ondersteuning bij de interpretatie van risico's en bij communicatie daarover met de familie,
- het inschatten van aanwezige, psychosociale problematiek
- het inschatten van risico's op het ontstaan van psychosociale problematiek in de toekomst.

Deze inschatting zou systematisch dienen te gebeuren, bijvoorbeeld aan de hand van een checklist. In geval van complexe psychosociale problematiek kan dan verwijzing voor gespecialiseerde begeleiding plaatsvinden.

## At-risk familieleden

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat wanneer er in de familie een vastgesteld verhoogd risico op CRC is, verwanten via de adviesvrager geïnformeerd dienen te worden. Dit kan het best door schriftelijke ondersteuning om daadwerkelijke overdracht van informatie te faciliteren en de belasting voor de indexpatiënt te reduceren.

Voor de te volgen procedures wordt verwezen naar de richtlijn '[Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker](#)' van de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

### Literatuurbespreking:

Wanneer bij een adviesvrager een erfelijke aanleg voor colorectaal carcinoom - zoals Lynch syndroom - is vastgesteld, is deze aanleg als regel overgeërfd vanuit vaders of moeders familie. Het is daarom in principe voor eerstegraads verwanten en overige leden uit de betreffende tak van de familie van belang om te weten, dat een mutatie is vastgesteld en dat zij een verhoogde kans hebben op dragerschap van deze aanlegfactor. De betreffende verwanten hebben dan de mogelijkheid om aan de hand van deze informatie eigen keuzen te maken. De vraag is op welke manier familieleden, die zich niet zelf gemeld hebben bij een klinisch genetisch centrum, geïnformeerd kunnen worden.

Bij erfelijke aanleg voor ziekten met goede mogelijkheden voor preventie heeft de arts te maken met mogelijk conflicterende belangen: enerzijds het recht van de patiënt op geheimhouding van informatie, anderzijds het belang, dat verwanten van de adviesvrager worden geïnformeerd. Er zijn hierover

verschillende internationale en nationale richtlijnen gepubliceerd [Harris 2005<sup>143</sup>, Offit 2004<sup>246</sup>, Burke 2006<sup>46</sup>, Godard 2006<sup>126</sup>]. In het algemeen wordt een procedure geadviseerd, waarbij het informeren van verwanten loopt via de adviesvrager. Er is in de literatuur geen consensus, in professionele standaarden of in jurisprudentie, om tot regels te komen over het informeren van verwanten, zonder medewerking van de indexpatiënt c.q. tegens diens wil in. In Nederland is er geen juridisch verankerde of onderbouwde plicht van de hulpverlener om te zorgen voor het informeren van verwanten.

In een Belgische studie over families met een BRCA1/2-mutatie werd gevonden, dat de informatie, wanneer deze via de adviesvrager verspreid moet worden, in feite maar weinig verwanten bereikt, terwijl er bij die verwanten wel de wens aanwezig was, om nader geïnformeerd te worden [Sermijn 2004<sup>295</sup>]. De studie van Wagner gaf aan, dat de uptake van genetische testen in families met Lynch syndroom onvoldoende was [Wagner 2002<sup>337</sup>]. In een Australische studie werd nagegaan, wat het effect zou zijn van het direct benaderen van verwanten door de geneticus [Suthers 2006<sup>316</sup>]. Het betrof hier families met familiale borst- en eierstokkanker, erfelijke darmkanker en PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS, voorheen Cowden syndroom) syndroom. Een directe schriftelijke benadering leidde tot een sterke toename van verzoeken tot presymptomatische DNA-diagnostiek, terwijl er geen bijzondere problemen werden gemeld van verwanten.

### Conclusies:

In Nederland is er geen juridisch verankerde of onderbouwde plicht van de hulpverlener om te zorgen voor het informeren van verwanten.

**Niveau 4:** Harris 2005<sup>143</sup>, Offit 2004<sup>246</sup>, Burke 2006<sup>47</sup>, Godard 2006<sup>126</sup>, Menko 2013<sup>358</sup>

Er zijn aanwijzingen dat informatie voor verwanten over erfelijke aandoeningen met goede preventieve mogelijkheden, zoals erfelijke aanleg voor darmpoliepen en colorectaal carcinoom, vaak niet alle belanghebbenden bereikt.

**Niveau 4:** D Sermijn 2004<sup>295</sup>, Suthers 2006<sup>316</sup>, Menko 2013<sup>358</sup>

### Overwegingen:

De algemene werkwijze binnen de klinisch-genetische centra is, dat in het gesprek met de adviesvrager aan deze wordt verzocht om familieleden te informeren. Als standaard wordt dit schriftelijk ondersteund met een brief aan de adviesvrager, (mede) bestemd voor deze verwanten, waarin wordt meegedeeld, dat er een erfelijke aandoening is vastgesteld met mogelijkheden voor preventie, en waarin verdere mogelijkheden voor de verwanten voor het verkrijgen van informatie zijn aangegeven. Het is niet bekend, in hoeverre de nu gevolgde werkwijze effectief is. Als at-risk familieleden zich niet melden, is veelal onduidelijk of deze verwanten al dan niet bereikt zijn en of zij dus wel of niet een geïnformeerde beslissing hebben kunnen nemen.

In de richtlijn '[voorspellend DNA-onderzoek](#)' van de Commissie Kwaliteit van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (versie november 2006) is het volgende commentaar gegeven bij de huidige hierboven geschetste werkwijze:

*'Recent is echter kritiek ontstaan op het dogmatisch vasthouden aan deze werkwijze in relatie tot behandelbare aandoeningen, waar verwanten die niet tijdig worden gediagnosticeerd een groot risico op gezondheidsschade lopen. Verschillende tussenoplossingen zijn denkbaar, bijvoorbeeld die, waar familieleden direct door de klinisch geneticus worden benaderd, nadat zij eerst door de indexpatiënt op de hoogte zijn gebracht, dat ze een brief kunnen verwachten. Impliciet dringt de vraag zich op in hoeverre de klinisch geneticus verantwoordelijkheid kan en moet dragen voor het feit dat relevante informatie daadwerkelijk terecht komt bij alle verwanten die van deze informatie voordeel zouden kunnen hebben. Het antwoord op deze vraag is nog niet geheel uitgekristalliseerd. Hoewel het benaderen van verwanten via een indexpatiënt in de meeste gevallen de voorkeur zal genieten - ook om praktische redenen - zijn er situaties denkbaar waar voor een directe manier van benaderen wordt gekozen.'*

Juridisch zijn er geen beletselen voor een dergelijke aanpak, indien er toestemming is verkregen van de indexpatiënt voor het vrijgeven van informatie.

In 2012 is op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland door een multidisciplinaire werkgroep een nieuwe richtlijn opgesteld voor [het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker](#). Deze richtlijn is van toepassing bij familiair en erfelijk colorectaal carcinoom [Menko 2013<sup>358</sup>].

## Kinderen met polyposis

### Aanbevelingen:

Indien DNA-onderzoek naar een APC-mutatie voor een kind (vanaf de leeftijd van 10 - 12 jaar) wordt aangevraagd, wordt geadviseerd counseling en psycho-educatie aan te bieden aan ouders en kind.

Er wordt geadviseerd voorlichtingsmateriaal voor kinderen met FAP in verschillende leeftijdsgroepen te ontwikkelen.

Voorlichting aan kinderen met FAP dient plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum, waarin psychosociale begeleiding gewaarborgd is.

### Literatuurbespreking:

Kinderen die drager zijn van een pathogene APC-mutatie of die 50% kans hebben op aanleg voor FAP wordt geadviseerd zich vanaf 10 - 12 jarige leeftijd tweejaarlijks door middel van sigmoïdoscopie te laten onderzoeken. Omdat FAP zich al op de kinderleeftijd kan manifesteren, komen kinderen van een ouder die drager is van een APC-mutatie vanaf 10 - 12 jaar in aanmerking voor DNA-diagnostiek. Genetische diagnostiek bij kinderen roept andere vragen op dan diagnostiek bij volwassenen, door de bijzondere positie van het kind in het beslistraject.

Clarke noemt vijf aspecten die in dit kader aandacht vragen:

- Het recht van ouders een test aan te vragen [Clark 1998<sup>68</sup>].
- De mentale ontwikkeling van het kind en daarmee de mogelijkheden van het kind, om in het beslissingsproces betrokken te worden.
- Inperking van het recht van het kind om in de toekomst eigen keuzes te maken.
- Verlies van het zelfvertrouwen bij het kind door het vaststellen van een genetische afwijking.
- Mogelijke stigmatisering van het kind op basis van de testuitslag.

De leeftijd, de mentale ontwikkeling van het kind en kenmerken van de betreffende aandoening bepalen hoe het kind betrokken dient te worden bij de besluitvorming over DNA-diagnostiek. Internationaal wordt vaak de leeftijdsgrens van 18 jaar aangehouden voor zelfstandige besluitvorming. In Nederland gelden de bepalingen uit de WGBO (Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst):

*'Een minderjarige die de leeftijd van zestien jaren heeft bereikt, is bekwaam tot het aangaan van een behandelingsovereenkomst ten behoeve van zichzelf, alsmede tot het verrichten van rechtshandelingen die met de overeenkomst onmiddellijk verband houden.*

*Indien de patiënt minderjarig is en de leeftijd van twaalf maar nog niet die van zestien jaren heeft bereikt, is tevens de toestemming van de ouders die het gezag over hem uitoefenen of van zijn voogd vereist. De verrichting kan evenwel zonder de toestemming van de ouders of de voogd worden uitgevoerd, indien zij kennelijk nodig is teneinde ernstig nadeel voor de patiënt te voorkomen, alsmede indien de patiënt ook na de weigering van de toestemming, de verrichting weloverwogen blijft wensen'.*

Bij de counseling van kinderen moet uiteraard rekening worden gehouden met hun mentale ontwikkeling [Lessick 1998<sup>198</sup>]. Het feit dat een kind in staat is medische of genetische feiten te begrijpen biedt geen garantie, dat de informatie ook werkelijk verwerkt is. Competentie tot besluitvorming houdt meer in dan het in staat zijn feitelijke informatie te begrijpen: het behelst ook het kunnen maken van overwogen keuzes, passend bij de individuele situatie, de familiesituatie en leefstijl, en het vermogen om risico's, voor- en nadelen en alternatieven te overwegen [Lessick 1998<sup>198</sup>]. Kinderen worden beïnvloed door het van nabij meemaken van ziekte en door bezorgdheid voor zieke familieleden. De volgende vragen bleken voor kinderen relevant [McConkie-Rosell 2004<sup>214</sup>]:

- Wat is hun eigen ervaring met de ziekte.
- Welke informatie hebben ze over de ziekte gekregen.
- Welke emotionele aspecten van de ziekte hebben zij ervaren.
- Wat kunnen zij doen met negatieve emoties.
- Hebben zij zelf een reden om zich te laten testen.
- Hebben ze begrepen wat een testuitslag kan inhouden.

Er zijn slechts twee studies verricht naar de psychologische gevolgen op langere termijn van DNA-diagnostiek bij kinderen uit families met FAP [Michie 2001<sup>223</sup>, Codori 2003<sup>73</sup>]. Hieruit bleek, dat er ook na langere tijd geen klinisch significante angstsymptomen optraden, al was er kort na de uitslag dikwijls meer onrust en angst bij een ongunstige uitslag. Bij aantonen van dragerschap bleken kinderen van moeders met FAP meer gedragsproblemen te hebben dan kinderen van wie de vader FAP had [Codori 2003<sup>73</sup>]. In gezinnen waarin het ene kind wel, en het andere kind geen mutatie drager bleek te zijn werden meer problemen ervaren dan in gezinnen waarin alle kinderen de betreffende aanleg hadden geërfd. Ook kinderen, die zelf geen mutatie drager waren, maar wel een broer of zus hadden die drager was, hadden angstsymptomen [Codori 2003<sup>73</sup>]. De extra aandacht voor het kind met de aanleg voor FAP kon tot jaloezie reacties leiden van een kind zonder die aanleg.

De vaststelling, dat kinderen in deze studies in het algemeen geen schade leken te ondervinden, kan samenhangen met de steun die zij tijdens het onderzoek ontvingen, zowel van de ouders als van hulpverleners [Michie 2001<sup>223</sup>]. In de meeste klinisch genetische centra zijn psychosociale hulpverleners direct betrokken bij aanvragen voor presymptomatisch DNA-onderzoek bij minderjarigen.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat DNA-diagnostiek bij minderjarigen doorgaans niet leidt tot psychische schade, wanneer de aanvraag plaatsvindt in het kader van een testprotocol voor minderjarigen, waarin psychosociale begeleiding gewaarborgd is.

Niveau 3: C Codori 2003<sup>73</sup>; Michie 2001<sup>223</sup>

### Overwegingen:

Uit de bijeenkomsten van de focusgroep ingesteld voor de eerste richtlijn (versie 2008) is gebleken dat patiënten onvoldoende voorlichting ervaren over periodiek onderzoek bij kinderen en over de timing van DNA-diagnostiek.

Ook kwam naar voren dat er behoefte is aan goed voorlichtingsmateriaal over erfelijkheid en FAP voor kinderen.

## Reproductieve aspecten

### Uitgangsvraag

Welke counseling en advisering is wenselijk ten aanzien van kinderwens, zwangerschap en preventie van overdragen van de mutatie?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat dragers van een mutatie die predisponeert voor een late onset maligniteit door de klinisch geneticus gewezen dienen te worden op de mogelijkheid van preconceptionele counseling in een gespecialiseerd centrum.

De werkgroep is van mening dat aanstaande ouders met een mutatie die predisponeert voor een late onset maligniteit in aanmerking komen voor counseling over (preventie van) de kans op overdraagbaarheid van de erfelijke aanleg op hun toekomstige kinderen en mogelijke opties (PND, PGD, donorgameten, adoptie).

De werkgroep is van mening dat toekomstige ouders non-directief gecounseld en begeleid dienen te worden bij het maken van hun keuze.

### Literatuurbespreking:

#### ***Uitgangsvraag (consensus based/gereviseerd)***

*Welke counseling en advisering is wenselijk ten aanzien van kinderwens, zwangerschap en preventie van overdragen van de mutatie?*

#### Preconceptionele erfelijkheidsadviesing

Preconceptionele erfelijkheidsadviesing (voorafgaande aan een zwangerschap) is bedoeld om toekomstige ouders te informeren over overdraagbaarheid van de erfelijke afwijking en de reproductieve

opties gericht op het vermijden van het risico dat de mutatie aan nakomelingen wordt doorgegeven, de mogelijkheid en de procedure van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek (PND). Kinderen van patiënten met Familiaire Adenomatieuze Polyposis (FAP) hebben 50% kans om deze aanleg te erven. Bij klassieke FAP ontstaan de poliepen op een leeftijd tussen de 10 en 30 jaar en ontstaat in bijna 100% van de gevallen CRC (meestal tussen de 35 en 45 jaar) indien geen profylactische operatie wordt verricht. Lynch syndroom gerelateerde tumoren zijn 'late onset' tumoren. Kinderen van mutatiedragers hebben 50% kans op dragerschap en de ziekte treedt pas op volwassen leeftijd op. Een groot deel van de vrouwen en mannen met een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker (op basis van een BRCA-mutatie) maakt zich zorgen over het mogelijk doorgeven van de mutatie aan nakomelingen [Staton 2008, Quinn 2010a]. Op basis van klinische ervaring kan worden aangenomen dat dit eveneens geldt voor mannen en vrouwen met een mutatie geassocieerd met Lynch syndroom. De perceptie van de ernst van een aandoening wordt in belangrijke mate bepaald door persoonlijke ervaringen met deze aandoening [Clancy 2010<sup>377</sup>, Ormondroyd 2011<sup>386</sup>]. Dragerschap van een genmutatie, geassocieerd met het krijgen van kanker, kan invloed hebben op de kinderwens. Paren van wie één van beide partners een dergelijke genmutatie heeft, worden geconfronteerd met het feit dat er 50% risico is dat de genmutatie wordt doorgegeven aan het kind.

Er zijn verschillende mogelijkheden om dit risico te vermijden. Naast de mogelijkheid om af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen (adoptie, eiceldonatie c.q. zaadeldonatie), kunnen paren ook opteren voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek (PND). Paren die gebruik (willen) maken van reproductieve opties als PND en PGD beogen hiermee toekomstig lijden bij hun nakomelingen te voorkomen [Clancy 2010<sup>377</sup>]. Late onset aandoeningen zoals erfelijke vormen van kanker worden niet noodzakelijkerwijs als minder ernstig beschouwd dan aandoeningen die zich vanaf de geboorte of op kinderleeftijd openbaren [Clancy 2010<sup>377</sup>]. De mate waarin verschillende reproductieve opties door paren als acceptabel worden beschouwd om het doorgeven van de aanleg voor kanker te vermijden, hangt onder meer af van hun persoonlijke overtuigingen en hun persoonlijke ervaringen met kanker [Ormondroyd 2011<sup>386</sup>].

Er zijn veel ethische aspecten verbonden aan reproductieve technologieën, op basis waarvan betrokkenen een persoonlijke afweging zullen moeten maken. PGD en PND zijn beide voor de vrouw lichamelijk en psychisch belastend en ingrijpend [Lavery 2002]. In Nederland zijn PGD en PND sinds 2010 toegestaan bij erfelijke kankersyndromen, zoals erfelijke borst-, eierstok- en darmkanker. In Engeland is Lynch syndroom al in september 2006 als reden voor PGD erkend en ook in andere omliggende landen (Frankrijk, Italië) vindt deze procedure plaats bij late onset familiale kanker [Simpson 2005<sup>389</sup>, Moutou 2006<sup>226</sup>]. Op de website [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) is over deze methoden meer informatie te vinden. Beide methoden worden hieronder toegelicht.

### Reproductieve opties

#### *Prenatale diagnostiek (PND)*

Bij Prenatale Diagnostiek (PND) komt de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand. PND is een techniek die plaatsvindt in de vroege zwangerschap. Doel van dit onderzoek is om de zwangerschap te beëindigen in geval de foetus de genmutatie heeft. Immers, als het paar alsnog zou besluiten een zwangerschap van een foetus die de mutatie draagt toch door te laten gaan, is het toekomstige kind van het paar als 'minderjarige' getest en is zijn/haar recht op een autonome keuze om wel of niet DNA onderzoek te doen naar de genmutatie ('recht om niet te weten') geschonden [Borry 2009].

De diagnostiek betreft een vlokkentest of vruchtwaterpunctie die plaatsvindt tussen 11 en 13 weken zwangerschapsduur en hierbij wordt onderzocht of de foetus drager is van de bekende genmutatie.

#### *Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)*

In het kader van artikel 2 van de [Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen](#) heeft het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) vergunningen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voor de bijzondere functies IVF en PGD. Sinds voorjaar 2009 is in het [Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering](#) de indicatie 'late onset kanker' toegestaan. Naast het MUMC zijn drie centra toegevoegd waar de IVF procedure kan worden verricht, waarna de voor analyse afgenomen cellen op transport kunnen worden gesteld naar Maastricht voor de daadwerkelijke diagnostiek. Deze transport-PGD wordt uitgevoerd in de IVF-centra van het UMC Utrecht en het UMC Groningen en het AMC Amsterdam. PGD is een techniek die altijd samengaat met geassisteerde voortplanting. Bij PGD, in de volksmond ook wel 'embryoselectie' genoemd, worden door middel van een IVF-procedure embryo's tot stand gebracht. Voordat deze embryo's teruggeplaatst worden in de baarmoeder, worden in het

laboratorium één cel van deze pre-embryo's afgenomen. Deze cellen worden onderzocht op de aanwezigheid van de bij de ouder bekende genmutatie. Alleen embryo's zonder genmutatie komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder (embryoselectie). Op deze manier wordt de geboorte van een kind met de genmutatie voorkomen. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen mannelijke en vrouwelijke embryo's. De kans op een voldragen zwangerschap per PGD procedure is, na terugplaatsing van één of twee niet-aangedane embryo's, ongeveer 20-25%. Bij de afweging om wel of geen PGD te doen, zal ook de actuele gezondheidstoestand en de prognose van de wensouder met (de genmutatie voor) erfelijke darmkanker worden meegenomen.

#### *Zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie)*

Wanneer een toekomstige ouder besluit om het doorgeven van de mutatie te voorkomen, kan ook gekozen worden voor een zwangerschap met donorgameten. Wanneer de toekomstige moeder de mutatiedraagster is, kan een zwangerschap alleen tot stand gebracht worden via een IVF-procedure met donoreicellen. Wanneer de toekomstige vader de mutatiedrager is, kan via donor semen een zwangerschap tot stand worden gebracht. Het is niet bekend hoe vaak in Nederland dit verzoek gedaan wordt [Cameron 1989].

#### *Adoptie*

Sommige paren waarvan één drager is van een mutatie voor late onset kanker, zullen besluiten af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen [Quinn 2010a]. Hoe vaak mutatiedraagsters, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van eigen kinderen en om die reden kiezen voor adoptie, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en de ervaring van patiënten met deze keuze-optie.

Iedere volwassene in Nederland mag een adoptieprocedure starten. Het samen adopteren van een kind is alleen mogelijk voor gehuwden. In alle andere gevallen is sprake van een één-ouderadoptie. De partner kan in een later stadium partneradoptie aanvragen. Verder mogen de aanvragers op het moment van aanmelding niet ouder zijn dan 45 jaar. Onder bepaalde omstandigheden kan een uitzondering verleend worden. Het leeftijdsverschil tussen de oudste ouder en het kind mag niet meer dan 40 jaar bedragen. Een aanvrager van 42 jaar bijvoorbeeld komt alleen in aanmerking voor adoptie van kinderen die op het moment van voorstel twee jaar of ouder zijn. Er wordt een medische verklaring gevraagd. Voor voorwaarden en de procedure zie: [www.adoptie.nl](http://www.adoptie.nl).

#### *Afzien van nageslacht*

Hoe vaak mutatiedragers, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van nageslacht en om die reden kiezen voor kinderloosheid, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en ervaring van patiënten met deze keuze-optie.

#### Counseling

Counseling van paren met een kinderwens wordt bij voorkeur gedaan in een centrum door deskundigen (gynaecologen en klinisch genetici) met kennis van de verschillende mogelijkheden, technieken en verwijscriteria. Er zijn enkele beschrijvende artikelen waarin reproductieve genetische counseling ter sprake komt bij het Lynch syndroom [Simpson 2005<sup>302</sup>, Moutou 2006<sup>226</sup>, Fiorentino 2006<sup>108</sup>, Petersen 1996<sup>255</sup>] en in een review over PGD [Lynch 1996<sup>205</sup>]. In enkele publicaties komen specifiek de ethische aspecten van prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek in deze patiëntencategorie aan de orde [Clancy 2009, Orthomel 2010<sup>387</sup>].

Tijdens counseling over reproductieve opties dient feitelijke informatie te worden gegeven met aandacht voor emoties en ethiek, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen [Hershberger 2010<sup>381</sup>, Clancy 2010<sup>377</sup>]. Het principe van non-directiviteit dan wel shared decision making dient hierbij zoveel mogelijk te worden gehanteerd.

Psychosociale begeleiding en ondersteuning bij de besluitvorming aangaande reproductieve opties en dilemma's wordt geboden op alle afdelingen Klinische Genetica en Voortplantingsgeneeskunde van de Universitair Medische Centra.

#### **Conclusies:**

Er is voor (aanstaande) ouders met dragerschap van late onset kankersyndromen zoals onder andere Lynch syndroom en FAP een aantal reproductieve opties mogelijk. Deze opties dienen in de counseling bij echtparen met kinderwens ter sprake te komen.

Tijdens counseling over reproductieve opties wordt geadviseerd voldoende feitelijke informatie te geven,

emotionele reacties te worden geëxploreerd en ethische aspecten aan bod te laten komen, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen over de voor hen meest passende reproductieve optie.

**Overwegingen:**

PGD wordt in Nederland uitsluitend verricht in het Maastricht Universitair Medisch Centrum, met satellietcentra in het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. De wensmoeder mag daarvoor niet ouder zijn dan 40 jaar. PGD wordt alleen verricht als de ouders akkoord gaan met embryoselectie en terugplaatsing van een niet-aangedaan embryo.

PND kan met elke gynaecoloog in een Universitair Medisch Centrum waar PND faciliteiten aanwezig zijn, besproken worden. PND wordt alleen verricht als de ouders bereid zijn tot abortus provocatus in het geval van een aangedane foetus.

Zwangerschapswens met donorgameten kan in principe in elk centrum voor voortplantingsgeneeskunde besproken worden, maar er is een beperkt aanbod en derhalve lange wachtlijsten voor donorgameten.

Counseling en voorlichting over mogelijkheden en voorwaarden voor adoptie gebeurt in centra voor voortplantingsgeneeskunde. Adoptie is alleen mogelijk indien de wensouders jonger zijn dan 45 jaar.

# Maatschappelijke gevolgen

## Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd in de genetische counseling bij aanvragen van DNA-diagnostiek informatie te geven over de maatschappelijke gevolgen, rekening houdend met de leeftijd van de adviesaanvrager, met name ten aanzien van het afsluiten van een levensverzekering (bij bijvoorbeeld een hypotheek) of van een arbeidsongeschiktheidsverzekering (bij bijvoorbeeld het beginnen van een eigen bedrijf). Bij sollicitatie en het aanmelden voor opleidingen (bijvoorbeeld mariniers / piloot) dient men te weten dat gezondheidsklachten alleen vermeld hoeven te worden als ze relevant zijn bij het uitoefenen van de baan waarop men solliciteert of het vak waartoe men opgeleid wordt. Dus niet relevant bij presymptomatische diagnoses.

Voor meer informatie over de up-to-date situatie kunnen de volgende bronnen worden geraadpleegd:

Website VKGN: [http://vkgn.org/images/Voorlichting/Verzekeren\\_en\\_erfelijkheid\\_mei\\_2013.pdf](http://vkgn.org/images/Voorlichting/Verzekeren_en_erfelijkheid_mei_2013.pdf)

en de website van het erfocentrum <http://www.erfelijkheid.nl/>

Artikel Medisch Contact:

<http://medischcontact.artsennet.nl/archief-6/Tijdschriftartikel/124443/Erfelijk-risico-goed-te-verzekeren.htm>

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

De informatie over maatschappelijke gevolgen is steeds aan verandering onderhevig. Voor up-to-date informatie wordt verwezen naar de website van de [Vereniging Klinische Genetica Nederland](http://www.verenigingklinischegenetica.nl) en het [erfocentrum](http://www.erfocentrum.nl): en [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl).

### Literatuurbespreking

Naast psychosociale gevolgen kan DNA-diagnostiek ook op maatschappelijk gebied consequenties hebben. Het gaat hier met name om consequenties op het terrein van de toegang tot particuliere verzekeringen en (in minder mate) tot werk. Op het terrein van de toegang tot particuliere levens- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen is tot op zekere hoogte in bescherming voorzien in de Wet op de Medische Keuringen (in werking sinds 1998) en het Moratorium erfelijkheidsonderzoek van het Verbond van Verzekeraars (in werking sinds 1990).

Deze bescherming is rond erfelijke darmkanker niet geheel dekkend. Rond erfelijke darmkanker is allereerst van belang dat op grond van artikel 5 Wet op de Medische Keuringen door de verzekeraar onder de 'vragengrens' geen vragen mogen worden gesteld over (het hebben ondergaan en de uitkomst van) onderzoek naar erfelijke aanleg voor ziekten bij de aanvrager zelf en/of diens familieleden. Als vragengrens geldt een bedrag van 160.000 euro voor levensverzekeringen en voor arbeidsongeschiktheidsverzekeringen een bedrag van 32.000 euro uitkering in het eerste jaar en 22.000 euro in volgende jaren. Deze bepaling biedt in zoverre bescherming dat het ondergaan en de uitkomst van erfelijkheidsonderzoek naar darmkanker niet aan de verzekeraar gemeld hoeven worden. Maar als - op grond van de uitslag van het erfelijkheidsonderzoek - behandeling of regelmatige controle door een medisch specialist aangewezen is, dan zal van dit feit (contact met medisch specialist) op de gezondheidsverklaring wel mededeling moeten worden gedaan. Het ook in artikel 5 Wet op de Medische Keuringen opgenomen verbod op het door verzekeraars vragen naar (nog niet) manifeste erfelijke ziekten biedt hier geen uitkomst, omdat die bescherming zich slechts uitstrekt tot ernstige, onbehandelbare erfelijke aandoeningen. Erfelijke darmkanker valt - gelet op de huidige behandelmogelijkheden - niet te classificeren als zo'n 'onbehandelbare erfelijke aandoening'. Een en ander impliceert dat er voor mensen geen (negatieve) verzekeringsrechtelijke consequenties verbonden zijn aan het ondergaan van onderzoek naar erfelijke darmkanker, maar dat die consequenties er wel (kunnen) zijn als de uitkomst van dat onderzoek aanleiding geeft tot curatieve en/of preventieve behandeling. Te denken valt aan consequenties in de sfeer van verhoging van premie en/of uitsluiting bij de acceptatie voor verzekeringen.

In het licht van bovenstaande is van belang om voorafgaand aan erfelijkheidsonderzoek naar aanleg voor darmkanker bij individuen zonder klachten/symptomen met hen door te spreken wat de aard en omvang is van hetgeen zij daarover aan verzekeraars moeten mededelen.

Afhankelijk van de persoonlijke situatie (al dan niet al verzekeringen hebben afgesloten) kan het van belang zijn om bepaalde preventieve behandelingen naar aanleiding van dat erfelijkheidsonderzoek uit te

stellen totdat betrokkene in de sfeer van verzekeringen passende maatregelen heeft getroffen. Daar waar het medisch belang bij (onmiddellijke) uitvoering van erfelijkheidsonderzoek en/of behandeling evident is, is van belang om betrokkene te wijzen op de mogelijke consequenties in de verzekeringsrechtelijke sfeer.

Bij erfelijkheidsonderzoek bij individuen met 'manifeste' symptomen/verschijnselen is het goed om hen er op te wijzen dat zij mogelijk problemen zullen ondervinden bij het afsluiten van verzekeringen, die niet zozeer te wijten zijn aan het feit dat zij erfelijkheidsonderzoek ondergaan, maar aan het manifeste karakter van hun aandoening. In dergelijke situaties kan de medisch adviseur van de verzekeraar besluiten om aanvullende informatie op te vragen bij de behandelend arts om tot een goede risico-inschatting te kunnen komen.

Ook mensen met (erfelijke) darmkanker die na succesvolle behandeling nog 'slechts' onder controle zijn zullen bij aanvraag van verzekeringen moeten aangeven dat zij (ooit) onder behandeling zijn geweest van een medisch specialist en waarvoor. Ook in dergelijke situaties kan aanvullende informatieverzameling door de medisch adviseur van de verzekeraar aan de orde komen.

Overigens maken vragen over erfelijke aandoeningen bij familieleden geen onderdeel meer uit van de (nieuwe) gezondheidsverklaring die door de meeste bij het Verbond van Verzekeraars aangesloten verzekeringsmaatschappijen onder de vragengrens wordt gehanteerd.

In een aantal buitenlandse studies naar de psychosociale gevolgen van voorspellende DNA-diagnostiek is het aspect van maatschappelijke discriminatie onderzocht [Akton-Collan 2000<sup>4</sup>, Apse 2004<sup>8</sup>, Hadley 2003<sup>137</sup>]. Hieruit bleek dat angst voor discriminatie op het gebied van werk en verzekeringen een belangrijke reden was om af te zien van DNA-diagnostiek. In een Amerikaans onderzoek werd de houding van specialisten ten aanzien van DNA-diagnostiek gevraagd, voor geval zij zelf patiënt zouden zijn. Ook voor deze groep bleek dan de verzekeringskwestie van belang bij de besluitvorming [Matloff 2000<sup>213</sup>].

In een Nederlandse retrospectieve studie onder 116 individuen, die erfelijkheidsadvies hadden gekregen over Lynch syndroom, had - gemiddeld vier jaar na de counselling - 8% problemen ondervonden met het verkrijgen van een levensverzekering, 2% met het verkrijgen van een hypotheek en 2% met het krijgen van of bij verandering van werk [Bleiker 2007<sup>354</sup>].

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat een deel van de aanvragers van DNA-diagnostiek zich zorgen maakt over mogelijke discriminatie op gebied van verzekeringen en werk.

**Niveau 3:** C Akton-Collan 2000<sup>4</sup>, Apse 2004<sup>8</sup>, Hadley 2003<sup>136</sup>

### Overwegingen:

Er is nog onvoldoende grootschalig onderzoek verricht naar de feitelijke stand van zaken in Nederland over verzekeringskwesties bij erfelijke aanleg voor tumoren. Wel bleek uit een verkennend onderzoek in opdracht van het Breed Platform Verzekerden en Werk onder 42 personen uit families met erfelijke borstkanker en erfelijke darmkanker dat een volledig afzien van onderzoek vanwege angst voor verzekeraarbaarheid zelden voorkomt [Aerts 2007<sup>3</sup>].

In de praktijk lijkt het beleid van verzekeraars bij aanvragen op het gebied van erfelijke borstkanker en Lynch syndroom in landen waarin een moratorium van kracht is (bijvoorbeeld in Nederland en Groot Brittannië) minder negatief te zijn dan de betrokken aanvragers verwachtten [Morrison 2005<sup>225</sup>, Norum 2000<sup>241</sup>].

Uit de focusgroepen ingesteld ten behoeve van de huidige richtlijn is gebleken dat patiënten onvoldoende ondersteuning ervaren bij problemen rond werk en verzekeringen (arbeidsongeschiktheid, hypotheek) en onvoldoende informatie krijgen over de rolverdeling van de verschillende instanties bij deze zaken.

# Taakverdeling en organisatie

## 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.

## Verwijzing

### Aanbevelingen:

De huisarts wordt geadviseerd de verwijscriteria (zie hoofdstuk Verwijscriteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus) toe te passen op gezonde familieleden en patiënten met colorectaal carcinoom of met CRC in het verleden en verwijst indien aangewezen naar een klinisch -genetisch centrum voor erfelijkheidsonderzoek en -advies (zie [adressen](#)).

De huisarts wordt geadviseerd gezonde individuen met niet meer dan 2 eerstegraads verwanten met CRC tussen 50-70 jaar naar de MDL-arts te verwijzen voor periodieke coloscopie, 1 keer per 5 jaar vanaf 45 jaar.

De patholoog wordt geadviseerd bij patiënten met een actueel CRC of endometriumcarcinoom de selectiecriteria voor IHC onderzoek toe te passen.

De behandelend specialist wordt geadviseerd bij de actuele diagnose CRC de overweging te maken of de patiënt valt binnen de criteria voor erfelijk of familiair colorectaal carcinoom en bespreekt de consequenties hiervan met de patiënt. Aan de hand van de familieanamnese en een eventuele MSI uitslag verwijst de behandelend arts de patiënt indien nodig naar een polikliniek familiale tumoren voor erfelijkheidsadvies.

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt en zijn naasten die in een surveillance programma zit in verband met een erfelijk CRC of polyposis.

Indien een centrum zich wil toeleggen op het begeleiden van patiënten met erfelijk CRC en polyposis wordt geadviseerd een dedicated verpleegkundige te engageren voor (langdurige) begeleiding.

Er wordt geadviseerd een familieanamnese te integreren in het medisch dossier. Het is van belang om routinematig de familie anamnese uit te vragen met de focus op colorectale maligniteiten, endometriumcarcinomen, darmpoliepen en alle Lynch geassocieerde maligniteiten bij eerste en tweedegraads familieleden.

De klinisch geneticus stelt vervolgens vast of er sprake is van erfelijke dan wel familiale CRC, of dat er geen sprake is van een verhoogd risico op CRC.

Een polikliniek familiale tumoren geeft een surveillance advies. In complexe gevallen dient dit in multidisciplinair verband te worden bepaald. Aan zowel specialist als huisarts van de patiënt vindt schriftelijke terugrapportage plaats. Bij een verandering in de familieanamnese dient de patiënt zo nodig te worden terugverwezen voor een aanpassing van het surveillance advies.

### Literatuurbespreking:

De optimale taakverdeling tussen huisarts, behandelend specialist, patholoog en klinisch geneticus bij erfelijke en familiale darmkanker.

De huisarts en de specialist worden in toenemende mate geconfronteerd met vragen van patiënten over familiale risico's rond colorectaal carcinoom en worden steeds meer betrokken bij de verwijzing van patiënten voor genetische diagnostiek. In deze paragraaf komt de taakverdeling tussen de verschillende bij erfelijke en familiale darmkanker betrokken beroepsgroepen aan de orde. Doel ervan is om een optimale taakverdeling te formuleren voor de eerste lijn (huisarts), de tweede lijn (behandelend medisch specialist, verpleegkundig specialist, patholoog) en de derde lijn (multidisciplinaire poliklinieken familiale tumoren).

Voor adressen zie hoofdstuk [Adressen](#).

Kernactiviteiten van de multidisciplinaire poliklinieken familiale tumoren zijn: familieonderzoek en moleculair-genetische diagnostiek, erfelijkheidsadvisering c.q. genetische counseling, voorlichting aangaande behandeling en surveillance, bepaling van het beleid voor preventieve controles, profylactische chirurgie en tenslotte psychosociale begeleiding.

De literatuur over dit onderwerp geeft enkele aanknopingspunten, zoals over opvattingen van huisartsen van hun taken rond erfelijke aanleg voor kanker, onder meer over het afnemen van een familieanamnese in de dagelijkse praktijk.

De prevalentie van erfelijke darmtumoren in de huisartspraktijk is laag. De huisarts ziet gemiddeld één tot twee nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom (CRC) per jaar en eens in de 10 jaar een patiënt met een erfelijke vorm van CRC. De doelgroep met een verhoogd risico op familiair CRC is echter veel groter. Naar schatting heeft 10% van de volwassen populatie een eerstegraads familielid met CRC [Fuchs 1994<sup>113</sup>, Acheson 2000<sup>2</sup>, Schellevis 2005<sup>286</sup>, De Jong 2006<sup>168</sup>].

#### Taakopvatting van de huisarts

Taken voor de huisarts bij erfelijke en familiale darmkanker zijn [Emery 2001<sup>100</sup>, Fry 1999<sup>112</sup>]:

- voorlichting aan patiënten met vragen over familiair voorkomen van colorectaal carcinoom (CRC)
- alert zijn op individuen met een verhoogd risico op erfelijke of familiale CRC, zowel onder patiënten met CRC als onder gezonde familieleden met een positieve familieanamnese voor CRC
- verwijzen voor erfelijkheidsadvisering naar gespecialiseerde centra
- verwijzen voor preventieve controles, c.q. coloscopie, bij aangetoond erfelijk of familiair verhoogd risico
- psychosociale begeleiding van patiënten en families, nadat een vorm van erfelijk of familiair CRC is vastgesteld

#### De familieanamnese

In de praktijk blijken huisartsen bij de helft van de patiënten daadwerkelijk een familiegeschiedenis te registreren. De informatie van patiënten over de familie is daarbij niet altijd adequaat; vaak is het noodzakelijk deze te verifiëren [Kerber 1997<sup>176</sup>].

Bij onderzoek onder gastro-enterologen in de Verenigde Staten bleek dat 99% een familieanamnese afneemt bij patiënten met CRC. Slechts 50% werkt samen met genetische centra [Batra 2002<sup>21</sup>]. In eigen land blijkt maar in 45% van de heekunde-dossiers van patiënten met CRC een familieanamnese te zijn vermeld [de Bruin 2005<sup>40</sup>].

De kennis over familiale aspecten van CRC en het beleid daarbij is niet optimaal [Batra 2002<sup>21</sup>]. In een Engelse studie bleek dat bij een derde van de verwijzingen van huisartsen voor endoscopische colorectale diagnostiek in verband met een vermeend verhoogd familiair risico er in feite van een verhoogd risico geen sprake was. Een meerderheid van patiënten met CRC (60%) bleek niet op de hoogte van het mogelijk familiair voorkomen van de aandoening. Zij stelden informatie hierover op prijs en bleken bereid genetische diagnostiek te laten verrichten [Rich 2004<sup>274</sup>]. Een positieve houding ten aanzien van genetische diagnostiek werd ook gevonden bij eerstegraads familieleden van patiënten [Ramsey 2003<sup>269</sup>]. Bij de implementatie van diagnostiek naar familiair CRC doen zich talrijke operationele problemen voor: kleine families, ontbreken van medische informatie over familieleden, beperkte compliance en culturele barrières [Lynch 2004<sup>208</sup>]. Deze problemen verminderen de kans om op basis van de familieanamnese familiair voorkomen van CRC vast te stellen.

Er zijn geen studies naar de kosteneffectiviteit van routinematig screenen op het familiair voorkomen van CRC in de huisartspraktijk. Er zijn geen studies naar de effectiviteit van het gestructureerd afnemen van de familieanamnese op CRC of van elektronische ondersteuning daarvan.

#### De rol van de patholoog

Naast het afnemen van een adequate familieanamnese door de behandelend specialist (in geval van patiënt met CRC) of door de huisarts (in geval van familielid van een patiënt met CRC) kan ook de patholoog de herkenning van Lynch syndroom verbeteren door immunohistochemie van mismatch repair eiwitten, microsatelliet instabiliteitsanalyse en/of analyse van *MLH1* hypermethylering te verrichten op

tumormateriaal van patiënten met CRC of endometriumcarcinoom beneden de leeftijd van 70 jaar. Indien hiermee in de tumor aanwijzingen zijn gevonden voor mismatch repair deficiëntie zonder hypermethylering van de *MLH1* promotor komen patiënten in aanmerking voor verwijzing naar een afdeling klinische genetica (zie hoofdstuk Verwijscriteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus).

De strategie waarbij door de patholoog patiënten met een hoog risico op erfelijk CRC worden geselecteerd voor MSI onderzoek is kosteneffectief gebleken, en blijkt te leiden tot een verhoogde opsporing van erfelijk CRC [Kievit 2005<sup>182</sup>, Sie 2014<sup>357</sup>].

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat slechts een minderheid van de patiënten die voor erfelijkheidsonderzoek naar erfelijk colorectaal carcinoom in aanmerking komt, wordt verwezen door huisarts en specialist.

**Niveau 3:** C Fuchs 1994<sup>113</sup>, Acheson 2000<sup>2</sup>, De Bruin 2005<sup>40</sup>, Batra 2002<sup>21</sup>

Er zijn aanwijzingen dat huisartsen bij de helft van hun patiënten een adequate familieanamnese afnemen, die hen op het spoor van een verhoogd risico op erfelijk of familiair colorectaal carcinoom kunnen brengen.

**Niveau 3:** C Acheson 2000<sup>2</sup>

Er zijn aanwijzingen dat chirurgen bij een minderheid van patiënten met actuele CRC een adequate familieanamnese afnemen.

**Niveau 3:** C De Bruin 2005<sup>40</sup>

Er zijn aanwijzingen dat de kennis onder huisartsen en behandelend specialisten over een mogelijk familiale achtergrond van CRC en de diagnostische criteria voor de vaststelling van erfelijk en familiair CRC onvoldoende is.

**Niveau 3:** C Emery 2001<sup>100</sup>, De Bruin 2005<sup>40</sup>, Batra 2002<sup>21</sup>

De patholoog kan een belangrijke bijdrage leveren aan de herkenning van erfelijke darmkanker door onderzoek naar mis-match repair deficiëntie te (laten) verrichten op een vastgesteld carcinoom bij patiënten met CRC of endometrium < 70 jaar.

**Niveau 3:** C De Bruin 2005<sup>40</sup>, Kievit 2005<sup>182</sup>, Sie 2014<sup>357</sup>

### Overwegingen:

#### Focusgroep

Uit de werkgroep ingesteld voor opstelling van de eerste versie van deze richtlijn (2008) blijkt dat er bij patiënten behoefte is aan een documentatie van hun familieanamnese op een manier die eenvoudig door te geven is bij veranderen van behandelaar. Tevens blijkt dat patiënten onvoldoende plaats ervaren voor een rol van ervaringsdeskundigen in het zorgproces, c.q. onvoldoende verwijzing naar patiëntenverenigingen.

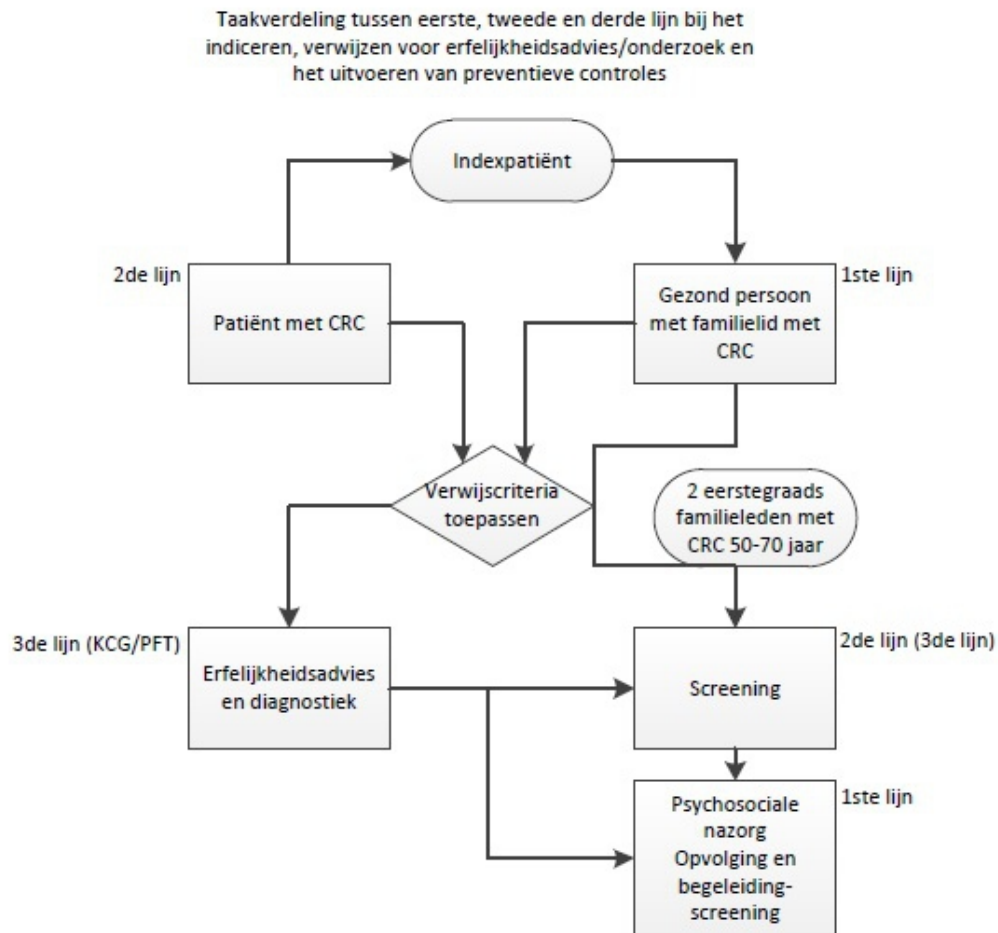
Patiënten met een erfelijke of familiale darmkanker hebben te maken met een groot aantal verschillende specialismen. Uit een inventarisatie binnen de Leven met Kanker beweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)), vastgelegd in de kwaliteitscriteria erfelijke kanker, blijkt dat er onder patiënten behoefte is aan een vast aanspreekpunt met een coördinerende functie binnen het behandelteam.

#### Taakverdeling in schema

De geadviseerde taakverdeling tussen eerste, tweede en derde lijn voor optimale erfelijkheidsadvisering en preventieve controles voor erfelijke en familiale darmkanker is weergegeven in een figuur 1 in bijlage 10. Het verdient aanbeveling dat huisartsen en specialisten deze criteria zowel actief als desgevraagd toe gaan passen in het behandelingstraject van patiënten met actuele CRC en bij patiënten, die in het verleden wegens CRC zijn behandeld, dan wel hun gezonde familieleden. Het heeft de voorkeur om opsporing van erfelijke en familiale darmkanker via de indexpatiënt, de patiënt met actuele CRC of CRC in het verleden, te laten verlopen. Op grond van de verwijscriteria genoemd in hoofdstuk diagnostiek/kenmerken en verwijscriteria kan door de huisarts of specialist een verhoogd risico op erfelijke of familiale CRC worden vastgesteld. De patiënt wordt dan verwezen naar een klinisch-genetisch centrum voor erfelijkheidsonderzoek en -advisering.

Het heeft de voorkeur om opsporing van erfelijke en familiale darmkanker via de indexpatiënt, de patiënt met actuele CRC of CRC in het verleden, te laten verlopen.

**Figuur 1. Taakverdeling tussen eerste, tweede en derde lijn bij het indiceren, verwijzen voor erfelijkheidsadvies/onderzoek en het uitvoeren van preventieve controles.**



In geval van een patiënt met actuele CRC of endometriumcarcinoom onder de leeftijd van 70 jaar kan de patholoog door het aanvragen van immunohistochemie van de mismatch repair eiwitten op tumoren de herkenning van het Lynch syndroom in belangrijke mate verhogen. Ook indien hierbij geen aanwijzingen gevonden worden voor mismatch repair deficiëntie kan er reden zijn voor verwijzing voor klinisch-genetische diagnostiek of voor coloscopie.

#### Erfelijkheidsonderzoek en -advies

Na verwijzing zal de klinisch geneticus de indicatie voor kiembaan-moleculaire diagnostiek stellen. Uiteindelijk zal in het klinisch-genetisch centrum één van de volgende diagnoses worden gesteld bij voorkomen van colorectaal carcinoom in de familie (non-polypsis):

- Lynch syndroom (bewezen erfelijke darmkanker op basis van een pathogene kiembaanmutatie)
- vermoedelijk Lynch syndroom
- familiair colorectaal carcinoom (verhoogd familiair risico op CRC)
- sporadisch CRC (geen familiair verhoogd risico op CRC).

Bij bewezen erfelijke aanleg voor CRC, dat wil zeggen wanneer een ziekte veroorzakende mutatie in het DNA is gevonden, zal multidisciplinaire voorlichting aangaande behandeling en surveillance van patiënt en adviesvragende familieleden plaatsvinden in een expertise-centrum. De bevindingen worden gerapporteerd aan de huisarts van de patiënt. Het familielid, dat als eerste erfelijkheidsonderzoek heeft laten verrichten zal worden verzocht om, mede aan de hand van schriftelijke informatie, familieleden op de hoogte te brengen over de aanwezigheid van een eventueel verhoogd risico en de mogelijkheden voor nadere diagnostiek of preventieve controles.

Zowel in geval van de diagnose erfelijke als familiale CRC geven de klinisch geneticus en de mdl-arts advies welke familieleden in aanmerking komen voor welke vorm van preventieve endoscopische

controles, de leeftijd waarop het wenselijk is hiermee te beginnen en de frequentie van deze controles.

### Periodieke coloscopie

Daarnaast is er een groep mensen met familiale CRC die wel in aanmerking komen voor coloscopische surveillance maar niet voor erfelijkheidsonderzoek door de klinisch geneticus. Dit zijn bijvoorbeeld individuen met twee eerstegraads familieleden met CRC tussen 50 en 70 jaar. Deze kunnen door de huisarts naar de maag-darm-leverarts, die gecertificeerd is voor deze verrichting, worden verwezen voor coloscopie. Indien er meer dan twee naaste familieleden met CRC zijn of er een aangedaan familielid jonger is dan 50 jaar, is eerst verwijzing naar een genetisch centrum aangewezen.

## Instellingen

### **Aanbevelingen:**

#### De rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra.

De behandelend chirurg, maag-darm-leverarts of gynaecoloog dient bij het insturen van materiaal voor pathologisch onderzoek de patiënt met colorectaal carcinoom of endometriumcarcinoom in algemene bewoordingen erover in te lichten, dat dit onderzoek gegevens kan opleveren over de aard van de tumor, over de prognose, over de meest geëigende behandeling en over een verhoogd risico op een erfelijke oorzaak.

De behandelend arts maakt bij de diagnose colorectaal carcinoom de overweging of de patiënt valt binnen de criteria voor erfelijk en familiair colorectaal carcinoom en bespreekt de consequenties hiervan met de patiënt. Aan de hand van de familieanamnese diagnoseleeftijd en aanwijzingen voor mismatch repair deficiëntie zonder MLH1 promotor hypermethylering (zie [verwijscriteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus](#)) verwijst de behandelend arts de patiënt indien geïndiceerd naar een klinisch genetisch centrum/polikliniek familiale tumoren (zie [adressen](#)).

Erfelijkheidsvoorlichting (inclusief voorlichting over de voor- en nadelen en beperkingen van DNA-diagnostiek) naar Lynch syndroom en adenomateuze polyposis dient te worden verricht binnen de setting van een polikliniek familiale tumoren (gespecialiseerd centrum).

De werkgroep is van mening dat een Lynch centrum minimaal 50 patiënten met de betreffende diagnose surveilleert voor de kwalificatie expert centrum. Periodieke endoscopie in Lynch syndroom families dient binnen deze centra bij voorkeur te worden verricht door een MDL-arts die voldoende ervaring heeft met deze aandoening.

De werkgroep is van mening dat een (A)FAP/MAP centrum minimaal 50 patiënten met de betreffende diagnose surveilleert voor de kwalificatie expert centrum. Complexe chirurgische behandeling van de gastro-intestinale tumoren bij (A)FAP/ MAP patiënten (pancreassparende duodenumresecties, ileo-anale anastomoses) dient te worden verricht in een expert centrum.

Het is wenselijk dat iedere patiënt bij wie een kiembaanmutatie is aangetoond, tenminste eenmalig informatie krijgt van verschillende specialisten van het multidisciplinaire team van de Polikliniek Familiaire Tumoren (PFT) (en soms ook een eerste coloscopie) alvorens de patiënt naar de tweede lijn wordt terugverwezen of doorgestuurd (zie [adressen](#)).

Presymptomatisch DNA diagnostiek naar Lynch syndroom en (A)FAP/MAP dient te worden aangevraagd door een klinisch geneticus.

DNA diagnostiek bij reeds aangedane patiënten (ofwel diagnostisch DNA onderzoek) naar Lynch syndroom en (A)FAP/MAP dient te worden aangevraagd door (of in ieder geval na overleg met) de klinisch geneticus.

Periodieke gynaecologische controle in Lynch syndroom families en de gynaecologische counseling met betrekking tot Lynch syndroom dienen bij voorkeur te worden verricht door een gynaecoloog die ervaring heeft met deze aandoening.

Chirurgische behandeling van de gastro-intestinale tumoren bij Lynch syndroom en (A)FAP/MAP patiënten dient bij voorkeur te worden verricht door een chirurg die ervaring heeft met deze aandoening.

### Literatuurbespreking:

#### De rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra.

Er is geen vergelijkend onderzoek verricht naar eventuele verschillen tussen algemene en gespecialiseerde ziekenhuizen met multidisciplinaire teams met betrekking tot organisatie en kwaliteitsaspecten van de zorg bij erfelijke en familiale darmkanker. Duidelijk is dat diagnostiek en erfelijkheidsvoorlichting bij erfelijke darmkanker complex is, valkuilen kent en zich binnen families niet beperkt tot de individuele patiënt met een tumor die in eerste instantie in het diagnostische en therapeutische traject komt. Om die reden zijn in ons land - en daarbuiten - multidisciplinair werkende Poliklinieken Familiaire Tumoren (PFT) opgericht (zie [adressen](#)).

De taken van deze poliklinieken met betrekking tot patiënten bij wie de aanleg voor erfelijke darmkanker is aangetoond (respectievelijk zeer waarschijnlijk aanwezig is) kunnen als volgt worden omschreven:

- bespreken van surveillancemethoden van colorectum of endometrium (en indien van toepassing ook van andere vormen van surveillance en behandeling)
- (indien relevant) bespreken van operatietechnieken bij colorectaal carcinoom (CRC)
- gespecialiseerde psychosociale zorg (besluitvorming bij te maken keuzes, het inlichten van familieleden)
- multidisciplinaire patiëntenbespreking: gespecialiseerde MDL-artsen, chirurgen, gynaecologen; verpleegkundig specialisten/ physician assistants, en klinisch genetici voor voorlichting, surveillance en behandeling.

De rol van lokale registratie op ziekenhuisniveau en landelijke registratie door de [Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren](#).

Niet alle specialisten c.q. poliklinieken hebben een eigen administratief systeem voor het oproepen van hun patiënten uit families met (A)FAP of MAP voor periodieke controles. In die gevallen wordt de verantwoordelijkheid voor het maken van een nieuwe controle-afspraken bij de patiënt gelegd of maakt men gebruik van het herinneringssysteem van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET). In 1985 werd deze centrale landelijke registratie opgericht met het doel het periodiek onderzoek van familieleden die een verhoogd risico hebben op kanker door een erfelijke belasting landelijk te bevorderen en te coördineren. De StOET is gevestigd in Leiden en houdt een registratie bij van de persoons- en medische gegevens van patiënten en risicodragende familieleden met polyposis-syndromen. Opname in het register vindt pas plaats na schriftelijke toestemming daarvoor van elk van de te registreren individuen. De StOET herinnert behandelende artsen aan het geëigende tijdstip voor controle van geregistreerde patiënten als na het verstrijken van de periode waarin controle had moeten plaatsvinden er geen gegevens over de bevindingen bij die controle werden ontvangen. Deze registratie van families met de bijbehorende uitkomsten van het periodieke onderzoek biedt mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek.

### Conclusies:

Klinische interpretatie van de uitslagen van diagnostisch DNA diagnostiek kan moeilijk zijn voor artsen zonder ervaring op het gebied van DNA-onderzoek.

[Niveau 3](#): C Giardiello 1997 <sup>120</sup>

Ervaring met Lynch syndroom is een voorwaarde voor het correct interpreteren van de gegevens uit familieanamnese, moleculair onderzoek, en voor het instellen van juiste klinische beleid.

[Niveau 3](#): C Lynch 2004 <sup>208</sup>

Onder MDL-artsen is het afnemen van een familieanamnese en up-to-date kennis op het gebied van Lynch syndroom en FAP niet algemeen.

[Niveau 3](#): C Batra 2002 <sup>21</sup>, Grover 2004 <sup>130</sup>

Erfelijkheidsvoorlichting en interpretatie van genetisch onderzoek in families met Lynch syndroom en FAP kan complex zijn.

[Niveau 3](#): C Wong 2001 <sup>349</sup>

Erfelijkheidsonderzoek naar erfelijke darmkanker heeft naast medisch technische ook evidente

psychosociale, ethische en juridische consequenties. Deze consequenties raken zowel de indexpatiënt als familieleden.

**Niveau 3:** C Burke 2006 <sup>46</sup>, Meiser 2005 <sup>218</sup>, ASCO 2003 <sup>14</sup>, Koehly 2003 <sup>188</sup>, Bleiker 2003 <sup>31</sup>, Julian-Reynier 2003 <sup>170</sup>, Cummings 2000 <sup>79</sup>, Croyle 1999 <sup>76</sup>, Weitzel 1999 <sup>344</sup>, Biesecker 1997 <sup>27</sup>

Poliklinieken Familiaire Tumoren zijn door hun multidisciplinaire opzet toegesneden op de zorg voor patiënten en families met erfelijke en familiale (darm)kanker.

**Niveau 3:** C Stopfer 2000 <sup>314</sup>, Daly 2005 <sup>82</sup>

### Overwegingen:

#### De rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra.

Het opsporen van families met Lynch syndroom en adenomateuze polyposis kan door de behandelend specialisten, eventueel samen met huisartsen, worden gestart, doch vergt als regel vervolgens inzet van een Polikliniek Familiaire Tumoren voor het in detail uitwerken van familieverbanden, moleculaire diagnostiek en counseling van deze families (zie [adressen](#)).

#### De rol van lokale registratie op ziekenhuisniveau en landelijke registratie door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Over bevordering van het gebruik van preventieve maatregelen bij adenomateuze polyposis is in de paragraaf compliance met colonoscopische surveillance gerapporteerd. Bij het opstellen van deze richtlijn is geen overig onderzoek verricht naar publicaties over het nut van centrale en lokale registraties. Het belang van een administratief systeem dat het tijdig oproepen van patiënten voor hun periodieke controles waarborgt ligt in de ogen van de werkgroep echter voor de hand. Tevens bevordert centrale registratie wetenschappelijk onderzoek in de genoemde families.

## Laboratoriumsetting

### Aanbevelingen:

DNA-mutatieanalyse in de analyse van mogelijk erfelijke darmkanker moet gezien de complexiteit ervan (en het vergunningsgebonden karakter) binnen de gespecialiseerde pathologie en vergunninghoudende genetische laboratoria worden verricht.

Voor het analyseren en interpreteren van hypermethylering van de *MLH1* promotor wordt geadviseerd deze in een gespecialiseerde pathologielaboratorium met nauwe contacten met vergunninghoudende genetische centra te worden verricht. Dit laatste vanwege verregaande consequenties van de uitslag van deze test.

Het vaststellen van een deficiëntie in het DNA mismatch repair systeem met behulp van MMR-immunohistochemie gericht op het opsporen van patiënten met Lynch syndroom kan in ieder pathologie laboratorium worden verricht, indien de kwaliteit en interpretatie van deze kleuringen gewaarborgd is middels participatie in kwaliteitsronzendingen en beroepsinhoudelijke toetsing. Voor de rapportage van de gegevens wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van standaardteksten (zie [Standaard teksten rapportage](#)).

Indien in het vergunninghoudende gespecialiseerde centrum geen onderliggende oorzaak van de afwijkende MMR-immunohistochemie kan aantonen, wordt geadviseerd de MMR-immunohistochemie te herhalen en/of reviseren en het resultaat terug te koppelen met het laboratorium dat deze kleuring initieel heeft verricht.

De immunohistochemie van de MMR eiwitten, de eventuele microsatelliet instabiliteits bepaling en analyse van hypermethylering van de *MLH1* promotor worden uitgevoerd op het materiaal waarop de initiële diagnose wordt gesteld.

In het MDO van het postoperatieve traject worden de consequenties van de resultaten van de immunohistochemie van de MMR eiwitten, de eventuele microsatelliet instabiliteits bepaling en analyse van hypermethylering van de *MLH1* promotor besproken.

### Literatuurbespreking:

Er werd geen literatuur gevonden die de kwaliteit van de uitslag van mutatieonderzoek naar Lynch syndroom, MSI test of immunohistochemische test voor een bepaalde techniek onderzocht in relatie tot de ervaring met die test en de inbedding van het uitvoerende laboratorium in algemene of academische ziekenhuizen, respectievelijk kleinere of grotere laboratoria.

Voor de MSI-analyse zijn standaard markersets beschreven. De uitkomst van de MMR-eiwit immunohistochemie is sterk afhankelijk van details van de gebruikte technieken [Müller 2001<sup>229</sup>, Müller 2004<sup>228</sup>] en is niet altijd eenduidig binnen eenzelfde tumor [Shia 2005<sup>297</sup>]. Er is geen consensus met betrekking tot het gebruik van bepaalde technieken en antilichamen. Wel dient te worden gerealiseerd dat antilichamen onterecht normaal positieve expressie te zien kunnen geven.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de uitkomst van de MMR-eiwit-immunohistochemie sterk afhankelijk is van details van de gebruikte technieken.

**Niveau 3:** C Müller 2001<sup>229</sup>; Müller 2004<sup>228</sup>

Er zijn aanwijzingen dat de uitkomst van immunohistochemie van MMR-eiwitten niet altijd eenduidig is binnen eenzelfde tumor.

**Niveau 3:** C Shia 2005<sup>297</sup>

### Overwegingen:

DNA diagnostiek naar erfelijke genmutaties is in ons land vergunningsplichtig. Deze vergunningen worden door de overheid tot op heden uitsluitend aan gespecialiseerde centra verleend.

Op dit moment is een multiplex test van de mononucleotide markers BAT25, BAT26, NR21, NR24 en NR27/MONO-27 een veelgebruikte assay voor MSI analyse.

De genmutatieanalyse voor Lynch syndroom is complex door de genetische heterogeniteit (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), het feit dat verschillende analysetechnieken per gen noodzakelijk zijn (opsporen van missense/nonsense mutaties en van grote deleties/duplicaties, aanwezigheid van pseudogenen), het vinden van unclassified variants (variants of unknown significance (VUS)) en de noodzaak tot uitvoeren van functionele assays, analyse in familieverbanden en organisatie van terugkoppeling naar families bij ter beschikking komen van nieuwe analysetechnieken.

Het is belangrijk dat het resultaat van de immunohistochemische kleuring van de MMR eiwitten en de status van de hypermethylering van de MLH1 promotor reeds beschikbaar zijn bij de bespreking in het MDO van het postoperatieve traject, zodat de uitslag en eventuele verwijzing naar de klinisch geneticus met de patiënt worden gecommuniceerd en omdat bij een deel van deze patiënten de uitslag ook van belang is voor de keuze van adjuvante behandeling.

Gezien de interobserver variatie kan de interpretatie van de immunohistochemische kleuring van MMR eiwitten lastig zijn [Overbeek 2008<sup>415</sup>]. MSI analyse heeft een iets langere doorlooptijd als nadeel, doch kan wel behulpzaam zijn bij twijfel over de interpretatie van de expressieanalyse. Om te waarborgen dat expressie analyse en de interpretatie hiervan correct gebeurt, dienen de individuele laboratoria hierop beroepsinhoudelijk te worden getoetst middels visitaties, dienen de laboratoria te participeren in professionele rondzendingen en kan overwogen worden hiervoor in dit stadium regionale panels in te stellen.

Voor zowel immunohistochemie als MSI bepaling geldt dat de kwaliteit continu moet worden gemonitord aan de hand van de uitkomsten van de mutatie en MLH1-promoter-analyses. Het aantal foutieve immunohistochemische bevindingen kan worden gemonitord door herhaling en/of revisie van de initiële immunohistochemische kleuring nadat geen hypermethylering van de MLH1 promotor, kiembaan of somatische MMR mutatie is aangetoond.

De werkgroep ziet de noodzaak om diagnostiek naar Lynch syndroom in te bedden in een multidisciplinaire setting van gespecialiseerde centra, met onder andere erfelijkheidsadvisering (inclusief analyse op familieniveau), psychosociale begeleiding (met ervaring op het gebied van erfelijke kanker) en een routing

naar mutatieanalyse. Om deze reden kiest de werkgroep voor centralisatie van de opvolgende diagnostiek die er op is gericht de oorzaak van de met immunohistochemie en/of microsatelliet instabiliteitsanalyse aangetoonde deficiëntie van het mismatch repairsysteem te vinden (te weten MLH1 promoter hypermethylering, MMR gen analyse op kiembaan en tumorweefsel) . Daartoe dient de opvolgende analyse in gespecialiseerde pathologie- vergunninghoudende genetische laboratoria plaats te vinden.

## Adressen

### Literatuurbespreking:

| Centrum                   | Telefoon- en faxnummers<br>e-mail adressen                                                                                                                                                                                      | Bezoekadres, postadres,<br>website                                                                                                                                       |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amsterdam<br>AMC          | Klinische genetica<br>tel (020) 56 65 281/8726<br>fax (020) 6918 626<br><br>Polikliniek Familiaire<br>darmtumoren:<br>t (020) 56 687 47 (verwijzers)<br>t (020) 5663005 (patiënten)<br>f (020) 69 17 033<br><br>FAP-polikliniek | Meibergdreef 9<br>1105 AZ Amsterdam<br>Postbus 22660<br>1100 DD Amsterdam<br><a href="http://www.amc.nl">www.amc.nl</a>                                                  |
| Antoni van<br>Leeuwenhoek | Polikliniek Familiaire<br>Tumoren<br>t (020) 51 27 829<br>f (020) 51 27 832                                                                                                                                                     | Plesmanlaan 121<br>1066 CX Amsterdam<br>Postbus 90203<br>1006 BE Amsterdam<br><a href="http://www.nki.nl/">www.nki.nl/</a>                                               |
| Amsterdam<br>VUmc         | Klinische genetica:<br>t (020) 44 40 150<br>f (020) 44 40 769<br><a href="mailto:bklingen@vumc.nl">bklingen@vumc.nl</a>                                                                                                         | De Boelelaan 1117<br>1081 HV Amsterdam<br>Postbus 7057<br>1007 MB Amsterdam<br><a href="http://www.vumc.nl">www.vumc.nl</a>                                              |
| Groningen<br>UMCG         | Klinische genetica<br>t (050) 36 17 229<br>f (050) 36 17 231                                                                                                                                                                    | Hanzeplein 1<br>9713 GZ Groningen<br>Postbus 30001<br>9700 RB Groningen<br><a href="http://www.rug.nl/umcg/index">www.rug.nl/umcg/index</a>                              |
| Leiden LUMC               | Klinische genetica:<br>t (071) 52 68 033<br>f (071) 52 66 749<br><a href="mailto:Secretariaat.kg@lumc.nl">Secretariaat.kg@lumc.nl</a>                                                                                           | Albinusdreef 2<br>2333 ZA Leiden<br>Postbus 9600<br>2300 RC Leiden<br><a href="http://www.lumc.nl/klingen">www.lumc.nl/klingen</a>                                       |
| Nijmegen<br>Radboudumc    | Klinische genetica:<br>t (024) 36 13 946<br>f (024) 36 68 753<br><a href="mailto:erfelijkheid@radboudumc.nl">erfelijkheid@radboudumc.nl</a><br><br><a href="http://Erfelijkkekanker.nl">Erfelijkkekanker.nl</a>                 | Geert Grooteplein 8<br>6525 GA Nijmegen<br>Postbus 9101<br>6500 HB Nijmegen<br><br><a href="http://FamiliaireTumoren.Polikliniek">Familiaire<br/>Tumoren Polikliniek</a> |
| Rotterdam<br>Erasmus MC   | Klinische genetica<br>t (010) 70 36 915<br>f (010) 70 43 072<br><a href="mailto:ervo@erasmusmc.nl">ervo@erasmusmc.nl</a>                                                                                                        | Wytewaweg 80<br>3015 CN Rotterdam<br>Postbus 2040<br>3000 CA Rotterdam<br><a href="http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica">www.erasmusmc.nl/klinische_genetica</a>   |

|                 |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Utrecht UMCU    | Klinische genetica<br>t (030) 25 03 800<br>f (030) 25 03 801<br><a href="mailto:erfadv@umcutrecht.nl">erfadv@umcutrecht.nl</a> | Lundlaan 6<br>3584 EA Utrecht<br>Postbus 85090<br>3508 AB Utrecht<br><a href="http://www.genen.utrechtmc.nl">www.genen.utrechtmc.nl</a>                                             |
| Maastricht UMC+ | Klinische genetica<br>t (043) 38 75 855<br>f (043) 38 75 800                                                                   | P. Debyelaan 25<br>6229 HX Maastricht<br>Postbus 5800<br>6202 AZ Maastricht<br><a href="http://www.labmaastricht.nl/klinische-genetica">www.labmaastricht.nl/klinische-genetica</a> |

| Overige adressen                                                                                                                                               | Contactgegevens en nadere informatie                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erfocentrum                                                                                                                                                    | <a href="http://www.erfocentrum.nl">www.erfocentrum.nl</a><br><a href="mailto:erfocentrum@erfocentrum.nl">erfocentrum@erfocentrum.nl</a><br>(035) 60 34 040                                                                    |
| KWF Kankerbestrijding                                                                                                                                          | <a href="http://www.kwf.nl">www.kwf.nl</a><br>0800-0226622                                                                                                                                                                     |
| Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen                                                                                                               | <a href="http://www.mdl.nl/">www.mdl.nl/</a><br><a href="mailto:secretariaat@mdl.nl">secretariaat@mdl.nl</a> 023 551 3016                                                                                                      |
| Patiëntenvereniging: Stichting Lynch-Polyposis                                                                                                                 | <a href="http://www.lynch-polyposis.nl">www.lynch-polyposis.nl</a><br><a href="mailto:lynch@lynch-polyposis.nl">lynch@lynch-polyposis.nl</a><br><a href="mailto:polyposis@lynch-polyposis.nl">polyposis@lynch-polyposis.nl</a> |
| Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren                                                                                                                          | <a href="http://www.stoet.nl">www.stoet.nl</a><br><a href="mailto:info@stoet.nl">info@stoet.nl</a><br>071 526 1955 / 071 526 2687                                                                                              |
| Integraal Kankercentrum Nederland                                                                                                                              | <a href="http://www.iknl.nl/">www.iknl.nl/</a><br><a href="mailto:info@iknl.nl">info@iknl.nl</a><br>030 233 80 60                                                                                                              |
| Vereniging Klinische Genetica Nederland                                                                                                                        | <a href="http://www.vkgn.org">www.vkgn.org</a><br><a href="mailto:secretariaat@vkgn.org">secretariaat@vkgn.org</a><br>030-6868769                                                                                              |
| Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties                                                                                                       | <a href="http://www.vsop.nl">www.vsop.nl</a><br>035 6034040                                                                                                                                                                    |
| <b>Websites</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| Erfelijkheidsinformatie voor Kinderen                                                                                                                          | <a href="http://ikhebd.nl/">http://ikhebd.nl/</a>                                                                                                                                                                              |
| Huisarts en genetica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen</li> <li>• Casuïstiek</li> </ul> | <a href="http://www.huisartsengenetica.nl">www.huisartsengenetica.nl</a>                                                                                                                                                       |
| Algemene informatie over erfelijkheid                                                                                                                          | <a href="http://www.erfelijkheid.nl">www.erfelijkheid.nl</a>                                                                                                                                                                   |
| KWF platform voor informatie over kanker en lotgenotencontact                                                                                                  | <a href="http://www.kanker.nl">www.kanker.nl</a>                                                                                                                                                                               |
| Erfelijkheid en kanker.                                                                                                                                        | <a href="http://www.kanker.nl">www.kanker.nl</a>                                                                                                                                                                               |
| Leven met Kanker Beweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)                                                                     | <a href="http://www.kanker.nl/organisaties/levenmetkanker-beweging">www.kanker.nl/organisaties/levenmetkanker-beweging</a>                                                                                                     |
| AMC Informatie over Verzekeringen en Erfelijkheid                                                                                                              | <a href="http://www.amc.nl/web/Zorg/Patient/Patienteninformatie/Patienteninformatie/Verzekeren-en-e">www.amc.nl/web/Zorg/Patient/Patienteninformatie/Patienteninformatie/Verzekeren-en-e</a>                                   |
|                                                                                                                                                                | <a href="http://www.darmkanker.info">www.darmkanker.info</a>                                                                                                                                                                   |

|                                                                            |                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Darmkankersite van de Maag<br>Lever Darmstichting                          |                                                            |
| Kenniscentrum op het terrein<br>van gezondheid, arbeid en<br>participatie. | <a href="http://www.weldergroep.nl">www.weldergroep.nl</a> |

# Referenties

## 1 - Aarnio M

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.](#)

## 2 - Acheson LS

Acheson LS, Wiesner GL, Zyzanski SJ, Goodwin MA, Stange KC. Family history-taking in community family practice: implications for genetic screening. [Genet Med. 2000;2:180-5.](#)

## 3 - Aerts MCM

Aerts MCM, Popma JR. Erfelijke borst- of darmkanker en verzekeraarbaarheid. Onderzoek in opdracht van Breed Platform Verzekeren en Werk. Universiteit van Amsterdam, 2007.

## 4 - Aktan-Collan K

Aktan-Collan K, Mecklin JP, Järvinen H, Nystrom-Lahti M, Peltomäki P, Soderling I et al. Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long-term satisfaction. [Int J Cancer 2000; 89: 44-50.](#)

## 5 - American Gastroenterological Association

American Gastroenterological Association. Medical position statement: Hereditary colorectal cancer and genetic testing. [Gastroenterology 2001;121:195-7.](#)

## 6 - Anwar S

Anwar S, Hall C, White J, Deakin M, Farrell W, Elder JB. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review. [Eur J Surg Oncol. 2000;26:635-45.](#)

## 7 - Aoun E

Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z et al. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. [Gastrointest Endosc 2005;62:213-8.](#)

## 8 - Apse KA

Apse KA, Biesecker BB, Giardiello FM, Fuller BP, Bernhardt BA. Perceptions of genetic discrimination among at-risk relatives of colorectal cancer patients. [Genet Med 2004;6:510-6.](#)

## 9 - Aretz S

Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C et al. MUTYH associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. [Int J Cancer 2006;119:807-14.](#)

## 10 - Arrigoni A

Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, Rossi A, Ricci G, Pennazio M et al. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:213-9.](#)

## 11 - Aronchick CA

Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, Dufrayne F, Bergman G. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda. [Gastrointest Endosc 2000;52:346-52.](#)

## 12 - Arvanitis ML

Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. [Dis Colon Rectum 1990;33:639-42.](#)

## 13 - Arver B

Arver B, Haegermark A, Platten U, Lindblom A, Brandberg Y. Evaluation of psychosocial effects of pre-symptomatic testing for breast/ovarian and colon cancer pre-disposing genes: a 12-month follow-up. [Fam Cancer 2004;3:109-16.](#)

14 - ASCO

(ASCO) American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. [J Clin Oncol 2003;21: 2397-2406.](#)

15 - Attanoos R

Attanoos R, Billings PJ, Hughes LE, Williams GT. Ileostomy polyps, adenomas, and adenocarcinomas. [Gut 1995;37:840-4.](#)

16 - Aziz O

Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 2006;93:407-17.](#)

17 - Azizi L

Azizi L, Balu M, Belkacem A, Lewin M, Tubiana JM, Arrive L. MRI features of mesenteric desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. [Am J Roentgenol. 2005;184:1128-35.](#)

18 - Baglietto L

Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. [J Clin Epidemiol 2006;59:114-24.](#)

19 - Bandipalliam P

Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. [Fam Cancer 2005;4: 323-33.](#)

20 - Barclay RL

Barclay RL. Safety, efficacy, and patient tolerance of a three-dose regimen of orally administered aqueous sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy. [Gastrointest Endosc 2004;60:527-33.](#)

21 - Batra S

Batra S, Valdinarsdottir H, McGovern M, Itzkowitz S, Brown K. Awareness of genetic testing for colorectal cancer predisposition among specialists in gastroenterology. [Am J Gastroenterol. 2002;97:729-33.](#)

22 - Begg CB

Begg CB. On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. [J Natl Cancer Inst 2002;94:1221-6.](#)

23 - Berkelhammer C

Berkelhammer C, Ekambaram A, Silva RG. Low-volume oral colonoscopy bowel preparation: sodium phosphate and magnesium citrate. [Gastrointest Endosc 2002;56:89-94.](#)

24 - Bernstein L

Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. [Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:288-96.](#)

25 - Bertario L

Bertario L, Russo A, Radice P, Varesco L, Eboli M, Spinelli P et al. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Hereditary colorectal tumors registry. [Ann Surg 2000;231:538-43.](#)

26 - Bertario L

Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis. [Int J Cancer 2001;95:102-7.](#)

27 - Biesecker BB

Biesecker BB. Psychological issues in cancer genetics. [Semin Oncol Nurs 1997;13:129-34.](#)

28 - Bijlsma EK

Bijlsma EK, Oosterwijk JC, Leschot NJ. Leerboek Medische Genetica. red. zevende druk, Elsevier gezondheidszorg, Maarssen, 2005.

29 - Björk J

Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. [Gastroenterology 2001;121:1127-35.](#)

30 - Bleiker EM

Bleiker EM, Grosfeld FJ, Hahn DE, Honing C. Psychosocial care in family cancer clinics in the Netherlands: a brief report. [Patient Educ Couns 2001;43:205-9.](#)

31 - Bleiker EMA

Bleiker EMA, Hahn DE, Aaronson NK. Psychosocial issues in cancer genetics. [Acta Oncol 2003;42:276-86.](#)

32 - Bleiker EMA

Bleiker EMA, Menko FH, Taal BG, Kluij I Wever LD, Gerritsma MA et al. Screening behavior of individuals at high risk for colorectal cancer. [Gastroenterology 2005;128:280-7.](#)

33 - Boland CR

Boland CR. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. [Fam Cancer 2005;4:211-8.](#)

34 - Bonelli L

Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. [Int J Cancer 1988;41:513-7.](#)

35 - Boutron MC

Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. [Gut 1995;37:830-4.](#)

36 - Bradshaw N

Bradshaw N, Holloway S, Penman I, Dunlop MG, Porteous ME. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. [Gut 2003;52:1748-51.](#)

37 - Bright-Thomas RM

Bright-Thomas RM, Agrawal A, Hargest R. Preclinical studies of gene transfer for the treatment of desmoid disease in familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 2002;89:1563-9.](#)

38 - Brooker JC

Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJ, Atkin WS et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. [Gastrointest Endosc 2002;56:333-8.](#)

39 - Brosens LAA

Brosens LAA, Keller JJ, Offerhaus GJA, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. [Gut 2005;54:1034-43.](#)

40 - de Bruin JH

de Bruin JH, Kievit W, Ligtenberg MJ, Nagengast FM, Adang EM, Ruers TJ et al. Meer opsporing van erfelijke darmkanker met onderzoek op microsatellietinstabiliteit bij door de patholoog geselecteerde patiënten met een colon-rectumcarcinoom. [Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:1792-8.](#)

41 - Bülow S

Bülow S. Familial polyposis coli. [Dan Med Bull 1987;34:1-15.](#)

42 - Bülow S

Bülow S, Bülow C, Nielsen TF, Karlsen L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish

Polyposis Register. [Scand J Gastroenterol 1995;30:989-93.](#)

43 - [Bülow S](#)

Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. [Gut 2003;52:742-6.](#)

44 - [Bülow S](#)

Bülow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. [Gut 2004;53:381-6.](#)

45 - [Burke W](#)

Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. [JAMA 1997;277:915-9.](#)

46 - [Burke W](#)

Burke W, Press N. Ethical obligations and counseling challenges in cancer genetics. [J Natl Compr Canc Netw 2006;4:185-91.](#)

47 - [Burke W](#)

Burke W, Press N. Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy. [Nature Rev Cancer 2006;6:476-82.](#)

48 - [Burt RW](#)

Burt RW. Colon cancer screening. [Gastroenterology 2000 Sep;119:837-53.](#)

49 - [Burt RW](#)

Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. [Gastroenterology 2004;127:444-51.](#)

50 - [Butterworth AS](#)

Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. [Eur J Cancer 2006;42:216-27.](#)

51 - [Bussey HJR](#)

Bussey HJR. Familial polyposis coli. Family studies, Histopathology, Differential diagnosis, and Results of Treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.

52 - [Buttin BM](#)

Buttin BM, Powell MA, Mutch DG, Babb SA, Huttner PC, Edmonston TB et al. Penetrance and expressivity of MSH6 germline mutations in seven kindreds not ascertained by family history. [Am J Hum Genet 2004;74:1262-9.](#)

53 - [Carayol J](#)

Carayol J, Khat M, Maccario J, Bonaiti-Pellie C. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: current risks of colorectal cancer largely overestimated. [J Med Genet 2002;39:335-9.](#)

54 - [Carlsson AH](#)

Carlsson AH, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK. Psychosocial factors associated with quality of life among individuals attending genetic counseling for hereditary cancer. [J Genet Couns 2004;13:425-45.](#)

55 - [Carroll JC](#)

Carroll JC, Heisey RE, Warner E, Goel V, MCCready DR. Hereditary breast cancer; psychosocial issues and the physicians' role. [Can Fam Phys 1999;45:126-32.](#)

56 - [De Castro SMM](#)

De Castro SMM, Meenk HG, Rutten JP, van Goor H, van Eijck CH, Busch ORC et al. Pancreas preserving total duodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis of the duodenum: a comparison with standard pancreaticoduodenectomy. Abstract NVGE voorjaarsvergadering 2006

57 - Cederquist K

Cederquist K, Emanuelsson M, Wiklund F, Golovleva I, Palmqvist R, Grönberg H. Two Swedish founder MSH6 mutations, one nonsense and one missense, conferring high cumulative risk of Lynch syndrome. [Clin Genet 2005;68:533-41.](#)

58 - De la Chapelle A

De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. [Nature Rev. Cancer 2004; 4:769-79.](#)

59 - Chen LM

Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/HNPCC families. [Obstet Gynecol 2007;110:18-25.](#)

60 - Chow E

Chow E, Thirlwell C, MacCrae F, Lipton L. Colorectal cancer and inherited mutations in base-excision repair. [Lancet Oncol 2004;5:600-6.](#)

61 - Church J

Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity proctoscopy: How reliable is it? [Dis Colon Rectum 2001;44:1249-54.](#)

62 - Church J

Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis : A function of available surgical options. [Dis Colon Rectum 2003;46:1175-81.](#)

63 - Church J

Church J, Simmang C. Standards task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for treatment of patients with predominantly colorectal cancer (Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). [Dis Colon Rectum 2003;46:1001-12.](#)

64 - Church J

Church J. In which patients do I perform IRA, and why? [Fam. Cancer 2006;5:237-40.](#)

65 - Cibula DA

Cibula DA, Morrow CB. Determining local colorectal cancer screening utilization patterns. [J Public Health Manag Pract 2003;9:315-21.](#)

66 - Claes E

Claes E, Denayer L, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Philippe K, Teipar S et al. Predictive testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: subjective perception regarding colorectal and endometrial cancer, distress and health-related behaviour one year post-test. [Genet Test 2005;9:54-65.](#)

67 - Clark SK

Clark SK, Phillips RKS. Desmoids in familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1996;83:1494-504.](#)

68 - Clark SK

Clark SK, Smith TG, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK. Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1998;85:970-3.](#)

69 - Clark SK

Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1999;86:1185-9.](#)

70 - Clark TW

Clark TW. Percutaneous chemical ablation of desmoid tumors. [J Vasc Interv Radiol 2003;14:629-34.](#)

71 - Clarke A

Clarke A. The Genetic Testing of Children. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd, 1998.

72 - Cobben JM

Cobben JM, Bröcker-Vriends AHJT, Leschot NJ. Prenatale diagnostiek naar erfelijke aanleg voor mamma/ovariumcarcinoom - een standpuntbepaling. [Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:1461-5.](#)

73 - Codori AM

Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimpath JD et al. Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. [Am J Med Genet A 2003;116:117-28.](#)

74 - De Cosse JJ

De Cosse JJ, Bülow S, Neale K, Järvinen HK, Alm T, Hultcrantz R et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1992;79:1372-75.](#)

75 - Couture J

Couture J, Mitri A, Lagace R, Smits R, Berk T, Bouchard HL et al. A germline mutation at the extreme 3' end of the APC gene results in a severe desmoid phenotype and is associated with overexpression of beta-catenin in the desmoid tumour. [Clin Genet 2000; 57:205-12.](#)

76 - Croyle RT

Croyle RT, Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. [J Natl Cancer Inst Monogr 1999;25:59-66.](#)

77 - Cruz -Correa M

Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans K, et al. Long term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. [Gastroenterology 2002;122: 641-5.](#)

78 - Cruz-Correa M

Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. [Gastrointest Endosc 2003;58:885-94.](#)

79 - Cummings S

Cummings S. The genetic testing process: how much counseling is needed? [J Clin Oncol.2000;18\(21Suppl\):60s-64s.](#)

80 - Cunningham JM

Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. [Am J Hum Genet. 2001;69:780-90.](#)

81 - Van Dalen R

Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to Amsterdam-positive families. [Dis Colon Rectum 2003;46:617-20.](#)

82 - Daly MB

Daly MB, Stearman B, Masny A, Sein E, Mazzoni S. How to establish a high-risk cancer genetics clinic: limitations and successes. [Curr Oncol Rep 2005;7:469-74.](#)

83 - Davey A

Davey A, Rostant K, Harrop K, Goldblatt J, O'Leary P. Evaluating genetic counseling: client expectations, psychological adjustment and satisfaction with service. [J Genet Couns 2005;14:197-206.](#)

84 - Dekker E

Dekker E, Dees J, Mathus-Vliegen L, Poley JW, Offerhaus J, Bartelsman J et al. High-resolution endoscopy and the additional values of chromo-endoscopy in the evaluation of duodenal polyposis in FAP-patients. Abstract NVGE voorjaarsvergadering 2006.

85 - Deng G

Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Clin Cancer Res. 2004;10:191-5.](#)

86 - DevCan

DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.1.1; Statistical Research and Applications Branch, [National Cancer Institute, 2005](http://srab.cancer.gov/devcan). <http://srab.cancer.gov/devcan>.

87 - Domingo E

Domingo E, Laiho P, Ollikainen M, Pinto M, Wang L, French AJ et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. [J Med Genet. 2004;41:664-8.](#)

88 - Domingo E

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. [Oncogene 2005 2;24:3995-8.](#)

89 - Dørum A

Dørum A, Heimdal K, Lovslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. [Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:906-11.](#)

90 - Dove-Edwin I

Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF et al. The outcome of endometrial cancer surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. [Cancer 2002;94:1708-12.](#)

91 - Dove-Edwin I

Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. [BMJ 2005;331:1047.](#)

92 - Dove-Edwin I

Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. [Gastroenterology 2006;130:1995-2000.](#)

93 - Dunlop MG

Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. [Hum Mol Genet 1997;6:105-10.](#)

94 - Durno C

Durno C, Monga N, Bapat B, Berk T, Cohen Z, Gallinger S. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1190-4.](#)

95 - Van Duijvendijk P

Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, Bülow S, Kuipers JH, Schouten WR et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. [J Gastrointest Surg 1999;3:325-30.](#)

96 - Van Duijvendijk P

Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Oosterveld P, Vasen HF. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared to proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. [Ann Surg 1999;230:648-54.](#)

97 - Van Duijvendijk P

Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Oosterveld P, Sprangers MA, Obertop H et al. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 2000;87:590-6.](#)

98 - El Sayed AM

El Sayed AM, Kanafani ZA, Mourad FH, Soweid AM, Barada KA, Adorian CS, et al. A randomized single-blind trial of whole versus split-dose polyethylene glycol-electrolyte solution for colonoscopy preparation. [Gastrointest Endosc 2003 ;58:36-40.](#)

99 - Emery J

Emery J, Watson E, Rose P, Andermann A. A systematic review of the literature exploring the role of primary care in genetic services. [Fam Pract 1999;16:426-45. Review.](#)

100 - Emery J

Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. [Lancet 2001;358:56-63.](#)

101 - Esplen MJ

Esplen MJ, Urquhart C, Butler K, Gallinger S, Aronson M, Wong J. The experience of loss and anticipation of distress in colorectal cancer patients undergoing genetic testing. [J Psychosom Res 2003;55:427-35.](#)

102 - van Everdingen JJE

van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ et al. red. Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Een Leidraad voor de Praktijk. Bohn, Stafleu, Van Loghum, Houten, 2004.

103 - Evidence-based Richtlijnontwikkeling

Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2005.

104 - Edwards AG

Edwards AG, Evans R, Dundon J, Haigh S, Hood K, Elwyn GJ. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. [Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD001865.](#)

105 - Fallowfield L

Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. [Br J Cancer 2001;84:1011-5.](#)

106 - Fass R

Fass R, Do S, Hixson LJ. Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus. [Am J Gastroenterol 1993;88:929-32.](#)

107 - Finch A

Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. [JAMA 2006;296:185-92.](#)

108 - Fiorentino F

Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, De Palma R, Kahraman S, Lacobelli M et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. [Hum Reprod 2006;21:670-84.](#)

109 - Fornasarig M

Fornasarig M, Minisini AM, Viel A, Quaia M, Canzonieri V, Veronesi A. Twelve years of endoscopic surveillance in a family carrying biallelic Y165C MYH defect: report of a case. [Dis Colon Rectum 2006;49:1-4.](#)

110 - Friedman LC

Friedman LC, Webb JA, Richards CS, Plon SE. Psychological and behavioral factors associated with colorectal cancer screening among Ashkenazim. [Prev Med 1999;29:119-25.](#)

111 - Frommer D

Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. [Dis Colon Rectum 1997;40:100-4.](#)

112 - Fry A

Fry A, Campbell H, Gudmundsdottir H, Rush R, Porteous M, Gorman D et al. GPs' views on their role in cancer genetics services and current practice. [Fam Pract. 1999;16:468-74.](#)

113 - Fuchs CS

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. [N Engl J Med. 1994;331:1669-74.](#)

**114 - Gaarenstroom KN**

Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, Vink GR, Jansen FW, van Asperen CJ et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. [Int J Gynecol Cancer 2006;16 Suppl 1:54-9.](#)

**115 - Galiatsatos P**

Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. [Am J Gastroenterol 2006;101:385-98.](#)

**116 - Gallagher MC**

Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ, Russel RC, Phillips RK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous duodenal polyposis. [Br J Surg 2004; 91:1157-64.](#)

**117 - Gallagher MC**

Gallagher MC, Phillips RKS, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. [Fam Cancer 2006;5:263-73.](#)

**118 - Geirdal AO**

Geirdal AO, Reichelt JG, Dahl AA, Heimdal K, Maehle L, Stormorken A et al. Psychological distress in women at risk of hereditary breast/ovarian or HNPCC cancers in the absence of demonstrated mutations. [Fam Cancer 2005;4:121-6.](#)

**119 - McGettigan P**

McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. [JAMA 2006;296:1633-44.](#)

**120 - Giardiello FM**

Giardiello FM, Brensingen JP, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA et al. The use and interpretation of commercial APC genetic testing for familial adenomatous polyposis. [N Engl J Med 1997;336:823-7.](#)

**121 - Giardiello FM**

Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. [Gastroenterology 2001;121:198-213.](#)

**122 - Giardiello FM**

Giardiello FM, Casero RA Jr, Hamilton SR, Hyland HMN, Trimbath JD, Geiman DE et al. Prostanoids, ornithine decarboxylase and polyamines in primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis. [Gastroenterology 2004;49:1259-61.](#)

**123 - Gigerenzer G**

Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. [BMJ 2003; 327:741-4.](#)

**124 - Gille JJP**

Gille JJP, Hogervorst FBL, Pals G, Wijnen JT, Van Schooten RJ, Dommering CJ et al. Genomic deletions of MSH2 and MLH1 in colorectal cancer families detected by a novel mutation detection approach. [Br J Cancer 2002;87:892-7.](#)

**125 - Gismondi V**

Gismondi V, Meta M, Bonelli O, Radice P, Sala P, Bertario L et al. Prevalence of the Y165C, G382D, and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. [Int J Cancer 2004;109:680-4.](#)

**126 - Godard B**

Godard B, Hurlimann T, Letendre M, Egalite N, INHERIT BRCAs. Guidelines for disclosing genetic information to family members: from development to use. [Fam Cancer 2006; 5: 103-16.](#)

**127 - Graham DJ**

Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. [Lancet 2005;365:475-81](#).

**128 - Grimes DA**

Grimes DA, Snively GR. Patients' understanding of medical risks: implication for genetic counselling. [Obstet. Gynaecol. 1999;93:910-4](#).

**129 - Gritz ER**

Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Watts BG et al. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [J Clin Oncol 2005;23:1902-10](#).

**130 - Grover S**

Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschoegl E, Syngal S. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. [Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:813-9](#).

**131 - Groves CJ**

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. [Gut 2002;50:636-41](#).

**132 - Guldenschuh I**

Guldenschuh I, Hurlimann R, Muller A, Ammann R, Mullhaupt B, Dobbie Z et al. Relationship between APC genotype, polyp distribution and oral sulindac treatment in the colon and rectum of patients with familial adenomatous polyposis. [Dis Colon Rectum 2001;44:1090-7](#).

**133 - Gurbuz AK**

Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. [Gut 1994;35:377-81](#).

**134 - Haan M. de**

Haan M de, Lisdonk E van de, Voorn TH. De Kern van de Huisartsgeneeskunde. Bunge Utrecht 1992.

**135 - Habr-Gama A**

Habr-Gama A, Bringel RW, Nahas SC, Araujo SE, Souza Junior AH, Calache JE et al. Bowel preparation for colonoscopy: comparison of mannitol and sodium phosphate. Results of a prospective randomized study. [Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1999;54:187-92](#).

**136 - Hadley DW**

Hadley DW, Jenkins J, Dimond E, Nakahara K, Grogan L, Liewehr DJ et al. Genetic counseling and testing in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Arch Intern Med 2003;163:573-82](#).

**137 - Hadley DW**

Hadley DW, Jenkins JF, Dimond E, De Carvalho M, Kirsch I, Palmer CG. Colon cancer screening practices after genetic counseling and testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [J Clin Oncol 2004;22:39-44](#).

**138 - Halbert CH**

Halbert CH, Lynch H, Lynch J, Main D, Kucharski S, Rustgi AK et al. Colon cancer screening practices following genetic testing for hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) mutations. [Arch Intern Med 2004;164:1881-7](#).

**139 - Hampel H**

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). [N Engl J Med 2005;352:1851-60](#).

**140 - Hampel H**

Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin J-P et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. [Gastroenterology 2005;129:415-21](#).

**141 - Han J**

Han J, Kim MH. Technical review: Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla. [Gastrointest Endosc 2006;633:292-301.](#)

**142 - Harris MA**

Harris MA, Byles JE. A survey of screening compliance among first degree relatives of people with colon cancer in new south wales. [J Med Screen 1997;4:29-34.](#)

**143 - Harris M**

Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. [Lancet Oncol 2005;6:301-10.](#)

**144 - Heinimann K**

Heinimann K, Mullhaupt B, Weber W. Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC germline mutation status. [Gut 1998 43:675-9.](#)

**145 - Heiskanen I**

Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. [Endoscopy 1999;31:412-16.](#)

**146 - Hendriks YM**

Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. [Gastroenterology 2004;27:17-25.](#)

**147 - Hendriks YMC**

Hendriks YMC, Jagmohan-Changur S, Van der Klift HM, Moreau H, Van Puijenbroek M, Tops C et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). [Gastroenterology 2006;130:312-22.](#)

**148 - Hernegger GS**

Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis. An evolving and poorly understood entity. [Dis Colon Rectum 2002;45:27-36.](#)

**149 - Higuchi**

Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihara K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. [Clin Cancer Res 2003;9:4756-60.](#)

**150 - Hirota WK**

Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG. ASGE Guideline: The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. [Gastrointest Endosc 2006;63:570-80.](#)

**151 - Holt WS Jr**

Holt WS Jr. Factors affecting compliance with screening sigmoidoscopy. [J Fam Pract. 1991;32:585-9.](#)

**152 - Holloway S**

Holloway S, Porteous M, Cetnarskyj R, Rush R, Appleton S, Gorman D et al. Referrals of patients to colorectal cancer genetics services in south-east Scotland. [Fam Cancer 2005;4:151-61.](#)

**153 - Hookey LC**

Hookey LC, Depew WT, Vanner SJ. A prospective randomized trial comparing low-dose oral sodium phosphate plus stimulant laxatives with large volume polyethylene glycol solution for colon cleansing. [Am J Gastroenterol 2004;99:2217-22.](#)

**154 - Houlston RS**

Houlston RS, Murday V, Harocopos C, Williams CB, Slack J. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. [BMJ 1990;301:366-8.](#)

**155 - Hsu CW**

Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. [Gastrointest Endosc 1998;48:276-82.](#)

**156 - Stracham T**

Stracham T, Read AP, Human Molecular Genetics. red. Garland Publishing, London, New York, 2004

**157 - Huppertz-Hauss G**

Huppertz-Hauss G, Bretthauer M, Sauar J, Paulsen J, Kjellefold O, Majak B, et al. Polyethylene glycol versus sodium phosphate in bowel cleansing for colonoscopy: a randomized trial. [Endoscopy 2005;37:537-41.](#)

**158 - Hwang KL**

Hwang KL, Chen WT, Hsiao KH, Chen HC, Huang TM, Chiu CM, et al. Prospective randomized comparison of oral sodium phosphate and polyethylene glycol lavage for colonoscopy preparation. [World J Gastroenterol 2005;11:7486-93.](#)

**159 - Iida M**

Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A et al. Natural history of gastric adenomas in patients with familial adenomatous coli/ Gardner's syndrome. [Cancer 1988;61:605-11.](#)

**160 - Jablonska M**

Jablonska M, Reznikova L, Kotrlík J, Svitavský M, Miková M, Tabach J. Clinical implications of recognition of the hereditary non-polyposis colon cancer syndrome (HNPCC) for the early detection of colorectal cancer. [Sb Lek 1995;96:275-82.](#)

**161 - James AS**

James AS, Campbell MK, Hudson MA. Perceived barriers and benefits to colon cancer screening among African Americans in North Carolina: how does perception relate to screening behavior? [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:529-34.](#)

**162 - Janinis J**

Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. [Ann Oncol 2003;14:181-90.](#)

**163 - Järvinen HJ**

Järvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Gastroenterology 1995;108:1405-11.](#)

**164 - Järvinen HJ**

Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Gastroenterology 2000;118:829-34.](#)

**165 - Jass JR et al**

Jass JR et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer in New Zealand. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4:523-27.

**166 - Johns LE**

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. [Am J Gastroenterol 2001;96:2992-3003.](#)

**167 - de Jong AE**

de Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, Eilers PH, 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.](#)

**168 - de Jong AE**

de Jong AE, Hendriks YMC, Kleibeuker JH, De Boer SY, Cats A, Griffioen G et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. [Gastroenterology 2006;130:665-71.](#)

**169 - de Jong AE**

de Jong AE, Vasen HF. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. [Neth J Med 2006;64:367-70.](#)

**170 - Julian-Reynier C**

Julian-Reynier C, Welkenhuysen M, Hagoel L, Decruyenaere M, Hopwood P, CRISCOM Working Group. Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. [Eur J Hum Genet. 2003;11:725-36.](#)

**171 - Jüni P**

Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. [Lancet 2004;364:2021-9.](#)

**172 - Kartheuser A**

Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempour C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. [Fam Cancer 2006;5:241-60.](#)

**173 - Kastrinos F**

Kastrinos F. Attitudes towards PGD in patients with FAP, [Am J Gastroenterol 2007;102:1284-90.](#)

**174 - Kauff ND**

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. [N Engl J Med 2002;346:1609-15.](#)

**175 - Keller M**

Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knigh L, Riesbeck M, Lowe B et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. [Ann Oncol 2004;15:1243-9.](#)

**176 - Kerber RA**

Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self reported and database linked family history of cancer data in a case-control study. [Am J Epidemiol 1997;146:244-8.](#)

**177 - Kerber RA**

Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the diet, activity, and reproduction in colon cancer study. [Int J Cancer 1998;78:157-60.](#)

**178 - Kerber RA**

Kerber RA, Neklason DW, Samowitz WS, Burt RW. Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. [Fam Cancer 2005;4:239-44.](#)

**179 - Kets CM**

Kets CM, van Krieken JH, Hebeda KM, Wezenberg SJ, Goossens M, Brunner HG et al. Very low prevalence of germline MSH6 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer suspected patients with colorectal cancer without microsatellite instability. [Br J Cancer 2006;95:1678-82.](#)

**180 - Kiesslich R**

Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. [Endoscopy 2001;33:1001-6.](#)

**181 - Kievit W**

Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Ligtenberg MJ, Nagengast FM, van Krieken JH et al. Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis. [Clin Genet. 2004;65:308-16.](#)

**182 - Kievit W**

Kievit W, de Bruin JH, Adang EM, Severens JL, Kleibeuker JH, Sijmons RH et al. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. [Gut 2005;54:97-102.](#)

**183 - Kiesslich R**

Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. [Endoscopy 2001;33:1001-6.](#)

**184 - Kinney AY**

Kinney AY, Choi YA, De Vellis B, Kobetz E, Millikan RC, Sandler RS. Interest in genetic testing among first-degree relatives of colorectal cancer patients. [Am J Prev Med 2000;18:249-52.](#)

**185 - Kinzler KW**

Kinzler KW, Nilbert MC, Lu LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. [Science 1991;253:661-5.](#)

**186 - Kmietowicz Z**

Kmietowicz Z. UK clinic allowed to screen embryos for rare bowel cancer. [BMJ 2004; 329:1061.](#)

**187 - Knoppers BM**

Knoppers BM, Isasi RM. Regulatory approaches to reproductive genetic testing. [Hum Reprod 2004;19:2695-701.](#)

**188 - Koehly LM**

Koehly LM, Peterson WK, Watts BG, Kempf KK, Vernon SW, Gritz ER. A social network analysis of communication about hereditary nonpolyposis colorectal cancer genetic testing and family functioning. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:304-13.](#)

**189 - Koinuma K**

Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. [Int J Cancer. 2004;108:237-42.](#)

**190 - Kune GA**

Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. [World J Surg 1989;13:124-9.](#)

**191 - Follow-up na poliepectomie**

Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Follow-up na poliepectomie. Utrecht: van Zuiden Communications; 2002.

**192 - Vroege opsporing van dikkedarmkanker**

KWF kankerbestrijding. Vroege opsporing van dikkedarmkanker. Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. 2004.

**193 - Labayle D**

Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis, [Gastroenterology 1991;101:635-9.](#)

**194 - Laframboise S**

Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole DE, Rosen B. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. [Int J Gynecol Cancer 2002;12:86-91.](#)

**195 - Lanspa SJ**

Lanspa SJ, Jenkins JX, Cavalieri RJ, Smyrk TC, Watson P, Lynch J et al. Surveillance in Lynch syndrome: how aggressive? [Am J Gastroenterology 1994;89:1978-80.](#)

**196 - Latchford A**

Latchford A, Gallagher M, Newton D et al. Therapeutic endoscopy for duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Abstract DDW 2006.

**197 - Leite JS**

Leite JS, Isidro G, Martins M, Regateiro F, Albuquerque O, Amaro P et al. Is prophylactic colectomy

indicated in patients with MYH-associated polyposis? [Colorect Dis 2005;7:327-31.](#)

**198 - [Lessick M](#)**

Lessick M, Faux S. Implications of genetic testing of children and adolescents. [Holist Nurs Pract 1998;12:38-46.](#)

**199 - [Lewis SF](#)**

Lewis SF, Jensen NM. Screening sigmoidoscopy. Factors associated with utilization. [J Gen Intern Med 1996;11:542-4.](#)

**200 - [Lim CL](#)**

Lim CL, Walker MJ, Mehta RR, Das Gupta TK. Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. [Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22: 583-7.](#)

**201 - [Lindor NM](#)**

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. [JAMA 2005;293:1979-85.](#)

**202 - [Lindor NM](#)**

Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. [JAMA 2006 296:1507-17.](#)

**203 - [Lipton L](#)**

Lipton L, Tomlinson I. The multiple colorectal adenoma phenotype and MYH, a base excision repair gene. [Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:633-8.](#)

**204 - [Lynch HT](#)**

Lynch HT, Smyrk TC, Lanspa SJ, Jenkins JX, Cavalieri J, Lynch JF. Cancer control problems in the lynch syndromes. [Dis Colon Rectum 1993;36:254-60.](#)

**205 - [Lynch HT](#)**

Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. [Am J Gastroenterology 1996;91:2598-601.](#)

**206 - [Lynch HT](#)**

Lynch HT, Lemon S, Smyrk T, Franklin B, Karr B, Lynch J et al. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an extended family with MSH2 mutation. [Am J Gastroenterol 1996;91:2489-93.](#)

**207 - [Lynch HT](#)**

Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. [N Engl J Med. 2003; 348:919-32.](#)

**208 - [Lynch HT](#)**

Lynch HT, Riley BD, Weissman SM, Coronel SM, Kinarsky Y, Lynch JF et al. Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC-like families: Problems in diagnosis, surveillance, and management. [Cancer 2004;100:53-64.](#)

**209 - [Maartense S](#)**

Maartense S, Dunker M, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. A randomised trial. [Ann Surg 2004;240:984-92.](#)

**210 - [Madalinska JB](#)**

Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. [J Clin Oncol 2005;23:6890-8.](#)

**211 - [Madalinska JB](#)**

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. [J Clin Oncol 2006;24:3576-82](#).

**212 - Mathus-Vliegen EM**

Mathus-Vliegen EM, Kemble UM. A prospective randomized blinded comparison of sodium phosphate and polyethylene glycol-electrolyte solution for safe bowel cleansing. [Aliment Pharmacol Ther 2006;23:543-52](#).

**213 - Matloff ET**

Matloff ET, Shappell H, Brierley K, Bernhardt BA, McKinnon W, Peshkin BN. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. [J Clin Oncol 2000;18:2484-92](#).

**214 - McConkie-Rosell A**

McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. 'Family matters': a conceptual framework for genetic testing in children. [J Genet Couns 2004;13:9-29](#).

**215 - McGivern A**

McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL, Kambara T, Spring KJ, Walsh MD et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. [Fam Cancer 2004;3:101-7](#).

**216 - Mecklin JP**

Mecklin JP, Järvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. [Dis Colon Rectum 1993;36:927-9](#).

**217 - Meeuwissen PA**

Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. [Gynecol Oncol 2005;97:476-82](#).

**218 - Meiser B**

Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. [Psycho-oncology 2005;14:1060-74](#).

**219 - Menko FH**

Menko FH, Griffioen G, Wijnen JT, Tops CM, Fodde R, Vasen HF. Genetica van darmkanker. I. Non-polyposis en polyposisvormen van erfelijke darmkanker. [Ned Tijdschr Geneesk. 1999;143:1201-6](#).

**220 - Menko FH**

Menko FH, Ligtenberg MJ, Brouwer T, Hahn D, Ausems M. DNA diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren. Een overzicht met aanbevelingen voor de praktijk. [Ned Tijdschr Geneesk. 2007; 151: 295-8](#).

**221 - Meyer TJ**

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. [Health Psychol 1995;14:101-8](#).

**222 - Meyskens FL Jr**

Meyskens FL Jr. Chemoprevention of FAP with sulindac. [Curr Oncol Rep. 2002;4:463](#).

**223 - Michie S**

Michie S, Bobrow M, Marteau TM. Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. [J Med Genet 2001;38:519-26](#).

**224 - Middleton SB**

Middleton SB, Clark SK, Matravers P, Katz D, Reznick R, Phillips RK. Stepwise progression of familial adenomatous polyposis-associated desmoid precursor lesions demonstrated by a novel CT scoring system. [Dis Colon Rectum 2003;46:481-5](#).

**225 - Morrison PJ**

Morrison PJ. Insurance, unfair discrimination, and genetic testing. [Lancet 2005; 366:877-80.](#)

226 - Moutou C

Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. [Mol Hum Reprod 2006;13:95-101.](#)

227 - Mueller-Koch Y

Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, Lohse P, Keler G, Aust D et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. [Gut 2005; 54, 1733-40.](#)

228 - Müller A

Müller A, Giuffrè G, Edmonston TB, Mathiak M, Roggendorf B, Heinmöller E, Brodegger T et al. Challenges and pitfalls in HNPCC screening by microsatellite analysis and immunohistochemistry. [J Mol Diagn 2004;6:308-15.](#)

229 - Müller W

Müller W, Burgart LJ, Krause-Paulus R, Thibodeau SN, Almeida M, Edmonston TB et al. The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)-results of an international collaborative study. [Fam Cancer 2001;1:87-92.](#)

230 - Murakami Y

Murakami Y, Okamura H, Sugano K, Yoshida T, Kazuma K, Akechi T et al. Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. [Cancer 2004;101:395-403.](#)

231 - Myrholm T

Myrholm T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Sondergaard JO, Bülow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical features and survival. Results from the Danish HNPCC register. [Scand J Gastroenterol 1997;32:572-6.](#)

232 - Nagengast FM

Nagengast FM, Kaandorp CJE. Herziene CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie'. [Ned Tijdschr Geneesk. 2001;145:2022-5.](#)

233 - NCCZ

NCCZ. Advies psychosociale zorg voor chronisch zieken. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Zieken, 1995.

234 - Nederlandse Kankerregistratie

Nederlandse Kankerregistratie: [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl).

235 - Neoptolemos JP

Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. [Br J Surg 1997;84:1370-6.](#)

236 - Nielsen M

Nielsen M, Franken PF, Reinards THC, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). [J Med Genet 2005;42:e54.](#)

237 - Nielsen M

Nielsen M, Poley JW, Verhoef S, van Puijenbroek M, Weiss MM, Burger GT et al. Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. [J Clin Pathol. 2006;59:1212-5.](#)

238 - Niessen RC

Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Hollema H, Ligtenberg MJ et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young colorectal cancer patients and patients with multiple HNPCC-associated tumours. [Gut 2006;55:1781-8.](#)

**239 - Niv Y**

Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal remnant in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. [Gastroenterology 1994;107:854-7.](#)

**240 - Norton ID**

Norton ID, Geller A, Petersen BT, Sorbi D, Gostout CJ. Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. [Am J Gastroenterol 2001;96:101-106.](#)

**241 - Norum J**

Norum J, Tranebjaerg L. Health, life and disability insurance and hereditary risk for breast or colorectal cancer. [Acta Oncol 2000;39:189-93.](#)

**242 - Nugent KP**

Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: A cause for concern. [Br J Surg 1992;79:1204-6.](#)

**243 - Nugent KP**

Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1993;80:1618-9.](#)

**244 - Oei AL**

Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. [Br J Cancer 2006;94:814-819.](#)

**245 - Offerhaus GJA**

Offerhaus GJA, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. [Gastroenterology 1992;102:1980-2.](#)

**246 - Offit K**

Offit K, Groeger S, Turner S, Wadsworth EA, Weiser MA. The 'duty to warn' a patient's family members about hereditary disease risks. [JAMA 2004;292:1469-73.](#)

**247 - Offit K**

Offit K, Kohut K, Clagett B, Wadsworth EA, Lafaro KJ, Cummings S et al. Cancer genetic testing and assisted reproduction. [J Clin Oncol 2006;24:4775-82.](#)

**248 - Offringa M**

Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM, red. Bohn Stafleu Van Loghum. Inleiding in Evidence-based Medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal., Houten, 2003.

**249 - Ogino S**

Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. [Gut 2006;55:1000-6.](#)

**250 - Olivier RI**

Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. [Gynecol Oncol 2006;100:20-6.](#)

**251 - Olivier RI**

Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. [Br J Cancer 2004;90:1492-7.](#)

**252 - Oosterwijk JC**

Oosterwijk JC, Ausems MGEM. Trends binnen de klinische genetica. Gebruik van erfelijkheidsonderzoek in de patiëntenzorg neemt toe. Med Contact 2005;60:1880-3.

**253 - van Oostrom I**

van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, Brocker-Vriends AH, van Asperen CJ, Sijmons RH et al. Experience of parental cancer in childhood is a risk factor for psychological distress during genetic cancer susceptibility testing. [Ann Oncol 2006;17:1090-5.](#)

**254 - van Oostrom I**

van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, Brocker-Vriends AH, van Asperen CJ, Sijmons RH et al. Prognostic factors for hereditary cancer distress six months after BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing. [Eur J Cancer 2007;43:71-7.](#)

**255 - Petersen GM**

Petersen GM. Genetic testing and counselling in familial adenomatous polyposis. [Oncology 1996;10:89-94.](#)

**256 - Peterson SK**

Peterson SK, Watts BG, Koehly LM, Vernon SW, Baile WF, Kohlmann WK et al. How families communicate about HNPCC genetic testing: findings from a qualitative study. [Am J Med Genet 2003;119C:78-86.](#)

**257 - Phillips RK**

Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polypsis in familial adenomatous polyposis. [Gut 2002;50:857-60.](#)

**258 - Pieterse AH**

Pieterse AH, Ausems MG, Van Dulmen AM, Beemer FA, Bensing JM. Initial cancer genetic counseling consultation: change in counselees' cognitions and anxiety, and association with addressing their needs and preferences. [Am J Med Genet A. 2005;137:27-35.](#)

**259 - Pieterse AH**

Pieterse AH, Van Dulmen AM, Ausems MG, Beemer FA, Bensing JM. Communication in cancer genetic counselling: does it reflect counselees' previsit needs and preferences? [Br J Cancer 2005;92:1671-8.](#)

**260 - Pieterse AH**

Pieterse AH, Ausems MG, Van Dulmen AM, Beemer FA, Bensing JM. Initial cancer genetic counseling consultation: change in counselees' cognitions and anxiety, and association with addressing their needs and preferences. [Am J Med Genet 2005;A 137:27-35.](#)

**261 - Piñol V**

Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [JAMA 2005;293:1986-94.](#)

**262 - Plaschke J**

Plaschke J, Engel C, Kruger S, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Mangold E et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. [J Clin Oncol 2004;22:4486-94.](#)

**263 - The Polyposis Registry**

The Polyposis Registry. London, UK. Protocol for the management of patients with polyposis. A guide for medical staff, 2006.

**264 - Ponz de Leon M**

Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, Pedroni M, Losi L, Genuardi M et al. Genetic testing among high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Br J Cancer 2004;90:882-7.](#)

**265 - Pool G**

Pool G, Heuvel F, Ranchor AV, Sanderman R. Handboek Psychologische Interventies bij

Chronisch-somatische Aandoeningen. Assen: Koninklijke van Gorcum, 2004.

**266 - Poon R**

Poon R, Smits R, Li C, Jagmohan-Changur S, Kong M, Cheon S et al. Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). [Oncogene 2001;20:451-60.](#)

**267 - Porteous M**

Porteous M, Dunckley M, Appleton S, Catt S, Dunlop M, Campbell H et al. Is it acceptable to approach colorectal cancer patients at diagnosis to discuss genetic testing? A pilot study. [Br J Cancer 2003;89:1400-2.](#)

**268 - Quehenberger F**

Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. [J Med Genet. 2005;42:491-6.](#)

**269 - Ramsey SD**

Ramsey SD, Wilson S, Spencer A, Geidzinska A, Newcomb P. Attitudes towards genetic screening for predisposition to colon cancer among cancer patients, their relatives and members of the community. Results of focus group interviews. [Comm. Genet. 2003;6:29-36.](#)

**270 - Rebbeck TR**

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van 't Veer L, Garber JE et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. [N Engl J Med 2002;346:1616-22.](#)

**271 - Remzi FH**

Remzi FH, Church JM, Bast J, LAvery IC, Strong SA, Hull TL et al. Mucosectomy vs stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis functional outcome and neoplasia control. [Dis Colon Rectum 2001;44:1590-6.](#)

**272 - Renkonen-Sinisalo L**

Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. [Int J Cancer 2006;120:821-4.](#)

**273 - Rex DK**

Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. [Am J Gastroenterol. 2000;95:868-77.](#)

**274 - Rich EC**

Rich EC, Burke W, Heaton CJ, Haga S, Pinsky L, Short MP et al. Reconsidering the family history in primary care. [J.Gen.Intern.Med. 2004;19:273-80.](#)

**275 - Richard CS**

Richard CS, Berk T, Bapat BV, Haber G, Cohen Z, Gallinger S. Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. [Int J Colorectal Dis 1997;12:14-8.](#)

**276 - Richardson JL**

Richardson JL, Danley K, Mondrus GT, Deapen D, Mack T. Adherence to screening examinations for colorectal cancer after diagnosis in a first-degree relative. [Prev Med 1995;24:166-70.](#)

**277 - Van Riet N**

Van Riet N, Mineur MJ. Maatschappelijk werk in de (Intramurale) Gezondheidszorg. Assen: Van Gorcum, 1997.

**278 - Risum S**

Risum S, Bülow S. Doxorubicin treatment of an intra-abdominal desmoid tumour in a patient with familial adenomatous polyposis. [Colorectal Dis 2003;5:585-6.](#)

**279 - Rijcken FEM**

Rijcken FEM, Hollema H, Kleibeuker JH. Proximal adenomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer are prone to rapid malignant transformation. [Gut 2002;50:291-2](#).

**280 - Rijcken FE**

Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, Van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Gynecol Oncol 2003;91:74-80](#).

**281 - Rijcken FEM**

Rijcken FEM, Van der Sluis T, Hollema H, Kleibeuker JH. Hyperplastic polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Am J Gastroenterol 2003;98:2306-11](#).

**282 - Robb KA**

Robb KA, Miles A, Wardle J. Demographic and psychosocial factors associated with perceived risk for colorectal cancer. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:366-72](#).

**283 - Samowitz WS**

Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. [Gastroenterology. 2005;129:837-45](#).

**284 - Sampson JR**

Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. [Lancet 2003;362:39-41](#).

**285 - Saurin JC**

Saurin JC, Ligneau B, Ponchon T, Lepretre J, Chavaillon A, Napoleon B et al. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. [Gastrointest Endosc 2002;55:342-7](#).

**286 - Schellevis et al**

Schellevis et al. Tweede Nationale Studie, NIVEL, Utrecht 2005.

**287 - Scheuer L**

Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. [J Clin Oncol 2002;20:1260-8](#).

**288 - Schmeler KM**

Schmeler KM, Lynch HT, Chen L-M, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynchsyndrome. [N Engl J Med 2006;354:261-9](#).

**289 - Scholefield JH**

Scholefield JH, Johnson AG, Shorthouse AJ. Current surgical practice in screening for colorectal cancer based on family history criteria. [Br J Surg. 1998;85:1543-6](#).

**290 - Scott RJ**

Scott RJ, Mc Phillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. [Am J Hum Genet 2001;68:118-27](#).

**291 - Scott RH**

Scott RH, Homfray T, Huxter NL. Familial T-cell non-Hodgkin lymphoma caused by biallelic MSH2 mutations. [J Med Genet 2007;44:e83](#).

**292 - Seinela L**

Seinela L, Pehkonen E, Laasanen T, Ahvenainen J. Bowel preparation for colonoscopy in very old patients: a randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate and polyethylene glycol electrolyte lavage solution. [Scand J Gastroenterology 2003;38:216-20](#).

**293 - Setti-Carraro P**

Setti-Carraro P, Nicholls RJ. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial

polyposis. [Br J Surg 1996;83:885-92.](#)

294 - [Seiter K](#)

Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumour with doxorubicin. [Cancer 1993;71: 2242-4.](#)

295 - [Sermijn E](#)

Sermijn E, Goelen G, Teugels E, Kaufman L, Bonduelle M, Neyns B et al. The impact of proband mediated information dissemination in families with a BRCA1/2 gene mutation. [J Med Genet 2004;41:e23.](#)

296 - [Seow-Choen F](#)

Seow-Choen F, Vijayan V, Keng V. Prospective randomized study of sulindac versus calcium and calciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. [Br J Surg 1996;1763-6.](#)

297 - [Shia J](#)

Shia J, Klimstra DS, Nafa K, Offit K, Guillem JG, Markowitz AJ et al. Value of Immunohistochemical detection of DNA mismatch repair proteins in predicting germline mutation in hereditary colorectal neoplasms. [Am J Surg Pathol 2005;29:96-104.](#)

298 - [Sieber OM](#)

Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. [Gut 2006 ;55:1440-8.](#)

299 - [Sieber OM](#)

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK et al. Multiple colorectal adenoma, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. [N Engl J Med 2003;348:791-9.](#)

300 - [Trends, prognoses en implicaties zorgvraag](#)

Signalerings Commissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Trends, Prognoses en Implicaties Zorgvraag. Oktober 2004.

301 - [Signalerings Commissie Kanker](#)

Signalerings Commissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. KWF Kankerbestrijding 2004.

302 - [Simpson JL](#)

Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. [J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:87-90.](#)

303 - [Slors JF](#)

Slors JF, Ponson AE, Taat CW, Bosma A. Risk of residual rectal mucosa after proctocolectomy and ileal pouch-anal reconstruction with the double stapling technique. [Dis Colon Rectum 1995;38:207-10.](#)

304 - [Sollner W](#)

Sollner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? [Br J Cancer 2001;84:179-85.](#)

305 - [Solomon SD](#)

Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. [N Engl J Med 2005 352:1071-80.](#)

306 - [Southey MC](#)

Southey MC, Jenkins MA, Mead L, Whitty J, Trivett M, Tesoriero AA et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2005;23:6524-32.](#)

307 - [Spigelman AD](#)

Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [Lancet 1989;2:783-5.](#)

**308 - Stanley AJ**

Stanley AJ, Gaff CL, Aittomaki AK, Fabre LC, Macrae FA, StJohn J. Value of predictive genetic testing in management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). [Med J Aust. 2000;172:313-6.](#)

**309 - Stermer T**

Stermer T, Hodgson S, Kavalier F, Watts S, Jones R. Patients' and professionals opinions of services for people at an increased risk of colorectal cancer; an exploratory qualitative study. [Fam Cancer 2004;3:49-53.](#)

**310 - Steinbach GD**

Steinbach GD, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. [N Engl J Med 2000;342:1946-52.](#)

**311 - Stephenson BM**

Stephenson BM, Murday VA, Finan PJ, Quirke P, Dixon MF, Bishop DT. Feasibility of family based screening for colorectal neoplasia: experience in one general surgical practice. [Gut 1993;34:96-100.](#)

**312 - Stirling D**

Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. [J Clin Oncol 2005;23:5588-96.](#)

**313 - St John DJ**

St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. [Ann Intern Med 1993;118:785-90.](#)

**314 - Stopfer JE**

Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. [Sem Surg Oncol 2000;18:347-57.](#)

**315 - Sturt NJ**

Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours; [Fam. Cancer 2006;5:275-85.](#)

**316 - Suthers GK**

Suthers GK, Armstrong J, McCormack J, Trott D. Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder. [J Med Genet 2006;43:665-70.](#)

**317 - Tan JJ**

Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. [Colorectal Dis 2006;8:247-58.](#)

**318 - Tenesa A**

Tenesa A, Campbell H, Barnetson R, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Farrington SM. Association of MUTYH and colorectal cancer. [Br J Cancer 2006;95:239-42.](#)

**319 - Thomson A**

Thomson A, Naidoo P, Crotty B. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized prospective trial comparing sodium phosphate and polyethylene glycol in a predominantly elderly population. [J Gastroenterol Hepatol 1996;11:103-7.](#)

**320 - Tjandra JJ**

Tjandra JJ, Tagkalidis P. Carbohydrate-electrolyte (E-Lyte) solution enhances bowel preparation with oral fleet phospho-soda. [Dis Colon Rectum 2004;47:1181-6.](#)

**321 - Tourino R**

Tourino R, Conde-Freire R, Cabezas-Agricola JM, Rodriguez-Aves T, Lopez-Valladares MJ, Otero-Cepeda JL et al. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. [Int Ophthalmol 2004;25:101-12.](#)

322 - Ullah N

Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. [J Clin Gastroenterol 2002;34:457-8.](#)

323 - Umar A

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. [J Natl Cancer Inst. 2004;96:261-8.](#)

324 - Umar A

Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. [Nat Rev Cancer 2004;4:153-8.](#)

325 - Vasen HF

Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. [Eur J Cancer 1995;31A:1145-8.](#)

326 - Vasen HF

Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. [Gastroenterology 1996;110:1020-7.](#)

327 - Vasen HFA

Vasen HFA, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. [Lancet 1996;348:433-5.](#)

328 - Vasen HFA

Vasen HFA, 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.](#)

329 - Vasen HF

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.](#)

330 - Vasen HF

Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. [JAMA. 2005;293:2028-30.](#)

331 - Vasen HF

Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. [Eur J Cancer 2005;41:549-54.](#)

332 - Venesio T

Venesio T, Molatore S, Cattaneo F, Arrigoni A, Risio M, Ranzani GN. High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. [Gastroenterology 2004;126:1681-5.](#)

333 - Vernon WS

Vernon SW, Gritz ER, Peterson SK, Amos CI, Perz CA, Baile WF et al. Correlates of psychologic distress in colorectal cancer patients undergoing genetic testing for hereditary colon cancer [Health Psychol 1997;16:73-86.](#)

334 - de Vos tot Nederveen Cappel

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH et al. Surveillance for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. [Dis Colon Rectum 2002;45:1588-94.](#)

335 - De Vos tot Nederveen Cappel

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, Van-Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. [Gut](#)

[2003;52:1752-5.](#)

336 - Vrouenraets BC

Vrouenraets BC, van Duijvendijk P, Bemelman WA, Offerhaus GJ, Slors JF. Adenocarcinoma in the anal canal ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis using a double-stapled technique: report of two cases. [Dis Colon Rectum 2004;47:530-4.](#)

337 - Wagner A

Wagner A, Tops C, Wijnen JT, Zwinderman K, van der Meer C, Kest M et al. Genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer families with a MSH2, MLH1, or MSH6 mutation. [J Med Genet 2002;39:833-7.](#)

338 - Wagner A

Wagner A, van Kessel I, Kriege MG, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF et al. Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance with screening and satisfaction with counseling and screening procedures. [Fam Cancer 2005;4:295-300.](#)

339 - Wang L

Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. [Gastroenterology 2004 Jul;127\(1\):9-16.](#)

340 - Wallace MH

Wallace MH, Lynch PM. The current status of chemoprevention in FAP. [Fam Cancer 2006;5:289-94.](#)

341 - Watson EK

Watson EK, Shickle D, Qureshi N, Emery J, Austoker J. The 'new genetics' and primary care: GPs' views on their role and the educational needs. [Fam Pract. 1999;16:420-5.](#)

342 - Watson P

Watson P, Lynch HT. Cancer risk in mismatch repair gene mutation carriers. [Fam Cancer 2001;1:57-60.](#)

343 - Weiss A

Weiss A, Lackman R. Low-dose chemotherapy of desmoid tumours. [Cancer 1989;64:1192-4.](#)

344 - Weitzel JN

Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment Putting it all together. [Cancer 1999;86\(11 Suppl\):2483-92.](#)

345 - Welkenhuysen M

Welkenhuysen M, Evers-Kieboom, G. d'Ydewalle G. The language of uncertainty in genetic risk communication: framing and verbal versus numerical information. [Patient Educ. Couns. 2001;43:179-87.](#)

346 - Wennstrom J

Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. [Cancer 1974;34:850-7.](#)

347 - WHO

World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System, Hamilton, S.R. & Aaltonen, L.A., eds., IARC Press, Lyon, 2000.

348 - White WB

White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. [Am J Cardiol 2007;99:91-8.](#)

349 - Wong N

Wong N, Lasko D, Rabelo R, Pinsky L, Gordon PH, Foulkes W. Genetic counseling and interpretation of genetic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 2001;44:271-9.](#)

350 - Dowling DJ

Dowling DJ, St John DJ, Macrae FA, Hopper JL. Yield from colonoscopic screening in people with a strong family history of common colorectal cancer. [J Gastroenterol Hepatol 2000;15:939-944](#).

**351 - Hunt LM**

Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, Armitage NC. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. [Gut 1998; 42: 71-75](#)

**352 - Syrgos KN**

Syrgos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. [Ann Surg Oncol 2002; 9:439-443](#).

**353 - Buchanan AH**

Buchanan AH, Skinner CS, Rawl SM, Moser BK, Champion VL, Scott LL et al. Patients' interest in discussing cancer risk and risk management with primary care physicians. [Patient Educ Couns 2005;57\(1\):77-87](#).

**354 - Bleiker EMA**

Bleiker EMA, Menko FH, Kluij I, Taal BG, Gerritsma MA, Wever LDV et al. Colorectal cancer in the family: psychosocial distress and social issues in the years following genetic counselling. [Hereditary Cancer in Clinical Practice 2007;5\(2\):59-66](#).

**355 - Overbeek LI**

Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, et al. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. [Am J Surg Pathol. 2008 Aug;32\(8\):1246-51](#). PubMed PMID: 18677806.

**356 - Rich TA 2014**

Rich TA, Liu M, Etzel CJ, Bannon SA, et al. Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer syndromes. [Fam Cancer. 2014 Jun;13\(2\):291-9](#). doi: 10.1007/s10689-013-9685-0.

**357 - Sie AS 2014**

Sie AS, Mensenkamp AR, Adang EM, et al. Fourfold increased detection of Lynch syndrome by raising age limit for tumour genetic testing from 50 to 70 years is cost-effective. [Ann Oncol. 2014 Oct;25\(10\):2001-7](#). doi: 10.1093/annonc/mdu361. Epub 2014 Jul 31.

**358 - Menko FH 2013**

Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, et al.; Dutch Society for Clinical Genetics. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: a guideline for clinical geneticists. [Fam Cancer. 2013 Jun;12\(2\):319-24](#). doi: 10.1007/s10689-013-9636-9. PMID: 23535968.

**359 - Aktan-Collan K 2013**

Aktan-Collan K, Kääriäinen H, Järvinen H, et al. A Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. [Fam Cancer. 2013 Dec;12\(4\):639-46](#). doi: 10.1007/s10689-013-9628-9.

**360 - Bleiker EM 2013**

Bleiker EM, Esplen MJ, Meiser B, et al. 100 years Lynch syndrome: what have we learned about psychosocial issues? [Fam Cancer. 2013 Jun;12\(2\):325-39](#). doi: 10.1007/s10689-013-9653-8.

**361 - Buchanan 2013**

Buchanan D, Clendenning M, Haile RW, et al. Identification of novel variants in colorectal cancer families by high-throughput exome sequencing. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Jul;22\(7\):1239-51](#). doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1226. Epub 2013 May 1

**362 - Cragun D**

Cragun D, Radford C, Dolinsky J, et al. Panel-Based Testing for Inherited Colorectal Cancer: A descriptive study of clinical testing performed by a U.S. Laboratory. [Clin Genet. 2014 Feb 9](#). doi: 10.1111/cge.12359.

[Epub ahead of print]

**363 - DeRycke MS 2013**

DeRycke MS, Gunawardena SR, Middha S, et al. Identification of novel variants in colorectal cancer families by high-throughput exome sequencing. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Jul;22\(7\):1239-51](#). doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1226. Epub 2013 May 1

**364 - Kilpivaara O 2013**

Kilpivaara O, Aaltonen LA. Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants. [Science. 2013 Mar 29;339\(6127\):1559-62](#). doi: 10.1126/science.1233899.

**365 - Knopperts AP 2013**

Knopperts AP, Nielsen M, Niessen RC, et al. Contribution of bi-allelic germline MUTYH mutations to early-onset and familial colorectal cancer and to low number of adenomatous polyps: case-series and literature review. [Fam Cancer. 2013 Mar;12\(1\):43-50](#).

**366 - Ngeow J 2013**

Ngeow J, Heald B, Rybicki LA, et al. Prevalence of germline PTEN, BMPR1A, SMAD4, STK11, and ENG mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. [Gastroenterology. 2013 Jun;144\(7\):1402-9](#), 1409.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.001. Epub 2013 Feb 8

**367 - Neveling K 2013**

Neveling K, Feenstra I, Gilissen C, et al. A post-hoc comparison of the utility of sanger sequencing and exome sequencing for the diagnosis of heterogeneous diseases. [Hum Mutat. 2013 Dec;34\(12\):1721-6](#).

**368 - Palles C 2013**

Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. [Nat Genet. 2013 Feb;45\(2\):136-44](#). doi: 10.1038/ng.2503. Epub 2012 Dec 23.

**369 - Smith CG 2013**

Smith CG, Naven M, Harris R, et al. Exome resequencing identifies potential tumor-suppressor genes that predispose to colorectal cancer. [Hum Mutat. 2013 Jul;34\(7\):1026-34](#). doi: 10.1002/humu.22333. Epub 2013 May 20.

**370 - Tanskanen T 2013**

Tanskanen T, Gylfe AE, Katainen R, et al. Exome sequencing in diagnostic evaluation of colorectal cancer predisposition in young patients. [Scand J Gastroenterol. 2013 Jun;48\(6\):672-8](#). doi: 10.3109/00365521.2013.783102. Epub 2013 Apr 2.

**371 - Valle L 2014**

Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. [Hum Mol Genet. 2014 Jul 1;23\(13\):3506-12](#).

**372 - de Voer RM 2013**

de Voer RM, Geurts van Kessel A, Weren RD, et al. Germline mutations in the spindle assembly checkpoint genes BUB1 and BUB3 are risk factors for colorectal cancer. [Gastroenterology. 2013 Sep;145\(3\):544-7](#). doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.001. Epub 2013 Jun 5.

**373 - Eijzenga W**

Eijzenga W, Bleiker EMA, Hahn DEE, et al. Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer (PAHC) questionnaire: development and testing of a screening questionnaire for use in clinical cancer genetics. [Psychooncology. 2014 Aug;23\(8\):862-9](#).

**374 - Eijzenga W**

Eijzenga W, Aaronson NK, Hahn DEE, et al. The effect of routine assessment of specific psychosocial problems on personalized communication, counselors' awareness, and distress levels in cancer genetic counseling practice: A randomized controlled trial. [Journal of Clinical Oncology. 2014, 32 \(27\): 2998-3004](#).

**375 - Eijzenga W**

Eijzenga W, Bleiker EM, Ausems MG, et al. Routine assessment of psychosocial problems after cancer genetic counseling: Results from a randomized controlled trial. [Clinical Genetics 2015 May; 87 \(5\): 419-27.](#)

376 - Bleiker EMA

Bleiker EMA, Esplen MJ, Meiser B, et al. 100 years Lynch Syndrome: What have we learned about psychosocial issues? [Familial Cancer 2013, 12 \(2\): 325-339.](#)

377 - Clancy T

Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. [Fam Cancer. 2010 Mar;9\(1\):9-14.](#) doi: 10.1007/s10689-009-9271-7. Epub 2009 Jul 31.

378 - Cobben JM

Cobben JM, Bröcker-Vriends AH, Leschot NJ. Prenatal diagnosis for hereditary predisposition to mammary and ovarian carcinoma--defining a position. [Ned Tijdschr Geneesk. 2002 Aug 3;146\(31\):1461-5.](#)

379 - Fiorentino F

Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, De Palma R, Kahraman S, Iacobelli M, Trengia V, Caserta D, Bonu MA, Borini A, Baldi M. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. [Hum Reprod. 2006 Mar;21\(3\):670-84.](#) Epub 2005 Nov 25.

380 - Fortuny D

Fortuny D, Balmaña J, Graña B, Torres A, Ramón y Cajal T, Darder E, Gadea N, Velasco A, López C, Sanz J, Alonso C, Brunet J. Opinion about reproductive decision making among individuals undergoing BRCA1/2 genetic testing in a multicentre Spanish cohort. [Hum Reprod. 2009 Apr;24\(4\):1000-6.](#) doi: 10.1093/humrep/den471. Epub 2008 Dec 26.

381 - Hershberger PE

Hershberger PE, Pierce PF. Conceptualizing couples' decision making in PGD: emerging cognitive, emotional, and moral dimensions. [Patient Educ Couns. 2010 Oct;81\(1\):53-62.](#) doi: 10.1016/j.pec.2009.11.017. Epub 2010 Jan 8

382 - Julian-Reynier C

Julian-Reynier C, Chabal F, Frebourg T, Lemery D, Noguès C, Puech F, Stoppa-Lyonnet D. Professionals assess the acceptability of preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for managing inherited predisposition to cancer. [J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27\(27\):4475-80](#)

383 - Lavery SA

Lavery SA, Aurell R, Turner C, Castello C, Veiga A, Barri PN, Winston RM. Preimplantation genetic diagnosis: patients' experiences and attitudes. [Hum Reprod. 2002 Sep;17\(9\):2464-7.](#)

384 - Menko FH

Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, et al.; Dutch Society for Clinical Genetics. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: a guideline for clinical geneticists. [Fam Cancer. 2013 Jun;12\(2\):319-24.](#) doi: 10.1007/s10689-013-9636-9. PMID: 23535968

385 - Moutou C

Moutou C, Gardes N, Nicod JC, Viville S. Strategies and outcomes of PGD of familial adenomatous polyposis. [Mol Hum Reprod. 2007 Feb;13\(2\):95-101.](#) Epub 2006 Nov 17.

386 - Ormondroyd E

Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C, Savona C, Bancroft E, Evans DG, Eeles R, Lavery S, Watson M. Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis. [Eur J Hum Genet. 2012 Jan;20\(1\):4-10.](#) doi: 10.1038/ejhg.2011.146. Epub 2011 Aug 3.

387 - Orthomé

Orthomé 2010

388 - Petersen GM

Petersen GM. Genetic testing and counselling in familial adenomatous polyposis. [Oncology 1996;10:89-94.](#)

389 - Simpson JL1

Simpson JL1, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. [J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;\(34\):87-90.](#)

390 - Staton AD

Staton AD, Kurian AW, Cobb K, Mills MA, Ford JM. Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA1/2 mutation carriers. [Fam Cancer. 2008;7\(2\):179-86.](#) Epub 2007 Nov 17.

391 - Eijzenga W

Eijzenga W, Bleiker EM, Ausems MG, Sidharta GN, Kolk LE vd, Velthuisen ME, Hahn DE, Aaronson NK. Routine assessment of psychosocial problems after cancer genetic counseling: Results from a randomized controlled trial. [Clinical Genetics 2015 May; 87 \(5\): 419-427.](#)

392 - Eijzenga W

Eijzenga W, Aaronson NK, Hahn DEE, Sidharta G, Kolk L vd, Velthuisen M, Ausems, MGE, Bleiker EMA. The effect of routine assessment of specific psychosocial problems on personalized communication, counselors' awareness, and distress levels in cancer genetic counseling practice: A randomized controlled trial. [Journal of Clinical Oncology. 2014. 32 \(27\): 2998-3004.](#)

393 - Bleiker EMA

Bleiker EMA, Esplen MJ, Meiser B, Petersen HV, Patenaude AF. 100 years Lynch Syndrome: What have we learned about psychosocial issues? [Familial Cancer 2013. 12 \(2\): 325-339.](#)

394 - Menko FH

Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, Stol Y, Wijdenes M, Otten E, Ploegmakers MM, Legemaate J, Smets EM, de Wert GM, Tibben A; Dutch Society for Clinical Genetics. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: a guideline for clinical geneticists. [Fam Cancer. 2013 Jun;12\(2\):319-24.](#) doi: 10.1007/s10689-013-9636-9. PMID: 23535968

395 - Baglietto L 2010

Baglietto L, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. [Journal of the National Cancer Institute. 2010. 102\(3\):193-201.](#)

396 - Barrow E 2009

Barrow E, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. [Clinical genetics. 2009. 75\(2\):141-9.](#)

397 - Boilesen AE 2008

Boilesen AE, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of gynecologic cancers in Danish hereditary non-polyposis colorectal cancer families. [Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008. 87\(11\): 1129-35.](#)

398 - Bonadona V 2011

Bonadona V, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. [JAMA: the journal of the American Medical Association. 2011. 305\(22\): 2304-10.](#)

399 - Borras E 2010

Borras E, et al. MLH1 founder mutations with moderate penetrance in Spanish Lynch syndrome families. [Cancer Res. 2010. 70\(19\): 7379-91](#)

400 - Capelle LG 2010

Capelle LG, et al., Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. [Gastroenterology. 2010. 138\(2\):487-92.](#)

401 - Dowty JG 2013

Dowty JG, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. [Human mutation. 2013. 34\(3\):490-7.](#)

402 - Kempers MJ 2011

Kempers MJ, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. [The lancet oncology. 2011;12\(1\): 49-55.](#)

**403 - Mukherjee B 2011**

Mukherjee B, et al. High risk of colorectal and endometrial cancer in Ashkenazi families with the MSH2 A636P founder mutation. [Gastroenterology, 2011. 140\(7\): 1919-26.](#)

**404 - Ramsoekh D 2009**

Ramsoekh D, et al. Cancer risk in MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers; different risk profiles may influence clinical management. [Hereditary cancer in clinical practice, 2009. 7\(1\):17.](#)

**405 - Senter L 2008**

Senter L, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. [Gastroenterology, 2008. 135\(2\):419-28.](#)

**406 - Steinke V 2011**

Steinke V, et al. Colorectal, endometrial and metachronous colorectalendometrial cancer risks in Lynch syndrome. *Familial Cancer*, 2011. 10: S31-S32.

**407 - Stoffel E**

Stoffel E, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. [Gastroenterology, 2009. 137\(5\):1621-7.](#)

**408 - Talseth-Palmer BA 2010**

Talseth-Palmer BA, et al. MSH6 and PMS2 mutation positive Australian Lynch syndrome families: novel mutations, cancer risk and age of diagnosis of colorectal cancer. [Hereditary cancer in clinical practice, 2010. 8\(1\):5.](#)

**409 - Therkildsen C. 2012**

Therkildsen C, et al. Cancer risks and immunohistochemical profiles linked to the Danish MLH1 Lynch syndrome founder mutation. [Familial cancer, 2012. 11\(4\) 579-85.](#)

**410 - van der Post RS 2010**

van der Post RS, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. [Journal of medical genetics, 2010. 47\(7\): 464-70.](#)

**411 - Watson P 2008**

Watson P, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. [Int J Cancer, 2008. 123\(2\): 444-9.](#)

**412 - Wijnen JT 2011**

Wijnen JT, et al. Cancer risk in Lynch syndrome families diagnosed with a PMS2 mutation. *Familial Cancer*, 2011. 10: S7

**413 - Stuckless S 2013**

Stuckless S, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. [Clinical genetics, 2013. 83\(4\): 359-64.](#)

**414 - Evans DG 2009**

Evans DG, et al. Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. [European journal of human genetics : EJHG, 2009. 17\(11\): 1381-5.](#)

**415 - Overbeek LI**

Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, et al. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. [Am J Surg Pathol. 2008 Aug;32\(8\):1246-51.](#) PubMed PMID: 18677806.

**416 - Aktan-Collan K**

Aktan-Collan K, Kääriäinen H, Järvinen H, et al. A Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. [Fam Cancer, 2013 Dec;12\(4\):639-46.](#) doi: 10.1007/s10689-013-9628-9.

417 - Belsey J

Belsey J, Crosta C, Epstein O, et al. Meta-analysis: The relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. [Aliment Pharmacol Ther 2012;35:222-37](#). doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04927.x

418 - Belsey J

Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: Oral bowel preparation for colonoscopy. [Aliment. Pharmacol. Ther. 2007;25:373-84](#). doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03212.x

419 - Bleiker EM

Bleiker EM, Esplen MJ, Meiser B, et al. 100 years Lynch syndrome: what have we learned about psychosocial issues? [Fam Cancer. 2013 Jun;12\(2\):325-39](#). doi: 10.1007/s10689-013-9653-8.

420 - Corporaal S

Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. [Scand J Gastroenterol 2010;45:1380-6](#). doi:10.3109/00365521003734158

421 - Ell C

Ell C, Fischbach W, Bronisch HJ, et al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. [Am J Gastroenterol 2008;103:883-93](#). doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01708.x

422 - Eun CS

Eun CS, Han DS, Hyun YS, et al. The timing of bowel preparation is more important than the timing of colonoscopy in determining the quality of bowel cleansing. [Dig Dis Sci 2011;56:539-44](#). doi:10.1007/s10620-010-1457-1

423 - Fass R

Fass R, Do S, Hixson L. Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus. [Am J Gastroenterol 1993;88:929-32](#).

424 - Hassan C

Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. [Endoscopy. 2013;45:142-50](#). doi:10.1055/s-0032-1326186

425 - Health Canada

Health Canada. Pico-Salax (sodium picosulfate/magnesium citrate) and convulsions. Can Advers React Newsl 2013;23:1-2.

426 - Hsu CW

Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. [Gastrointest Endosc 1998;48:276-82](#). doi:10.1016/S0016-5107(98)70191-9

427 - Hurst FP

Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. [J Am Soc Nephrol 2007;18:3192-8](#). doi:10.1681/ASN.2007030349

428 - Jansen SV

Jansen SV, Goedhard JG, Winkens B, et al. Preparation before colonoscopy: a randomized controlled trial comparing different regimes. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:897-902](#). doi:10.1097/MEG.0b013e32834a3444

429 - Juluri R

Juluri R, Eckert G, Imperiale TF. Meta-analysis: Randomized controlled trials of 4-L polyethylene glycol and sodium phosphate solution as bowel preparation for colonoscopy. [Aliment Pharmacol Ther 2010;32:171-81](#). doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04326.x

430 - Kao D

Kao D, Lalor E, Sandha G, et al. A randomized controlled trial of four precolonoscopy bowel cleansing regimens. [Can J Gastroenterol 2011;25:657–62.](#)

431 - Katz PO

Katz PO, Rex DK, Epstein M, et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. [Am J Gastroenterol 2013;108:401–9.](#) doi:10.1038/ajg.2012.441

432 - Kilgore TW

Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. [Gastrointest Endosc 2011;73:1240–5.](#) doi:10.1016/j.gie.2011.02.007

433 - Lawrance IC

Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: Prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. [Endoscopy. 2011;43:412–8.](#) doi:10.1055/s-0030-1256193

434 - Marmo R

Marmo R, Rotondano G, Riccio G, et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy: A randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. [Gastrointest Endosc 2010;72:313–20.](#) doi:10.1016/j.gie.2010.02.048

435 - Mathus-Vliegen E

Mathus-Vliegen E, Pellisé M, Heresbach D, et al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy. [Curr Med Res Opin 2013;29:931–45.](#) doi:10.1185/03007995.2013.803055

436 - Meshor D

Meshor D, Dove-Edwin I, Sasieni P, et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. [Int J Cancer. 2014 Feb 15;134\(4\):939–47.](#) doi: 10.1002/ijc.28397. Epub 2013 Aug 29.

437 - Nagengast FM

Nagengast FM, Kaandorp CJE, van Ballegooijen M, et al. Follow-up na Poliepectomie - Herziene Richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002

438 - Pontone S

Pontone S, Angelini R, Standoli M, et al. Low-volume plus ascorbic acid vs high-volume plus simethicone bowel preparation before colonoscopy. [World J Gastroenterol 2011;17:4689–95.](#) doi:10.3748/wjg.v17.i42.4689

439 - Rex DK

Rex DK, Katz PO, Bertiger G, et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: The SEE CLEAR I study. [Gastrointest Endosc 2013;78:132–41.](#) doi:10.1016/j.gie.2013.02.024

440 - Seo EH

Seo EH, Kim TO, Park MJ, et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: An observational prospective study. [Gastrointest Endosc 2012;75:583–90.](#) doi:10.1016/j.gie.2011.09.029

441 - Tan JJY

Tan JJY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - A meta-analysis. [Color. Dis. 2006;8:247–58.](#) doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00970.x

442 - Ullah N

Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. 2002. [J Clin Gastroenterol. 2002 Apr;34\(4\):457-8.](#)

**443 - van der Meulen AE**

van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. [Gut. 2011 Jan;60\(1\):73-6](#). doi: 10.1136/gut.2010.217091. Epub 2010 Sep 9.

**444 - van Heijningen EM**

van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, van Hees F, et al. Richtlijn 'Surveillance na Poliepectomie'. Voorstel nieuwe surveillance richtlijn voor adenoampatiënten - ter update van de CBO-richtlijn 'Follow-up na poliepectomie' (2002). Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus MC; 2012

**445 - van Lier MG 2012**

van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al.; LIMO Study Group. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤70 years to detect underlying Lynch syndrome. [J Pathol. 2012 Apr;226\(5\):764-74](#). doi: 10.1002/path.3963. Epub 2012 Jan 17. PubMed PMID: 22081473.

**446 - Mensenkamp AR 2013**

Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. [Gastroenterology. 2014 Mar;146\(3\):643-646](#).e8. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.002. Epub 2013 Dec 10. PubMed PMID: 24333619

**447 - Geurts-Giele WR 2014**

Geurts-Giele WR, Leenen CH, Dubbink HJ, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. [J Pathol. 2014 Dec;234\(4\):548-59](#). doi: 10.1002/path.4419. Epub 2014 Sep 30.

**448 - Kakar S 2003**

Kakar S, Burgart LJ, Thibodeau SN, et al. Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age. [Cancer. 2003 Mar 15;97\(6\):1421-7](#). #http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627505

**449 - Ligtenberg MJ 2008**

Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. [Nat Genet. 2009 Jan;41\(1\):112-7](#). doi: 10.1038/ng.283. Epub 2008 Dec 21. PubMed PMID: 19098912.

**450 - Niessen RC 2009**

Niessen RC, Hofstra RM, Westers H, et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. [Genes Chromosomes Cancer. 2009 Aug;48\(8\):737-44](#). doi: 10.1002/gcc.20678. PubMed PMID: 19455606.

**451 - Kuiper RP 2011**

Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM

deletions in Lynch syndrome. [Hum Mutat. 2011 Apr;32\(4\):407-14](#). doi: 10.1002/humu.21446. Epub 2011 Mar 1. PubMed PMID: 21309036.

**452 - Kalady MF 2010**

Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, et al. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg.* 2010;252(3):507-11.

**453 - Parry S 2011**

Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. [Gut. 2011 Jul;60\(7\):950-7](#).

**454 - Messick CA 2014**

Messick CA, Kravochuck S, Church JM, et al. Metachronous serrated neoplasia is uncommon after right colectomy in patients with methylator colon cancers with a high degree of microsatellite instability. [Dis Colon Rectum. 2014 Jan;57\(1\):39-46](#).

**455 - Haanstra JF 2012**

Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. [Dis Colon Rectum. 2012 Jun;55\(6\):653-9.](#)

**456 - Win AK 2013**

Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. [Ann Surg Oncol. 2013 Jun;20\(6\):1829-36.](#) Epub 2013 Jan 29.

**457 - Robays J 2014**

Robays J, Poppe B. Oncogenetische testen voor Lynch syndroom en familiale adenomateuze polypose - Samenvatting. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. Good Clinical Practice (GCP) KCE Reports 220As

**458 - Hoogerbrugge N 2012**

Hoogerbrugge N, Hermens RP, Nagengast FM, et al. Erfelijke darmkanker opsporen door tumoronderzoek. Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A4982.

**459 - Sie AS 2014**

Sie AS, Mensenkamp AR, Adang EM, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Fourfold increased detection of Lynch syndrome by raising age limit for tumour genetic testing from 50 to 70 years is cost-effective. [Ann Oncol. 2014 Oct;25\(10\):2001-7](#)

**460 - KCE 2014**

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Erfelijke vormen van kanker aan de dikke darm, hoe identificeren? 2014. Available from: <https://kce.fgov.be/nl/press-release/erfelijke-vormen-van-kanker-aan-de-dikke-darmhoe-identificeren>

**461 - Debniak T 2000**

Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, et al. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. [Eur J Cancer. 2000;36\(1\):49-54.](#)

**462 - Ramsey SD 2001**

Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, et al. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Ann Intern Med. 2001;135\(8 Pt 1\):577-88.](#)

**463 - Reyes CM 2002**

Reyes CM, Allen BA, Terdiman JP, et al. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: effectiveness and cost-effectiveness. [Cancer. 2002;95\(9\):1848-56.](#)

**464 - Ramsey SD 2003**

Ramsey SD, Burke W, Clarke L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Genet Med. 2003;5\(5\):353-63](#)

**465 - Kievit W 2005**

Kievit W, de Bruin JHFM, Adang EMM, et al. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. [Gut. 2005;54\(1\):97-102.](#)

**466 - Pinol V 2005**

Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [JAMA. 2005;293\(16\):1986-94.](#)

**467 - Engel C 2006**

Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Int J Cancer. 2006;118\(1\):115-22.](#)

**468 - Barrow E 2008**

Barrow E, McMahon R, Evans DG, et al. Cost analysis of biomarker testing for mismatch repair deficiency in node-positive colorectal cancer. [Br J Surg. 2008;95\(7\):868-75](#)

**469 - Yan HL 2008**

Yan HL, Hao LQ, Jin HY, et al. Clinical features and mismatch repair genes analyses of Chinese suspected hereditary non-polypsis colorectal cancer: A cost-effective screening strategy proposal. [Cancer Science. 2008;99\(4\):770-80](#)

**470 - Mvundura M 2010**

Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. [Genet Med. 2010;12\(2\):93-104.](#)

**471 - Gudgeon JM 2011**

Gudgeon JM, Williams JL, Burt RW, et al. Lynch syndrome screening implementation: Business analysis by a healthcare system. [American Journal of Managed Care. 2011;17\(8\):e288-e300](#)

**472 - Ladabaum U 2011**

Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. [Annals of Internal Medicine. 2011;155\(2\):69-79.](#)

**473 - Brazowski E 2012**

Brazowski E, Rozen P, Pel S, et al. Can a gastrointestinal pathologist identify microsatellite instability in colorectal cancer with reproducibility and a high degree of specificity? [Familial Cancer. 2012;11\(2\):249-57](#)

**474 - Wang G 2012**

Wang G, Kuppermann M, Kim B, et al. Influence of patient preferences on the cost-effectiveness of screening for Lynch syndrome. [Am J Manag Care. 2012;18\(5\):e179-85.](#)

**475 - Pigatto F 2004**

Pigatto F, Bateman A, Bunyan D, et al. Economic and Practical Factors in Diagnosing HNPCC Using Clinical Criteria, Immunohistochemistry and Microsatellite Instability Analysis. [Hered Cancer Clin Pract. 2004;2\(4\):175-84.](#)

**476 - Aaltonen LA. 1998**

Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. [N Engl J Med. 1998;338\(21\):1481-7](#)

**477 - Samowitz WS 2001**

Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. [Gastroenterology. 2001;121\(4\):830-8.](#)

**478 - Palomaki GE 2009**

Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. [Genet Med. 2009;11:1-22.](#)

**479 - Berg AO 2009**

Berg AO, Armstrong K, Botkin J, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: Genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. [Genetics in Medicine. 2009;11\(1\):35-41](#)

**480 - Vasen HFA 2010**

Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. [Fam Cancer. 2010;9\(2\):109-15.](#)

**481 - Boland CR 198**

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. [Cancer Res. 1998;58\(22\):5248-57.](#)

482 - Aaltonen LA 1994

Aaltonen LA, Sankila R, Mecklin JP, et al. A novel approach to estimate the proportion of hereditary nonpolyposis colorectal cancer of total colorectal cancer burden. [Cancer Detect Prev. 1994;18\(1\):57-63.](#)

483 - Myrhoj T 1997

Myrhoj T, Bisgaard ML, Bernstein I, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical features and survival. Results from the Danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(6):572-6.

484 - Gryfe R 2000

Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. [N Engl J Med. 2000;342\(2\):69-77.](#)

485 - Percesepe A 1997

Percesepe A, Benatti P, Roncucci L, et al. Survival analysis in families affected by hereditary non-polyposis colorectal cancer. [Int J Cancer. 1997;71\(3\):373-6.](#)

486 - Jarvinen HJ 2000

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. [Gastroenterology. 2000;118\(5\):829-34.](#)

487 - Stupart DA 2009

Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, et al. Surveillance colonoscopy improves survival in a cohort of subjects with a single mismatch repair gene mutation. [Colorectal Dis. 2009;11\(2\):126-30.](#)

488 - Lynch HT 1999

Lynch HT, Watson P, Shaw TG, et al. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer. Part I: Studies of cancer in families. [Cancer. 1999;86\(11 Suppl\):2449-56.](#)

489 - Biesecker BB 1993

Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. [JAMA. 1993;269\(15\):1970-4.](#)

490 - Lerman C 1994

Lerman C, Croyle R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. [Arch Intern Med. 1994;154\(6\):609-16.](#)

491 - Freyer G 1999

Freyer G, Dazord A, Schlumberger M, et al. Psychosocial impact of genetic testing in familial medullary-thyroid carcinoma: a multicentric pilot-evaluation. [Ann Oncol. 1999;10\(1\):87-95.](#)

492 - CVZ 2006

College voor zorgverzekeringen (CVZ). Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006.

493 - USCS 2009

US Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 1999-2005 incidence and mortality web-based report. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2009. Available from: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs)

494 - Hampel H 2005

Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). [N Engl J Med. 2005;352\(18\):1851-60.](#)

495 - Palomaki GE 2009

Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. [Genet Med. 2009;11\(1\):42-65.](#)

496 - Ruszkiewicz A 2002

Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, et al. Correlation of mismatch repair genes immunohistochemistry and

microsatellite instability status in HNPCC-associated tumours. [Pathology. 2002;34\(6\):541-7](#)

**497 - Wahlberg SS 2002**

Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G, et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. [Cancer Res. 2002;62\(12\):3485-92](#).

**498 - Muller W 2001**

Muller W, Burgart LJ, Krause-Paulus R, et al. The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)--results of an international collaborative study. [Fam Cancer. 2001;1\(2\):87-92](#).

**499 - Weissman SM 2011**

Weissman SM, Bellcross C, Bittner CC, et al. Genetic counseling considerations in the evaluation of families for Lynch syndrome-a review. [J Genet Couns. 2011;20\(1\):5-19](#).

**500 - Rondagh**

Rondagh EJ, Gulikers S, Gómez-García EB, et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome. [Endoscopy. 2013;45\(4\):257-64](#). doi:10.1055/s-0032-1326195. Epub 2013 Feb 25.

**501 - Boparai KS**

Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. [Gut 2010;59:1094-100](#). doi:10.1136/gut.2009.185884

**502 - Boparai KS**

Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. [Gut 2010;59:1094-100](#). doi:10.1136/gut.2009.185884

**503 - Boparai KS**

Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. [Gut 2010;59:1222-5](#). doi:10.1136/gut.2009.200741

**504 - Boparai KS**

Boparai KS, van den Broek FJC, van Eeden S, et al. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. [Endoscopy 2011;43:676-82](#). doi:10.1055/s-0030-1256447

**505 - Boparai KS**

Boparai KS, van den Broek FJC, van Eeden S, et al. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. [Endoscopy 2011;43:676-82](#). doi:10.1055/s-0030-1256447

**506 - Cheah PY**

Cheah PY, et al. Germline bone morphogenesis protein receptor 1A mutation causes colorectal tumorigenesis in hereditary mixed polyposis syndrome. [Am J Gastroenterol. 2009 Dec;104\(12\):3027-3](#).

**507 - Chow E**

Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. [Gastroenterology 2006;131:30-9](#). doi:10.1016/S0739-5930(08)70068-0

**508 - Chow E**

Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. [Gastroenterology 2006;131:30-9](#). doi:10.1016/S0739-5930(08)70068-0

**509 - Clendenning**

Clendenning, et al. Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes BMPR1A, SMAD4, PTEN, MUTYH and GREM1 Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome. [PLoS One. 2013](#)

[Jun 21;8\(6\):e66705.](#)

**510 - Dekker E**

Dekker E, van Leerdam M, Hazewinkel Y, et al. Nederlandse Richtlijn Coloscopie Surveillance. 2013.

**511 - East JE**

East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management. [Gastroenterol. Clin. North Am. 2008;37:25–46.](#) doi:10.1016/j.gtc.2007.12.014

**512 - East JE**

East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management. [Gastroenterol. Clin. North Am. 2008;37:25–46.](#) doi:10.1016/j.gtc.2007.12.014

**513 - Edelstein**

Edelstein, D. L.Axlbund JE, Griffin CA, Cruz-Correa M, et al. [Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. Gut.](#) 2012. doi:10.1136/gutjnl-2011-300514

**514 - Ferrandez A**

Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: Case series and literature review. [Am J Gastroenterol 2004;99:2012–8.](#) doi:10.1111/J.1572-0241.2004.30021.X

**515 - Gala MK**

Gala MK, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. [Gastroenterology 2014;146:520-529](#)

**516 - Hazewinkel Y**

Hazewinkel Y, et al. Yield of Screening Colonoscopy in First-degree Relatives of Patients With Serrated Polyposis Syndrome. [J Clin Gastroenterol. 2014](#) Mar 6.

**517 - Hazewinkel Y**

Hazewinkel Y, Koornstra J-J, Boparai KS, et al. Yield of Screening Colonoscopy in First-degree Relatives of Patients With Serrated Polyposis Syndrome. [J Clin Gastroenterol 2014;00:1–6.](#) doi:10.1097/MCG.000000000000103

**518 - Hazewinkel Y**

Hazewinkel Y, Tytgat KM a J, van Eeden S, et al. Incidence of Colonic Neoplasia in Patients with Serrated Polyposis Syndrome Who Undergo Annual Endoscopic Surveillance. [Gastroenterology](#) Published Online First: 20 March 2014. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.015

**519 - Hyman NH**

Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 2004;47:2101–4.](#) doi:10.1007/s10350-004-0709-6

**520 - Hyman NH**

Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 2004;47:2101–4.](#) doi:10.1007/s10350-004-0709-6

**521 - Jaeger E**

Jaeger E, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. [Nature Genetics 2012;44:699-703](#)

**522 - Jasperson KW**

Jasperson KW, et al. Serrated polyposis: colonic phenotype, extracolonic features, and familial risk in a large cohort. [Dis Colon Rectum. 2013 Nov;56\(11\):1211-6.](#)

**523 - Lage P**

Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and

screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. [Am J Gastroenterol 2004;99:1779–84](#). doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30178.x

524 - [Lucci-Cordisco](#)

Lucci-Cordisco, et al. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. [Am J Med Genet 2013;161A:2777-2787](#)

525 - [Ngeow J](#)

Ngeow J, et al. Prevalence of germline PTEN, BMPR1A, SMAD4, STK11 and ENG mutations in patients with moderate-load colorectal polyps. [Gastroenterology, 2013;144:1402-1409](#).

526 - [Oquiñena S](#)

Oquiñena S, Guerra A, Pueyo A, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. [Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:28–32](#). doi:10.1097/MEG.0b013e3283598506

527 - [Oquiñena S](#)

Oquiñena S. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;25\(1\):28-32](#)

528 - [Orlowska J](#)

Orlowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. [Gastrointest Endosc 2013;77:858–71](#). doi:10.1016/j.gie.2013.02.016

529 - [Rex DK](#)

Rex DK, Ahnen DJ, Baron J a, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. [Am J Gastroenterol 2012;107:1315–29](#); quiz 1314, 1330. doi:10.1038/ajg.2012.161

530 - [Rex DK](#)

Rex DK, Ahnen DJ, Baron J a, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. [Am J Gastroenterol 2012;107:1315–29](#); quiz 1314, 1330. doi:10.1038/ajg.2012.161

531 - [Rosty C](#)

Rosty C, Hewett DG, Brown IS, et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. [J Gastroenterol 2013;48:287–302](#). doi:10.1007/s00535-012-0720-y

532 - [Snover DC](#)

Snover DC, Ahnen DJ, Burt R. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis; WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon 2010;:160–5.

533 - [Snover DC](#)

Snover DC, Ahnen DJ, Burt R. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis; WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon 2010;:160–5.

534 - [Vemulapalli KC](#)

Vemulapalli KC, Rex DK. Failure to recognize serrated polyposis syndrome in a cohort with large sessile colorectal polyps. [Gastrointest Endosc 2012;75:1206–10](#). doi:10.1016/j.gie.2012.01.033

535 - [Whitelaw SC](#)

Whitelaw SC, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. [Gastroenterology 112. 327–334](#) (1997)

536 - [Win AK](#)

Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. [Am J Gastroenterol 2012;107:770–8](#). doi:10.1038/ajg.2012.52

537 - [Zorcolo L](#)

Zorcolo L, et al. MUTYH-associated colon disease: adenomatous polyposis is only one of the possible phenotypes. A family report and literature review. [Tumori. 2011 Sep-Oct;97\(5\):676-80](#)

**538 - Baglietto L 2010**

Baglietto L, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. [Journal of the National Cancer Institute, 2010. 102\(3\):193-201.](#)

**539 - Barrow E 2009**

Barrow E, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. [Clinical genetics, 2009. 75\(2\):41-9.](#)

**540 - Boilesen AE 2008**

Boilesen AE, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of gynecologic cancers in Danish hereditary non-polyposis colorectal cancer families. [Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2008. 87\(11\): 1129-35.](#)

**541 - Bonadona V 2011**

Bonadona V, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. [JAMA : the journal of the American Medical Association, 2011. 305\(22\):2304-10.](#)

**542 - Borras E 2010**

Borras E, et al. MLH1 founder mutations with moderate penetrance in Spanish Lynch syndrome families. [Cancer Res, 2010. 70\(19\):7379-91.](#)

**543 - Capelle LG 2010**

Capelle LG, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. [Gastroenterology, 2010. 138\(2\):487-92.](#)

**544 - Dowty JG 2013**

Dowty JG, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. [Human mutation, 2013. 34\(3\): p. 490-7.](#)

**545 - Kempers MJ 2011**

Kempers MJ, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. [The lancet oncology, 2011;12\(1\):49-55.](#)

**546 - Mukherjee B 2011**

Mukherjee B, et al. High risk of colorectal and endometrial cancer in Ashkenazi families with the MSH2 A636P founder mutation. [Gastroenterology, 2011;140\(7\):1919-26.](#)

**547 - Ramsoekh D 2009**

Ramsoekh D, et al. Cancer risk in MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers; different risk profiles may influence clinical management. [Hereditary cancer in clinical practice, 2009. 7\(1\): p. 17.](#)

**548 - Senter L 2008**

Senter L, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. [Gastroenterology, 2008;135\(2\):419-28.](#)

**549 - Steinke V 2011**

Steinke V, et al. Colorectal, endometrial and metachronous colorectalendometrial cancer risks in Lynch syndrome. *Familial Cancer*, 2011; 10: S31-S32.

**550 - Stoffel E 2009**

Stoffel E, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. [Gastroenterology, 2009;37\(5\):1621-7.](#)

**551 - Talseth-Palmer BA 2010**

Talseth-Palmer BA, et al. MSH6 and PMS2 mutation positive Australian Lynch syndrome families: novel mutations, cancer risk and age of diagnosis of colorectal cancer. [Hereditary cancer in clinical practice, 2010;8\(1\): 5.](#)

**552 - Therkildsen C 2012**

Therkildsen C, et al. Cancer risks and immunohistochemical profiles linked to the Danish MLH1 Lynch

syndrome founder mutation. [Familial cancer. 2012; 11\(4\): 579-85.](#)

**553 - [van der Post RS 2010](#)**

van der Post RS, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. [Journal of medical genetics. 2010; 47\(7\):464-70.](#)

**554 - [Watson P 2008](#)**

Watson P, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. [Int J Cancer. 2008;123\(2\): 444-9.](#)

**555 - [Wijnen JT 2011](#)**

Wijnen JT, et al. Cancer risk in Lynch syndrome families diagnosed with a PMS2 mutation. *Familial Cancer*, 2011;10: S7.

**556 - [Stuckless S 2013](#)**

Stuckless S, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. [Clinical genetics. 2013. 83\(4\):359-64.](#)

**557 - [Evans DG 2009](#)**

Evans DG, et al. Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. [Eur J Hum Genet. 2009 Nov;17\(11\):1381-5](#)

**558 - [Schmeler KM 2006](#)**

Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):261-9.

**559 - [Madalinska JB 2006](#)**

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. [J Clin Oncol. 2006 Aug 1;24\(22\):3576-82.](#)

**560 - [Lu KH. 2007](#)**

Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. [Fam Cancer. 2008;7\(1\):53-8. Epub 2007 Jul 17](#)

**561 - [Genta RM 2002](#)**

Genta RM. Review article: after gastritis--an imaginary journey into a Helicobacter-free world. [Aliment Pharmacol Ther. 2002 Jul;16 Suppl 4:89-94.](#)

**562 - [Parsonnet J 1995](#)**

Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. [Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:45-51.](#)

**563 - [Uemura N 2001](#)**

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. [N Engl J Med. 2001 Sep 13;345\(11\):784-9.](#)

**564 - [Vasen HF 2013](#)**

Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. [Gut. 2013 Jun;62\(6\):812-23. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356. Epub 2013 Feb 13.](#)

**565 - [Chou R 2010](#)**

Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. [Ann Intern Med. 2010 Oct 5;153\(7\):461-8.](#)

**566 - [Vitellaro M 2014](#)**

Vitellaro M, Sala P, Signoroni S, Radice P, et al. Risk of desmoid tumours after open and laparoscopic colectomy in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg. 2014 Apr;101\(5\):558-65.](#)

**567 - Aretz S 2007**

Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, et al. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). [Hum Mutat. 2007 Oct;28\(10\):985-92](#). PubMed PMID: 17486639

**568 - Filipe B 2009**

Filipe B, Albuquerque C, Bik E, et al. APC somatic mosaicism in a patient with Gardner syndrome carrying the E1573X mutation: report of a case. [Dis Colon Rectum. 2009 Aug;52\(8\):1516-20](#); discussion 1520-1. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181ab810f. PubMed PMID: 19617769

**569 - Hes FJ 2007**

Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. [Gut. 2008 Jan;57\(1\):71-6](#). Epub 2007 Jun 29. PubMed PMID: 17604324

**570 - Necker J 2011**

Necker J, Kovac M, Attenhofer M, et al. Detection of APC germ line mosaicism in patients with de novo familial adenomatous polyposis: a plea for the protein truncation test. [J Med Genet. 2011 Aug;48\(8\):526-9](#). doi: 10.1136/jmg.2011.089474. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21653199

**571 - Mongin C 2012**

Mongin C, Coulet F, Lefevre JH, et al. Unexplained polyposis: a challenge for geneticists, pathologists and gastroenterologists. [Clin Genet. 2012 Jan;81\(1\):38-46](#). doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01676.x. Epub 2011 May 4. PubMed PMID: 21476993

**572 - Schwab AL 2007**

Schwab AL, Tuohy TM, Condie M, et al. Gonadal mosaicism and familial adenomatous polyposis. [Fam Cancer. 2008;7\(2\):173-7](#). Epub 2007 Nov 18. PubMed PMID: 18026870

**573 - Bartels SA 2014**

Bartels SA, Vlug MS, Hollmann MW, et al. Collaborative LAFA Study Group. Small bowel obstruction, incisional hernia and survival after laparoscopic and open colonic resection (LAFA study). [Br J Surg. 2014 Aug;101\(9\):1153-9](#). doi: 10.1002/bjs.9585. Epub 2014 Jun 30. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bartels+Br+J+Surg+2014%3B+101%3A+1153-9section \(LAFA study\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bartels+Br+J+Surg+2014%3B+101%3A+1153-9section+(LAFA+study)).

**574 - Bartels SA**

Bartels SA, D Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. [Ann Surg. 2012 Dec;256\(6\):1045-8](#). doi: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9.#

**575 - Koskenvuo L 2014**

Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Lepistö A. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. [Int J Colorectal Dis. 2014 Feb;29\(2\):225-30](#)

**576 - Sinha A 2010**

Sinha A, Tekkis PP, Rashid S, Phillips RK, Clark SK. Risk factors for secondary proctectomy in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg. 2010;97\(11\):1710-5](#).

**577 - Schiessling S 2013**

Schiessling S, Leowardi C, Kienle P, Antolovic D, Knebel P, Bruckner T, Kadmon M, Seiler CM, Büchler MW, Diener MK, Ulrich A. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial)-a randomized controlled trial. [Langenbecks Arch Surg. 2013;398\(6\):807-16](#).

**578 - Knudsen AL 2010**

Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Möslin G, Heinimann K, Christensen IJ; AFAP Study Group. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. [Colorectal Dis. 2010 Oct;12\(10 Online\):e243-9](#).

**579 - Nieuwenhuis MH 2011**

Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. [Dis Colon Rectum. 2011 Oct;54\(10\):1229-34.](#) doi: 10.1097/DCR.0b013e318227e4e8,

**580 - Nieuwenhuis MH 2011**

Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. [Br J Cancer. 2011 Jan 4;104\(1\):37-42.](#) doi: 10.1038/sj.bjc.6605997. Epub 2010 Nov 9.

**581 - von Roon AC 2011**

von Roon AC, Will OC, Man RF, et al. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. [Ann Surg. 2011 Feb;253\(2\):314-7.](#) doi: 10.1097/SLA.0b013e318f3f498.

**582 - Tajika M**

Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. [World J Gastroenterol. 2013 Oct 28;19\(40\):6774-83.](#)

**583 - Sinha A. 2010**

Sinha A, Tekkis PP, Rashid S, Phillips RK, Clark SK. Risk factors for secondary proctectomy in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg. 2010 Nov;97\(11\):1710-5.](#)

**584 - Friederich P 2008**

Friederich P, de Jong AE, Mathus-Vliegen LM, Dekker E, Krieken HH, Dees J, Nagengast FM, Vasen HF. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6\(11\):1237-42](#)

**585 - West NJ. 2010**

West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. [Gut. 2010 Jul;59\(7\):918-25.](#)

**586 - Vennix S 2014**

Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 15;4:CD005200.](#) doi: 10.1002/14651858.CD005200.pub3.

**587 - Vitellaro M 2014**

Vitellaro M, Sala P, Signoroni S, Radice P, et al. Risk of desmoid tumours after open and laparoscopic colectomy in patients with familial adenomatous polyposis. [Br J Surg. 2014 Apr;101\(5\):558-65](#)

**588 - Skipworth JR 2011**

Skipworth JR, Morkane C, Raptis DA, et al. Pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis. [HPB \(Oxford\). 2011 May;13\(5\):342-9](#)

**589 - Alderlieste YA 2013**

Alderlieste YA, Rauws EA, Mathus-Vliegen EM, Fockens P, Dekker E. Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. [Fam Cancer. 2013 Mar;12\(1\):51-6.](#)

**590 - Ruys AT 2010**

Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ, Dekker E, Mathus-Vliegen EM. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;8\(8\):731-3.](#)

**591 - de Castro SmM 2008**

de Castro SM, van Eijck CH, Rutten JP, et al. Pancreas-preserving total duodenectomy versus standard pancreatoduodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis and polyps in the duodenum. [Br J Surg. 2008 Nov;95\(11\):1380-6.](#) doi: 10.1002/bjs.6308.

**592 - van Heumen BW 2012**

van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H, et al. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: a nationwide

retrospective cohort study. [Surgery. 2012 May;151\(5\):681-90.](#)

#### 593 - [Grover S 2012](#)

Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. [JAMA. 2012 Aug 1;308\(5\):485-92.](#)

#### 594 - [Hes FJ, 2008](#)

Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al.. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. [Gut. 2008 Jan;57\(1\):71-6.](#)

#### 595 - [Palles C 2013](#)

Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. [Nat Genet. 2013 Feb;45\(2\):136-44](#)

#### 596 - [Valle L 2014](#)

Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. [Hum Mol Genet. 2014 Jul 1;23\(13\):3506-12.](#)

#### 597 - [Aretz S](#)

Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, et al. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). [Hum Mutat 28\(10\):985-92.](#)

#### 598 - [Al-Tassan N 2002](#)

Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. [Nat Genet. 2002 Feb;30\(2\):227-32. Epub 2002 Jan 30.](#)

#### 599 - [Aretz 2006](#)

Aretz et al, MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. [Int J Cancer. 2006 Aug 15;119\(4\):807-14.](#)

#### 600 - [Brand R 2012](#)

Brand R, Nielsen M, Lynch H, et al. MUTYH-Associated Polyposis. 2012 Oct 4. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/?report=classic>

#### 601 - [Cleary SP 2009](#)

Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, Kim H, Bristow R, Green R, Haile R, Hopper JL, LeMarchand L, Lindor N, Parfrey P, Potter J, Youngusband B, Gallinger S. Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. [Gastroenterology. 2009 Apr;136\(4\):1251-60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.050. Epub 2008 Dec 27.](#)

#### 602 - [Win AK 2014](#)

Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. [Gastroenterology. 2014 May;146\(5\):1208-11.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.022. Epub 2014 Jan 17](#)

#### 603 - [Nielsen 2009](#)

Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. [Gastroenterology. 2009 Feb;136\(2\):471-6.](#)

#### 604 - [Nielsen 2010](#)

Nielsen M1, Morreau H, Vasen HF, et al, MUTYH-associated polyposis (MAP). [Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Jul;79\(1\):1-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.011. Epub 2010 Jul 21.](#)

**605 - Nielsen M 2009**

Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. [Gastroenterology. 2009 Feb;136\(2\):471-6.](#) doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.056. Epub 2008 Oct 30

**606 - Nielsen M 2007**

Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. [Clin Genet. 2007 May;71\(5\):427-33.](#)

**607 - Nielsen M 2007**

Nielsen M, Hes FJ, Vasen HF, et al. Cost-utility analysis of genetic screening in families of patients with germline MUTYH mutations. [BMC Med Genet. 2007 Jul 2;8:42.](#)

**608 - Nieuwenhuis MH 2012**

Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? [Gut. 2012 May;61\(5\):734-8.](#) doi: 10.1136/gut.2010.229104. Epub 2011 Aug 16

**609 - van Puijenbroek M 2008**

van Puijenbroek M, Nielsen M, Tops CM, et al. Identification of patients with (atypical) MUTYH-associated polyposis by KRAS2 c.34G > T prescreening followed by MUTYH hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. [Clin Cancer Res. 2008 Jan 1;14\(1\):139-42.](#) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1705,

**610 - Zhang Y 2006**

Zhang Y, Newcomb PA, Egan KM, et al. Genetic polymorphisms in base-excision repair pathway genes and risk of breast cancer. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Feb;15\(2\):353-8.](#)

**611 - Beiner ME 2009**

Beiner ME, Zhang WW, Zhang S, et al. Mutations of the MYH gene do not substantially contribute to the risk of breast cancer. [Breast Cancer Res Treat. 2009 Apr;114\(3\):575-8.](#) doi: 10.1007/s10549-008-0042-1. Epub 2008 May 4.

**612 - Nielsen M 2009**

Nielsen M, de Miranda NF, van Puijenbroek M, et al. Colorectal carcinomas in MUTYH-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas. [BMC Cancer. 2009 Jun 15;9:184.](#) doi: 10.1186/1471-2407-9-184.

**613 - Croitoru ME 2004**

Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. [J Natl Cancer Inst. 2004 Nov 3;96\(21\):1631-4.](#)#

**614 - Wang L 2004**

Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. [Gastroenterology. 2004 Jul;127\(1\):9-16.](#)#

**615 - Balaguer F 2007**

Balaguer F, Castellví-Bel S, Castells A, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Mar;5\(3\):379-87.](#)

**616 - Fleischmann C 2004**

Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, et al. Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer. [Int J Cancer. 2004 Apr 20;109\(4\):554-8.](#)#

**617 - Grünhage F 2008**

Grünhage F, Jungck M, Lamberti C, et al. Contribution of common monoallelic MUTYH gene variants in German patients with familial colorectal cancer. [Cancer Biomark. 2008;4\(2\):55-61.](#)

**618 - Avezzu A 2008**

Avezzu A, Agostini M, Pucciarelli S, et al. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle. [Cancer Lett. 2008 Sep 18;268\(2\):308-13](#). doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.004. Epub 2008 May 20.#

**619 - Giardiello FM 1993**

Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. [Gut. 1993 Oct;34\(10\):1394-6](#).

**620 - Plail RO 1987**

Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, et al. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. [Br J Surg. 1987;74\(5\):377-80](#)

**621 - Bulow C 1997**

Bulow C, Bulow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. [Int J Colorectal Dis. 1997;12\(4\):240-2](#).

**622 - Hizawa K 1997**

Hizawa K, Iida M, Aoyagi K, et al. Thyroid neoplasia and familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome. [J Gastroenterol. 1997;32\(2\):196-9](#).

**623 - Perrier 1998**

Perrier ND, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [World J Surg. 1998; 22\(7\):738-42; discussion 743](#).

**624 - Truta B 2003**

Truta B, Allen BA, Conrad PG et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. [Fam Cancer. 2003. 2\(2\):95-9](#).

**625 - van der Linde. K 1998**

van der Linde K, Vasen HF, van Vliet AC. Occurrence of thyroid carcinoma in Dutch patients with familial adenomatous polyposis. An epidemiological study and report of new cases. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Sep;10\(9\):777-81](#).

**626 - Herraiz M 2007**

Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. [Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5\(3\):367-73](#).

**627 - Steinhagen E 2012**

Steinhagen E, Guillem JG, Chang G, et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. [Clin Colorectal Cancer. 2012.11\(4\):304-8](#).

**628 - Bulow S 1988**

Bulow S, Holm NV, Møllema A. Papillary thyroid carcinoma in Danish patients with familial adenomatous polyposis. [Int J Colorectal Dis. 1988.3\(1\):29-31](#).

**629 - Jarrar AM 2011**

Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. [Ann Surg. 2011; 253\(3\): 515-21](#) .

**630 - Ito Y 2011**

Ito Y., et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J*, 2011;58(8):685-9

**631 - Tomoda C 2004**

Tomoda C, Miyauchi A, Uruno T et al. Cribriform-morular variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Clue to Early Detection of Familial Adenomatous Polyposis-associated Colon Cancer. [World J Surg. 2004 Sep;28\(9\):886-9.](#)

632 - [Vogt S 2009](#)

Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. [Gastroenterology. 2009;137\(6\):1976-85 e1-10.](#)

633 - [Cetta F 1998](#)

Cetta F, Olschwang S, Petracci M, et al. Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. [World J Surg. 1998;22\(12\):1231-6.](#)

634 - [Chong Y 2013](#)

Chong Y, Shin JH, Oh YL, et al. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Ultrasonographic and Clinical Characteristics. [Thyroid. 2013; 23\(1\):45-9](#)

635 - [Harach HR 2003](#)

Harach HR. Familial adenomatous polyposis associated with sporadic MEN 1 and thyroid carcinoma related to APC mutation. [Am J Surg Pathol. 2003;27\(3\):412-3.](#)

636 - [Cameselle-Teijeiro J 1999](#)

Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? [Mod Pathol. 1999 Apr;12\(4\):400-11.](#)

637 - [Levy RA.](#)

Levy RA, Hui VW, Sood R et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP. [Fam Cancer. 2014 Dec;13\(4\):547-51.](#)

638 - [Fenton PA 2001](#)

Fenton PA, Clarke SE, Owen W et al. Cribriform variant papillary thyroid cancer: a characteristic of familial adenomatous polyposis. [Thyroid. 2001;11\(2\):193-7](#)

639 - [Iwama T 1993](#)

Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. [Ann Surg. 1993 Feb;217\(2\):101-8..](#)

640 - [Cetta F 2000](#)

Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. [J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85\(1\):286-92.](#)

641 - [Kennedy RD 2014](#)

Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, et al. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. [J Pediatr Surg. 2014 Jan;49\(1\):82-6.](#)

642 - [Soravia C 1999](#)

Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al., Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. [Am J Pathol. 1999 Jan;154\(1\):127-35.](#)

643 - [Civitelli S 1996](#)

Civitelli S, Tanzini G, Cetta F, et al., Papillary thyroid carcinoma in three siblings with familial adenomatous polyposis. [Int J Colorectal Dis. 1996;11\(1\):34-7.](#)

644 - [Delamarre J 1988.](#)

Delamarre J, Capron JP, Armand A, et al., Thyroid carcinoma in two sisters with familial polyposis of the colon. Case reports and review of the literature. [J Clin Gastroenterol. 1988 Dec;10\(6\):659-62.](#)

645 - Kashiwagi H 1996

Kashiwagi H, Konishi F, Kanazawa K, et al., Sisters with familial adenomatous polyposis affected with thyroid carcinoma, desmoid tumour and duodenal polyposis. [Br J Surg. 1996 Feb;83\(2\):228.](#)

646 - Kameyama K 2001

Kameyama K, Takami H. FAP associated thyroid carcinoma in mother and her daughter. [Fam Cancer. 2001;1\(2\):83-6.](#)

647 - Steinhagen E 2014

Steinhagen E, Hui VW, Levy RA, et al., Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. [Am J Surg. 2014 Nov;208\(5\):764-9.](#)

# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen of namens patiëntenverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie [biilage 2](#)). Bij de samenstelling van de werkgroep is zo veel mogelijk rekening gehouden met landelijke spreiding en inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen.

## 2. Leden werkgroep

| Kerngroep                                        | Functie                                    | Instelling                       | Afgevaardigd door                        |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| mw. prof. dr. N. Hoogerbrugge, Noline Voorzitter | internist-oncogeneticus                    | Radboudumc Nijmegen              | VKGN                                     |
| mw. prof. dr. E. Dekker, Evelien                 | MDL-arts                                   | AMC Amsterdam                    | NVMDL                                    |
| dr. P. van Duijvendijk, Peter                    | Chirurg                                    | Gelre Ziekenhuis Apeldoorn       | NVvH                                     |
| mw. drs. L.P. van Hest, Liselot                  | klinisch geneticus                         | VUMC Amsterdam                   | VKGN                                     |
| mw. dr. M.E. van Leerdam, Monique                | MDL-arts                                   | NKI Amsterdam                    | NVMDL                                    |
| mw. dr. M.J.L. Ligtenberg, Marjolijn             | laboratorium-specialist klinische genetica | Radboudumc Nijmegen              | VKGL                                     |
| mw. prof. dr. M.J.E. Mourits, Marjan             | Gynaecoloog                                | UMCG Groningen                   | NVOG                                     |
| prof. dr. J. Morreau, Hans                       | Patholoog                                  | LUMC Leiden                      | NVVP                                     |
| mw. L. Saveur MANP, Lisette MANP                 | verpleegkundig specialist MDL-oncologie    | Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam | V&VN Oncologie                           |
| mw. I.J.H. Schoenaker, Ivonne MANP               | verpleegkundig specialist MDL oncologie    | Isala klinieken                  | V&VN Oncologie                           |
| dr. J. Seppen, Jurgen                            | ervarings-deskundige                       | Stichting Lynch Polyposis        | Leven met Kanker Beweging (voorheen NFK) |
| prof. dr. R.H. Sijmons, Rolf                     | klinisch geneticus                         | UMCG Groningen                   | VKGN                                     |
| mw. dr. A. Wagner, Anja                          | klinisch geneticus                         | EMC Rotterdam                    | VKGN                                     |
| prof. dr. J.H.W. de Wilt, Hans                   | Chirurg                                    | Radboudumc Nijmegen              | NVVH                                     |
| <b>Mede auteurs</b>                              |                                            |                                  |                                          |
| <u>Adonmateuze en serrated polyposis:</u>        |                                            |                                  |                                          |
| drs. J.E.G. Ijspeert, Joep                       | arts-onderzoeker maag-darm-leverziekten    | AMC Amsterdam                    | NVMDL                                    |
| drs. F.G.J. Kallenberg, Frank                    | arts-onderzoeker maag-darm-leverziekten    | AMC Amsterdam                    | NVMDL                                    |
| <u>Reproductieve vraagstukken:</u>               |                                            |                                  |                                          |
| Mw. drs. L.B. van der Meer                       | Psycholoog                                 | LUMC                             |                                          |
| Prof. dr. J. Land                                | Gynaecoloog                                | UMCG                             |                                          |
|                                                  | Klinisch geneticus                         | MUMC                             |                                          |

|                                  |                         |      |  |
|----------------------------------|-------------------------|------|--|
| Prof. dr. C.E.M. de Die-Smulders |                         |      |  |
| Dr. J.C. Oosterwijk              | Klinisch geneticus      | UMCG |  |
| Dr. B. Slangen                   | Gynaecologisch oncoloog | MUMC |  |
| Dr. K. Gaarenstroom              | Gynaecoloog             | LUMC |  |
| Dr. R.P. Zweemer                 | Gynaecologisch oncoloog | UMCU |  |
| Dr. M Rookus                     | Epidemioloog            | NKI  |  |
| Dr. W. Reitsma                   | Onderzoeker             | UMCG |  |

| Klankbordgroep                  | Functie                                   | Instelling | Afgevaardigd door                                            |
|---------------------------------|-------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
| mw. dr. K.M. van Asselt         | huisarts                                  |            | NHG                                                          |
| mw. dr. E.M.A. Bleiker          | psycholoog                                | NKI        | NVPO                                                         |
| mw. A. Dietvorst, Ans           | ervaringsdeskundige                       |            | Leven met Kanker<br>Beweging<br>(voorheen NFK)               |
| mw. dr. A.M. Leliveld-Kors      | uroloog                                   | UMCG       | Persoonlijke titel                                           |
| H. Schippers, Huig              | ervaringsdeskundige                       |            | Leven met Kanker<br>Beweging<br>(voorheen NFK)               |
| drs. J.B. Terra                 | dermatoloog                               | UMCG       | NVDV                                                         |
| prof. dr. H.F.A. Vasen, Hans    | internist                                 | LUMC       | STOET                                                        |
| <b>IKNL</b>                     |                                           |            |                                                              |
| drs. C.W.J. Ebben, Kees         | procesbegeleider                          |            | IKNL                                                         |
| mw. S. Janssen-van Dijk, Sandra | secretaresse                              |            | IKNL                                                         |
| mw. dr. O. van der Hel, Olga    | literatuuronderzoeker                     |            | IKNL                                                         |
| M. Neyt, Mattias, PhD           | Literatuuronderzoeker<br>/ HTA specialist |            | ME-TA, Medical<br>Evaluation and<br>Technology<br>Assessment |
| Mw. Y. Smit, Yolba, MD MSc      | Literatuuronderzoeker                     |            | onafhankelijk                                                |

### *3. Betrokken en autoriserende verenigingen*

#### **Initiatief, organisatie en financiering**

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

#### **Mandaterende verenigingen/instanties**

Leven met Kanker Beweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Nederlandse Vereniging van Klinische Chemie (NVKC)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

#### **Autoriserende verenigingen**

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

#### **Instemmende verenigingen**

Leven met Kanker Beweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

#### **Literatuuronderzoek en opstellen concept teksten**

Dr. M. Neyt (bureau ME-TA)

Mw. drs. Y. Smit (onafhankelijk onderzoeker)

Mw. dr. O. van der Hel (IKNL)

#### **Procesbegeleiding en secretariële ondersteuning**

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

#### **Financiering**

De richtlijn revisie in 2014 is gefinancierd door de SKMS, VKGN, NVVH, NVVP en IKNL. De inhoud van de richtlijn is niet beïnvloed door de financierende instanties.

### *4. Onafhankelijkheid werkgroepleden*

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Alle werkgroepleden hebben bij aanvang en bij de afronding van het richtlijn traject een belangenverklaring ingevuld. Hiermee geven de werkgroepleden aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Potentiële conflicterende belangen zijn besproken. Waar nodig zijn werkgroepleden met belangenverstrengeling vervangen door een ander gemandateerd werkgroeplid. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl).

## 5. Uitgangsvragen revisie 2014

| Nr | Knelpunt                                                                                                                                                                                                                                                                         | Uitgangsvraag                                                                                                                                                                                                             | EB/CB | Sub                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|
| 1  | Beleid /controles bij/voor lynch geassocieerde tumoren: ovarium, urineweg maag, huis preventieve chirurgie, endometrium (3)                                                                                                                                                      | 3a. Bij patiënten met Lynch syndroom, wat is het risico op deze lynch geassocieerde tumoren: ovarium, nierbekken/ureter/blaas, maag, endometrium en huid (talgklieradenomen)                                              | EB    | mw<br>mw<br>Mw<br>prof<br>dr. j<br>mw<br>drs.<br>mw<br>prof<br>mw |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3b. Bij patiënten met Lynch syndroom, welke controles op ovarium, endometrium, nierbekken/ureter/blaas, maag, en huid zorgen voor een betere overleving en kwaliteit van leven?                                           |       |                                                                   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3c. Bij patiënten met Lynch syndroom, wat is het beleid ter voorkoming van lynch syndroom- geassocieerde tumoren: ovarium, endometrium, nierbekken/ureter/blaas, maag, en huid                                            |       |                                                                   |
| 2  | MSI/IHC op tumorweefsel bij alle CRC patiënten? Of op basis van leeftijdsgrens (6)                                                                                                                                                                                               | Is het bij patiënten met colorectaal carcinoom (<50 jaar, 50-70 jaar en >70 jaar) kosteneffectief om een MSI/IHC onderzoek uit te voeren (om Lynch syndroom te bepalen)?                                                  | EB    | doelmatigheids-v                                                  |
| 3  | Polyposis, colorectaal, adenomateus zonder aantoonbare APC of MUTYH mutaties, onderzoek naar mozaïek, risico op polyposis en beleid voor familie. en Controle 1 <sup>e</sup> graads familieleden van personen met multipole adenomen (cumulatief tussen de 10 en 100) (12 en 13) | 12a. Wat is de prevalentie van somatische mutaties in het APC gen in poliepen of tumoren bij patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie?                                                            | EB    | Mw<br>Mw<br>Pro<br>Pro<br>Mw                                      |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12b. Bij patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie, welke surveillance zorgt voor een lagere incidentie carcinoom, minder operaties en betere overleving?                                          |       |                                                                   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12c. Bij eerstegraads familieleden van patiënten met adenomateuze polyposis zonder APC of MUTYH mutatie, welke surveillance-frequentie zorgt voor een lagere incidentie carcinoom, minder operaties en betere overleving? |       |                                                                   |
| 4  | Serrated polyposis syndroom en 'mixed polyposis'; DNA diagnostiek, risico op darmkanker en beleid voor familieleden. (17)                                                                                                                                                        | 17a. Bij patiënten met serrated polyposis syndroom en 'mixed' polyposis, welke DNA diagnostiek moet ingezet worden om een evt erfelijke belasting aan te tonen                                                            | CB    | Mw<br>Mw<br>Pro                                                   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17b. Bij patiënten met serrated polyposis syndroom en 'mixed' polyposis, welke surveillance zorgt voor een lagere carcinoom incidentie, minder operaties en betere overleving?                                            |       |                                                                   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17c. Bij eerstegraads familieleden van patiënten met serrated polyposis syndroom en 'mixed' polyposis, welke surveillance zorgt voor een lagere carcinoom incidentie, minder operaties en betere overleving?              |       |                                                                   |
| 5  | CRC op zeer jonge leeftijd: andere genen dan de MMR-genen (19)                                                                                                                                                                                                                   | 19a. Bij patiënten met CRC op zeer jonge leeftijd (<40) welke DNA diagnostiek moet worden ingezet om <i>erfelijk CRC</i> aan te tonen/uit te sluiten?                                                                     | CB    | Mw<br>Mw<br>Mw                                                    |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 19b. Bij patiënten met CRC op zeer jonge leeftijd (<40), welke surveillance zorgt voor een betere overleving?                                                                                                             |       |                                                                   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 19c. Bij familieleden van patiënten met CRC op zeer jonge leeftijd (<40 jaar), welke surveillance zorgt voor een betere overleving?                                                                                       |       |                                                                   |

|   |                                                                                          |                                                                                                                                                                        |    |  |            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--|------------|
| 6 | Frequentie van scopieën bij FAP en MAP, met name bij niet aangedane familieleden (extra) | Bij patiënten met CRC met FAP/MAP en hun eerstegraads familieleden met FAP/MAP, welke frequentie van scopieën zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven? | CB |  | Pro<br>Pro |
|   |                                                                                          |                                                                                                                                                                        |    |  |            |

## 6. Uitgangsvragen 2008

1. Wat zijn de risico's op tumoren bij Lynch syndroom?
2. Wat is het risico op colorectaal carcinoom bij familiair colorectaal carcinoom?
3. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met familiale en erfelijke darmkanker (non-polyposis) en wat zijn de verwijsriteria?
4. Wat zijn de klinische en diagnostische kenmerken van patiënten met adenomateuze polyposis (FAP, AFAP en MAP) en wat zijn de verwijsriteria?
5. Welke testen kunnen het beste gebruikt worden voor het opsporen van colorectale carcinomen die zijn ontstaan als gevolg van Lynch syndroom?
6. Wat is het restrisico op een kiembaanmutatie in een mismatch repair (MMR) gen wanneer bij standaard mutatiescreening geen mutatie is aangetoond?
7. Welke colonoscopische surveillance is bij Lynch syndroom geïndiceerd?
8. Welke voorbereiding kan het best worden gebruikt voor het reinigen van het colon voor een surveillance colonoscopie met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en acceptatie?
9. Hoe kan de compliance met preventieve maatregelen van het 'at-risk' individu worden geoptimaliseerd ten aanzien van periodiek darmonderzoek en controle op overige met Lynch syndroom (A)FAP- en MAP gerelateerde tumoren?
10. Is bij Lynch syndroom surveillance op endometrium- en ovariumcarcinoom zinvol?
11. Bij welke personen met familiair colorectaal carcinoom is colonoscopische surveillance zinvol voor preventie en vroege detectie van colorectaal carcinoom?
12. Welke operatie verdient de voorkeur bij een patiënt met Lynch syndroom, in geval er een indicatie bestaat voor een colectomie: een subtotale colectomie of een meer beperkte colectomie?
13. Welk beleid voor colorectale polyposis komt in aanmerking bij patiënten met FAP, AFAP en MAP?
14. Welk beleid voor duodenale polyposis komt in aanmerking bij patiënten met FAP, AFAP en MAP?
15. Wat is bij FAP het risico op desmoïdtumoren en welke mogelijkheden voor behandeling zijn er?
16. Wat is idealiter de taakverdeling tussen huisarts, behandelend specialist, patholoog en klinisch geneticus bij het indiceren en verwijzing voor erfelijkheidsonderzoek en preventieve controles voor erfelijke en familiale darmkanker?
17. Welke vorm van Lynch syndroom diagnostiek wordt in welke laboratoriumsetting verricht?
18. Wat is de rol van algemene ziekenhuizen versus gespecialiseerde centra ?
19. Wat is de rol van lokale en landelijke registratie?
20. Waaruit bestaat de psychosociale begeleiding bij erfelijkheidsadviesing die wordt gegeven in de eerste lijn en in de tweede en derde lijn?
21. Wat is de optimale vorm en inhoud van de psychosociale begeleiding in de eerste, tweede en derde lijn?
22. Wat zijn de verwachtingen van de patiënt t.a.v. psychosociale begeleiding rond erfelijkheidsonderzoek?
23. Hoe kunnen at-risk familieleden die niet bekend zijn in een klinisch genetisch centrum worden geïnformeerd?
24. Welke speciale voorzieningen zijn er nodig bij voorlichting aan (ouders met) kinderen met FAP?
25. Welke begeleiding is wenselijk t.a.v. kinderwens, zwangerschap, prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)?
26. Welke maatregelen zijn nodig om nadelige effecten m.b.t. maatschappelijke gevolgen (verzekering, werk) te voorkomen?

## 7. Data uit de meta-analyses van Johns, Baglietto en Butterworth

Tabel 1

Evidence tabel. Meta-analyses van observationeel onderzoek: risico op CRC bij familiale darmkanker

| Meta-analyses van observationeel onderzoek: risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij familiair colorectaal carcinoom |                     |              |    |                              |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|----|------------------------------|--------------------------|
| Publicatie                                                                                                            | Jaren geïnccludeerd | Type studies |    | Voorkomen van CRC bij:       | Relatief risico (95% CI) |
|                                                                                                                       |                     | Co           | Cc |                              |                          |
| Johns 2001 <sup>166</sup>                                                                                             | 1966-1999           | 7            | 20 | ≥ 1 FDR                      | 2.25 (2.00-2.53)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 2 FDR                      | 4.25 (3.01-6.08)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 ouder                    | 2.26 (1.87-2.72)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 sibling                  | 2.57 (2.19-3.02)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR < 45 jr              | 3.87 (2.40-6.22)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR 45-59 jr             | 2.25 (1.85-2.72)         |
| Baglietto 2006 <sup>18</sup>                                                                                          | 1966-2003           | 2            | 26 | ≥ 1 FDR                      | 2.26 (1.86-2.73)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 2 FDR                      | 3.95 (2.49-6.26)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 ouder                    | 2.15 (1.74-2.65)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 sibling                  | 2.52 (2.01-3.15)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | CC bij ≥ 1 FDR               | 2.20 (1.94-2.50)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | RC bij ≥ 1 FDR               | 1.79 (1.41-2.26)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR lfd familielid 40 jr | 3.73 (2.71-5.14)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR lfd familielid 50 jr | 2.81 (2.16-3.66)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR lfd familielid 60 jr | 2.11 (1.64-2.71)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR lfd familielid 70 jr | 1.59 (1.20-2.10)         |
| Butterworth 2006 <sup>50</sup>                                                                                        | t/m 2003            | 16           | 43 | ≥ 1 FDR                      | 2.24 (2.06-2.43)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | 1 FDR                        | 1.85 (1.54-2.22)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 2 FDR                      | 3.97 (2.60-6.06)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 ouder                    | 2.07 (1.83-2.34)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 sibling                  | 2.79 (2.36-3.29)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR < 50 jr              | 3.55 (1.84-6.83)         |
|                                                                                                                       |                     |              |    | ≥ 1 FDR ≥ 50 jr              | 2.18 (1.56-3.04)         |

Co: cohort studie, Cc: case-control studie

FDR: first degree relative, CRC: colorectaal carcinoom, CC: coloncarcinoom, RC: rectumcarcinoom

\* Het risico bij voorkomen van CRC in de familie kan worden geclassificeerd als type I relatief risico als de aandoening bij het familielid wordt beschouwd als risicofactor voor de index-persoon of als type II risico als de aandoening bij de indexpersoon beschouwd wordt als risicofactor voor verwanten. De vermelde gegevens uit Baglietto 2006 zijn gebaseerd op 28 type I studies; de type II studies leverden onvoldoende gegevens op.

Tabel 2. Relatief risico schattingen naar aantal en leeftijd eerstegraads familieleden met CRC (Johns 2001<sup>166</sup>, Baglietto 2006<sup>18</sup>, Butterworth 2006<sup>50</sup>)

| eerstegraads familieleden | RR   | jongste leeftijd familielid met CRC | RR  |
|---------------------------|------|-------------------------------------|-----|
| 1                         | 1.85 | <50 jr                              | 2.9 |
| 1                         |      | ≥ 50 jr                             | 1.8 |
| ≥ 2                       | 4.0  | <50 jr                              | 6.3 |
| ≥ 2                       |      | ≥ 50 jr                             | 3.9 |

### 8. Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Ons doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Richtlijn voor Richtlijnen (maart 2012), AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

### 9. Methodieken

Bij elke module staat aangegeven volgens welke methodiek deze is uitgewerkt:

- [de consensus based methodiek](#)
- [EBRO-methodiek](#)

#### Consensus based methodiek

##### Methode

Elke module van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies, de overwegingen en de verantwoording).

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen (zie tabel 1 en 2).

**Tabel 1. Formulering van conclusies voor diagnostische interventies**

| Conclusie gebaseerd op                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Formulering                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén systematische review die ten minste enkele diagnostische studies bevat van goede kwaliteit en waarbij voldoende rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.</li> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van goede kwaliteit</li> <li>• Goede kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten, tevoren gedefinieerde afkapwaarden, blinding van index en referentietest.</li> </ul> | Het is aangetoond dat...    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van matige kwaliteit.</li> <li>• Matige kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, maar niet alle kenmerken die bij goede kwaliteit worden genoemd.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            | Het is aannemelijk dat...   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Er zijn aanwijzingen dat... |

|                                                                                                                                                        |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén diagnostische studie (van goede of matige kwaliteit) of</li> <li>• Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul> |                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)</li> </ul>                                               | De werkgroep is van mening dat... |

**Tabel 2. Formulering van conclusies voor therapeutische interventies**

| Conclusie gebaseerd op                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Formulering                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén systematische review die ten minste enkele RCT's van goede kwaliteit en met voldoende omvang bevat of</li> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang.</li> </ul>                                                   | Het is aangetoond dat...          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of</li> <li>• Twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek)</li> </ul>                  | Het is aannemelijk dat...         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén RCT van goede kwaliteit en voldoende omvang of</li> <li>• Eén RCT van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) of</li> <li>• Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul> | Er zijn aanwijzingen dat...       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    | De werkgroep is van mening dat... |

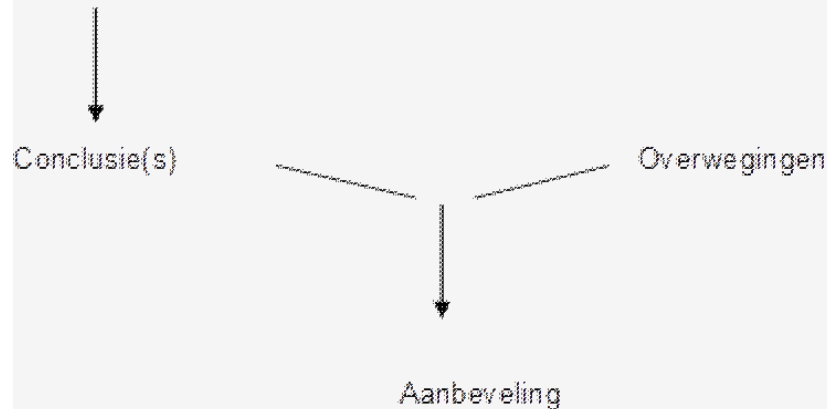
**Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'**

Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

**Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling**

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



### Checklist 'Overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij consensus based richtlijnen kan als hulpmiddel voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' ingevuld. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.

*Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.*

| Items                        | A)<br>Wordt het item meegewogen in het opstellen van de concept aanbeveling? | B)<br>Indien ja, beschrijving van deze overwegingen. Deze tekst wordt weergegeven in de richtlijn onder het tabblad 'overwegingen'. |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Klinische relevantie      | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 2. Veiligheid                | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 3. Patiënten perspectief     | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 4. Professioneel perspectief | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 5. Kosten effectiviteit      | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 6. Organisatie               | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |
| 7. Maatschappij              | Ja<br>Nee                                                                    |                                                                                                                                     |

## Uitleg items checklist 'overwegingen'

### 1. Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
- Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
- Generaliseerbaarheid
- *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*

### 2. Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- - ◆ Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
  - ◆ Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
  - ◆ *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten*

### 3. Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

- - ◆ Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
  - ◆ *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*

### 4. Professioneel perspectief: bepalen door professionals

- Kennis en ervaring met technieken/therapie
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdsparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
- Houding, normen en waarden van de professional
- *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*

### 5. Kosteneffectiviteit: bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteitsanalyse door expert

- Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte

### 6. Organisatorische factoren: bepalen door professionals

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie
- *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*

### 7. Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals

- Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
- *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

## Checklist formuleren van aanbevelingen

| Conclusie | Effect overwegingen<br>op concept<br>aanbeveling | Classificatie<br>aanbeveling | Formulering aanbeveling |
|-----------|--------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|-----------|--------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|

|                                                                                   |                                                     |                           |                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/aannemelijk)</b>                       | <b>Versterkt concept aanbeveling of is neutraal</b> | <b>Sterke aanbeveling</b> | <b>Er dient</b>                                                                          |
| <b>Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/aannemelijk)</b>                       | <b>Verzwakt concept aanbeveling</b>                 | <b>Aanbeveling</b>        | <b>Er wordt geadviseerd</b>                                                              |
| <b>Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/de werkgroep is van mening dat)</b> | <b>Versterkt concept aanbeveling of is neutraal</b> | <b>Aanbeveling</b>        | <b>Er wordt geadviseerd</b>                                                              |
| <b>Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/de werkgroep is van mening dat)</b> | <b>Verzwakt concept aanbeveling</b>                 | <b>Geen aanbeveling</b>   | <b>Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat</b> |

### Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. De conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.

## De EBRO-methodiek

### Opbouw

Elke module van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies en evidence tabellen), de overwegingen en de verantwoording. Voor het evidence based uitwerken van vragen rondom diagnostische interventies hanteren we de EBRO-methodiek, voor therapeutische interventies de GRADE methodiek.

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

### Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Meta-analyses en systematische reviews;
2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's);
3. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's).

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

### Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op de kwaliteit van het onderzoek door middel van het invullen van de checklist critical appraisal. Hierbij is het wetenschappelijk bewijs beoordeeld op vertekening (bias) en gegradeerd naar mate van bewijs. In de laatste kolom van de evidence tabellen wordt een samenvatting gegeven van de critical appraisal (zie bijlage 11/ zie evidence tabellen bijlage 12). De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken of paragrafen weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

### Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

#### Tabel 1. Diagnostische tests

#### Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A1 | Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test. |
| A2 | Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie. |
| B | Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A1 en A2 staan genoemd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| C | Niet-vergelijkend onderzoek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| D | Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs**

| Niveau van bewijs | Conclusie gebaseerd op                                                                                             | Formulering                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1                 | Eén systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 | Het is aangetoond dat...          |
| 2                 | Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B                                         | Het is aannemelijk dat...         |
| 3                 | Eén onderzoek van niveau A2, B of C                                                                                | Er zijn aanwijzingen dat...       |
| 4                 | Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)                                                            | De werkgroep is van mening dat... |

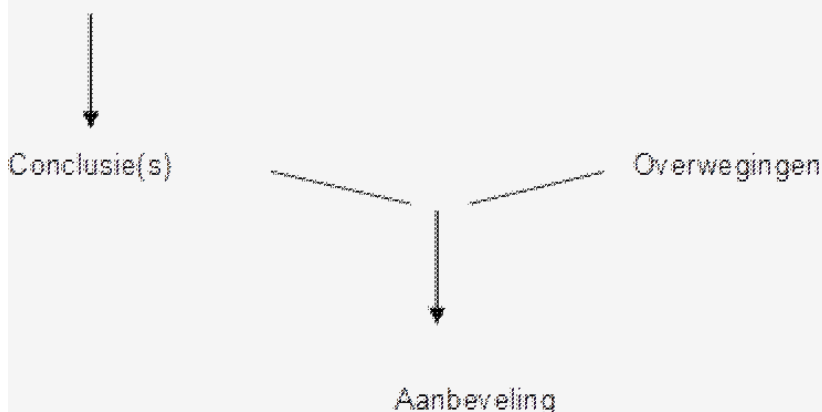
### Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

### Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



### Checklist 'overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij evidence based richtlijnen kan als hulpmiddel voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' ingevuld. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.

| Items | A)                                             | B)                                                                                          |
|-------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | Wordt het item meegewogen in het opstellen van | Indien ja, beschrijving van deze overwegingen. Deze tekst wordt weergegeven in de richtlijn |

|                              | de concept<br>aanbeveling? | onder het tabblad 'overwegingen'. |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Klinische relevantie      | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 2. Veiligheid                | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 3. Patiënten perspectief     | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 4. Professioneel perspectief | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 5. Kosten effectiviteit      | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 6. Organisatie               | Ja<br>Nee                  |                                   |
| 7. Maatschappij              | Ja<br>Nee                  |                                   |

*Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.*

#### **Uitleg items checklist 'overwegingen'**

1. Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
- Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
- Generaliseerbaarheid
- *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*

2. Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
- Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
- *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*

3. Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

- Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
- *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*

4. Professioneel perspectief: bepalen door professionals

- Kennis en ervaring met technieken/therapie
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
- Houding, normen en waarden van de professional
- *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*

5. Kosteneffectiviteit: bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteits-analyse door expert

- Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte

6. Organisatorische factoren: bepalen door professionals

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in het organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie
- *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*

7. Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals

- Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
- *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

### Checklist formuleren van aanbevelingen

| Niveau van bewijs conclusie    | Effect overwegingen op concept aanbeveling   | Classificatie aanbeveling | Formulering aanbeveling                                                           |
|--------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1 of 2<br>Hoge mate van bewijs | Versterkt concept aanbeveling of is neutraal | Sterke aanbeveling        | Er dient                                                                          |
| 1 of 2<br>Hoge mate van bewijs | Verzwakt concept aanbeveling                 | Aanbeveling               | Er wordt geadviseerd                                                              |
| 3 of 4<br>Lage mate van bewijs | Versterkt concept aanbeveling of is neutraal | Aanbeveling               | Er wordt geadviseerd                                                              |
| 3 of 4<br>Lage mate van bewijs | Verzwakt concept aanbeveling                 | Geen aanbeveling          | Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat |

### Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn, met verschillend niveau van bewijs. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. Het niveau van bewijs van de conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.

### 10. Doelmatigheid

In het kader van de revisie van deze richtlijn is een economische evaluatie uitgevoerd. Dit is gedaan conform de aanbevelingen uit de 'Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg'(CVZ, 2010).

In de gereviseerde richtlijn staat beschreven welke overwegingen zijn gemaakt bij de keuze van het perspectief, de tijdshorizon, de kostencategorieën, de eenheden en de methode(n) van volumemetingen in de uitgevoerde economische evaluatie.

Beschreven is wat de tijdshorizon van het kostenonderzoek was en welk perspectief (bijvoorbeeld perspectief van de verzekeraar, zorgorganisatie, patiënt, overheid en/of werkgever) naast het maatschappelijk perspectief is gekozen.

Het maatschappelijk perspectief houdt rekening met alle actoren in de samenleving; alle kosten moeten worden meegenomen, ongeacht wie de kosten draagt. Dit betekent dat niet alleen de kosten binnen de gezondheidszorg in de economische evaluatie worden betrokken, maar dat ook de kosten in andere sectoren, alsmede de kosten gedragen door patiënten en familie worden beschouwd.

Beschreven is welke kostencategorieën (zie figuur 1) in de economische evaluatie zijn meegenomen.

Hierbij is een onderscheid gemaakt naar directe kosten binnen en buiten de gezondheidszorg en indirecte kosten binnen en buiten de gezondheidszorg.

**Figuur 1. Kostencategorieën**

|                         | <b>Binnen de gezondheidszorg</b>                                                 | <b>Buiten de gezondheidszorg</b>                          |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Directe kosten</b>   | Medische kosten voor preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging | Patiëntkosten (tijd- en reiskosten)                       |
| <b>Indirecte kosten</b> | Medische kosten in gewonnen levensjaren                                          | Productieverliezen, juridische kosten, speciaal onderwijs |

Per kostencategorie is beschreven welke eenheden hierin een rol spelen (zie figuur 2).

**Figuur 2. Voorbeelden van eenheden in economische evaluaties**

|                         | <b>Binnen de gezondheidszorg</b>                                                                                                                                                                                                         | <b>Buiten de gezondheidszorg</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Directe kosten</b>   | Verpleegdagen, dagbehandelingen, polikliniekbezoeken, spoedeisende hulp, huisartsconsulten, paramedische zorg, ambulancevervoer, verpleeghuis, verzorgingshuis, thuiszorg, geestelijke gezondheidszorg, gehandicaptenzorg en revalidatie | Reiskosten, tijdskosten, speciale voeding, speciaal dieet, vitaminepreparaten, kleding als gevolg van gewichtsverlies, een pruik als gevolg van chemotherapie, hulp bij persoonlijke verzorging, kinderopvang, voorzieningen in huis, medische hulpmiddelen, telefoon en transportkosten als gevolg van aan huis bezorging van geneesmiddelen. |
| <b>Indirecte kosten</b> |                                                                                                                                                                                                                                          | Productieverliezen, politie en justitie, de (extra) kosten van speciaal onderwijs, begeleiding en hulp bij (her)intreden in het arbeidsproces, bijzonder onderwijs en speciale trainingen voor het werk en de schade veroorzaakt door een patiënt.                                                                                             |

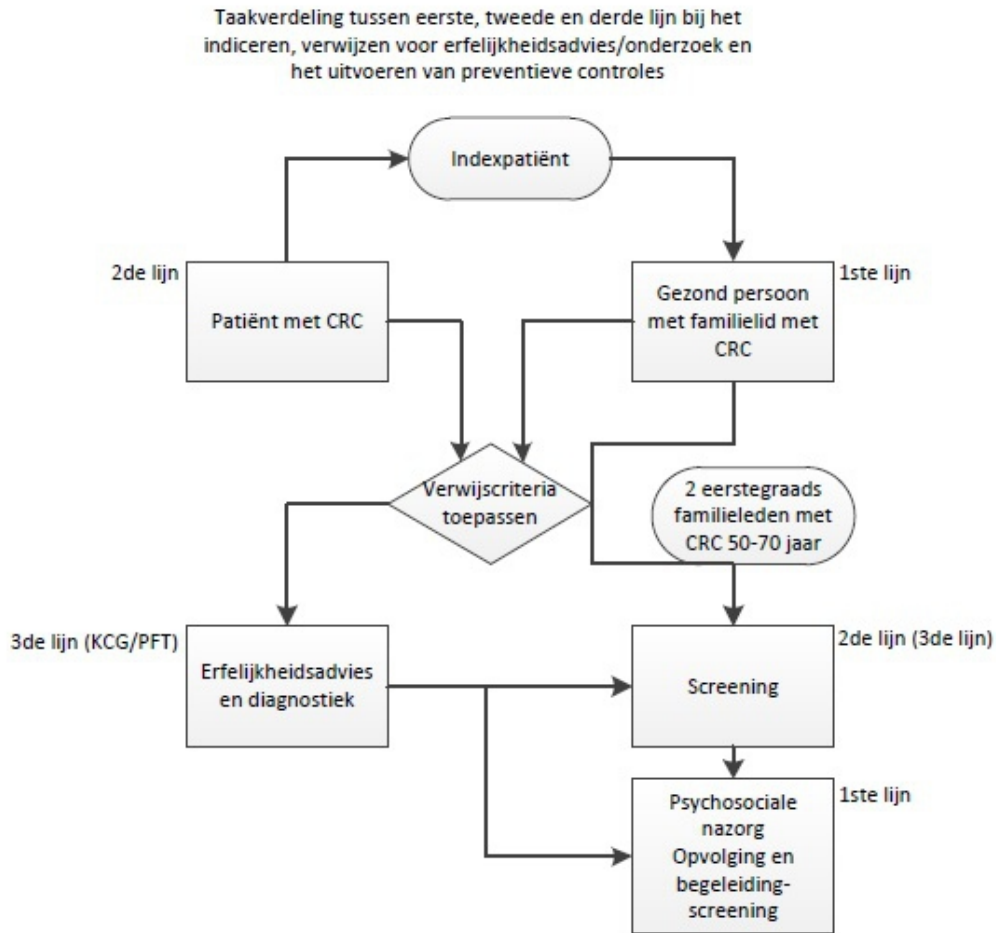
De wijze waarop de volumemetingen van de geselecteerde eenheden heeft plaatsgevonden is beschreven.

Er bestaat een verscheidenheid aan bronnen die gehanteerd kunnen worden voor het verzamelen van volumegegevens waaronder klinische studies, registratie binnen zorgorganisaties, expert opinion, DBC Informatie Systeem, landelijke registraties, literatuur en zelfrapportage van patiënten. Deze bronnen kunnen ingedeeld worden in primaire data en secundaire data. Primaire data berusten op waarneming door de onderzoeker zelf (bijvoorbeeld op basis van vergelijkende klinische trials) en worden meestal prospectief verzameld. Secundaire data berusten op waarneming door andere onderzoekers (bijvoorbeeld op basis van de resultaten uit gepubliceerde medische en gezondheid economische literatuur) en worden derhalve altijd retrospectief verzameld. In de praktijk blijkt de meting van de eenheden vaak beperkt te worden door de representativiteit van de volumegegevens. Een primaire dataverzameling is vaak tijdrovend, waardoor het in veel gevallen niet mogelijk is een groot aantal patiënten te includeren. Secundaire data zijn in veel gevallen niet representatief voor de patiënten die het onderwerp zijn van de economische evaluatie.

Ook is beschreven op welke wijze de uitkomsten van de economisch evaluatie invloed hebben gehad op de formulering van de aanbevelingen.

#### *11. Taakverdeling tussen eerste, tweede en derde lijn*

Taakverdeling tussen eerste, tweede en derde lijn bij het indiceren, verwijzen voor erfelijkheidsadvies/onderzoek en het uitvoeren van preventieve controles.



## 12. Literatuur searches

Klik hier voor [de literatuursearches](#).

## 13. Evidence tabellen

Klik hier voor [de evidence tabellen](#).

## 14. Actualisatie

Deze richtlijn is goedgekeurd op 23 oktober 2015. IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

## 15. Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## 16. Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## 17. Implementatie en evaluatie

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en

verspreiding van de richtlijn.

Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de oncologische en palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan.

Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL een implementatieplan op.

Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme.

Informatie hierover is te vinden op [www.iknl.nl/opleidingen](http://www.iknl.nl/opleidingen).

Het implementatieplan bij deze richtlijn (bijlage X) is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines.

Er zijn, waar mogelijk, tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. In een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input voor bijstelling van de implementatie en bij de revisie van richtlijn.

### *18. Commentaarfase*

Op 23 december 2014 hebben wij, om commentaar op de conceptversie van de richtlijn Erfelijke Darmkanker te verzamelen, een enquête verstuurd naar betrokken verenigingen en relevante landelijke en regionale werkgroepen/netwerken. Deze enquête bood ook aan individuele professionals de gelegenheid om (op persoonlijke titel) op deze conceptversie te reageren. De termijn om van deze gelegenheid gebruik te maken, liep tot 28 februari 2015. De ontvangen commentaren zijn daarna op 25 maart 2015 in de richtlijnwerkgroep besproken. De werkgroep heeft bekeken of en hoe commentaren aanleiding gaven tot wijziging van de oorspronkelijke (concept) tekst.

In totaal hebben 93 respondenten inhoudelijk gereageerd op één of meer van de (concept) gereviseerde modules. Deze 93 respondenten zijn als volgt verdeeld over de verschillende beroepsgroepen: VKGN, 19; V&VN, 14; NVOG, 11; NVVP, 11; NVMDL, 9; NVVH, 7; Stichting Olijf, 5; VKGL, 4; NVPO/NIP, 4; Leven met Kanker Beweging, 2; NHG, 2; NIV, 2; NVU, 2; STOET, 1.

De respondenten die hooguit persoonlijke gegevens invulden (zonder inhoudelijk commentaar te geven) en dubbeltellingen (respondenten die meermaals opnieuw begonnen aan het invullen) zijn verwijderd.

Aan de overige respondenten is een overzicht teruggekoppeld met de reacties op de geleverde commentaren. De commentaren zijn al dan niet overgenomen.

Op 25 maart 2015 heeft de werkgroep de richtlijn inhoudelijk vastgesteld. De definitieve tekst van de richtlijn is daarna ter autorisatie aangeboden aan de betrokken verenigingen/organisaties (bijlage 3 zie Algemene gegevens).

# Notities

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

|                 |                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Bewijsklasse I  | berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onder-zoek; |
| Bewijsklasse II | is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.                                   |

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

## Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

| Voor artikelen betreffende interventie |                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A1</b>                              | systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;                                     |
| <b>A2</b>                              | gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;                                 |
| <b>B</b>                               | gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek); |
| <b>C</b>                               | niet-vergelijkend onderzoek;                                                                                                                                                                 |
| <b>D</b>                               | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.                                                                                                                                      |

| Voor artikelen betreffende diagnostiek |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A1</b>                              | onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;                                                                                                                                                                                                            |
| <b>A2</b>                              | onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie; |
| <b>B</b>                               | vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>C</b>                               | niet-vergelijkend onderzoek;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>D</b>                               | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Niveau van bewijs van de conclusies |                                                                                                                        |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                            | ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2; |

|   |                                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B; |
| 3 | ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;                                |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.                        |

### Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

#### Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

|    |                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A1 | systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn                                         |
| A2 | gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie                                |
| B  | gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek) |
| C  | niet-vergelijkend onderzoek                                                                                                                                                                 |
| D  | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden                                                                                                                                      |

#### Voor artikelen betreffende: diagnostiek

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A1 | onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests                                                                                                                                                                                                           |
| A2 | onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie |
| B  | vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| C  | niet-vergelijkend onderzoek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| D  | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### Niveau van bewijs van de conclusies

|   |                                                                                                                 |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 |
| 2 | tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B                                       |
| 3 | 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C                                                        |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden                                                          |

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.